

2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um einen prospektiven, multizentrischen, offenen, randomisierten Parallelgruppenvergleich mit verschiedenen Kombinationen aus Felodipin und Ramipril bzw. deren Kombination in drei Studienarmen über 28 Tage mit vorheriger, 14tägiger Wash-out-Phase unter Placebomedikation.

Ramipril ist ein ACE-Hemmer. Es handelt sich um ein 2-AZA-Bicyclo(3.3.0)-Oktan-3-carboxilsäurederivat. Es ist eine weiße, kristalline Substanz, die in polaren organischen Lösungsmitteln löslich ist. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 105 – 112° C. Die Formel von Ramipril lautet $C_{23}H_{32}N_2O_5$. Das Molekulargewicht beträgt 416.5. Ramipril hemmt das Angiotensin-Converting-Enzyme beim Menschen und Tieren. ACE ist eine Peptidyl-Dipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktorische Substanz Angiotensin II hemmt. Angiotensin II stimuliert die Aldosteronsekretion durch den adrenalen Cortex. Eine Hemmung von ACE führt zu verminderten Plasma-Angiotensin II-Spiegeln, die wiederum zu einer Verminderung der vasopressorischen Aktivität und zu niedrigen Aldosteronsekretionen führen. Nach oraler Verabreichung von Ramipril wird die maximale Plasmakonzentration innerhalb einer Stunde erreicht. Ramipril wird fast vollständig zu Ramiprilat metabolisiert, welches eine etwa sechsmal so hohe ACE-Hemmaktivität wie Ramipril besitzt. Nach oraler Einnahme wird das Ramipril zu etwa 60 % renal eliminiert, 40 % werden im Faezes gefunden. Eine Einzeldosis von 2.5 – 20 mg Ramipril führt zu einer 60 – 80%igen Hemmung der ACE-Bildung etwa vier Stunden nach der Einnahme und zu einer 40 – 60%igen Hemmung 24 Stunden nach der Einnahme. Bei Patienten mit mildem bis moderaten Bluthochdruck führt die Ramiprilgabe zu einer Senkung des Blutdrucks ohne kompensatorische Tachykardie (50).

Felodipin ER ist ein langwirksamer Kalziumkanal-Blocker. Es handelt sich um ein Dihydropyridinderivat, das chemisch als Ethylmethyl-4-(2.3-Dichlorphenyl)-1.4-Dihydro-2.6-Dimethyl-3.5-Pyridindicarboxylat dargestellt wird. Die Summenformel lautet $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$. Felodipin ist ein leicht gelbliches kristallines Pulver mit einem Molekulargewicht von 384.26. Es ist in Wasser unlöslich, jedoch in Dichlormethan und Ethanol löslich. Seine Wirkung ist bei den Gefäßmuskeln stärker als beim Herzmuskel. In vitro wurden negativ inotrope Effekte nachgewiesen, im Tierversuch aber nicht. Die blutdrucksenkende Wirkung des Felodipins beruht auf einem dosisabhängigen Abfall des peripheren vaskulären Widerstandes mit einem moderaten reflektorischen Anstieg

der Herzfrequenz. Die Substanz hat auch einen milden diuretischen Effekt. Nach oraler Gabe wird Felodipin fast vollständig absorbiert und unterliegt einem deutlichen First-Pass-Metabolismus. Die systemische Bioverfügbarkeit des Felodipins liegt bei etwa 20 %. Die mittleren Konzentrationspeaks nach der oralen Gabe werden innerhalb von 2.5 – 5 Stunden erreicht. Felodipin wird zu mehr als 99 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmakonzentrationen des Felodipins nach einer festgelegten Einzeldosis nehmen mit zunehmendem Alter zu. Es ist also ein deutlicher Alterseffekt nachweisbar. Die mittlere Clearance des Felodipins bei älteren Hochdruckpatienten (durchschnittliches Alter 74 Jahre) beträgt nur 45 % des Wertes von jungen Personen mit einem Durchschnittsalter von 28 Jahren. Bei Patienten mit Leberschäden wird die Clearance des Felodipins auf etwa 60 % reduziert. Nach der Einnahme von Felodipin kommt es zu einer Reduktion des Blutdrucks innerhalb von zwei bis fünf Stunden, der im Mittel bei der extended-release Form (ER) 12 bis 24 Stunden anhält. In der ersten Therapiewoche kann es zu einem reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz kommen (51).

In der vorliegenden Untersuchung wurden im Rahmen einer klinischen Phase IV-Studie drei bereits auf dem Markt verfügbare Mono- bzw. Kombinationspräparate eingesetzt. Das Thema der Studie lautete: "Fixkombination Ramipril/Felodipin (Delmuno®) in der Primärtherapie der arteriellen Hypertonie (INDKOMB-Studie)". Studienleiter war Prof. Dr. J. Scholze, Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik der CHARITÉ. Die Medikamente wurden von Aventis Pharma Deutschland GmbH/Bad Soden zur Verfügung gestellt.

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, in der Zeit vom 02.03.2000 (erster Patienteneinschluss) bis 19.07.2003 (letzter Patienteneinschluss).

Da eine neue Indikation (Primäreinsatz) getestet wurde, galt die strenge Einhaltung der Deklaration von Helsinki, und die Durchführung der Studie wurde erst nach Zustimmung der Ethikkommissionen der CHARITÉ Berlin und der Ärztekammer Brandenburg aufgenommen.

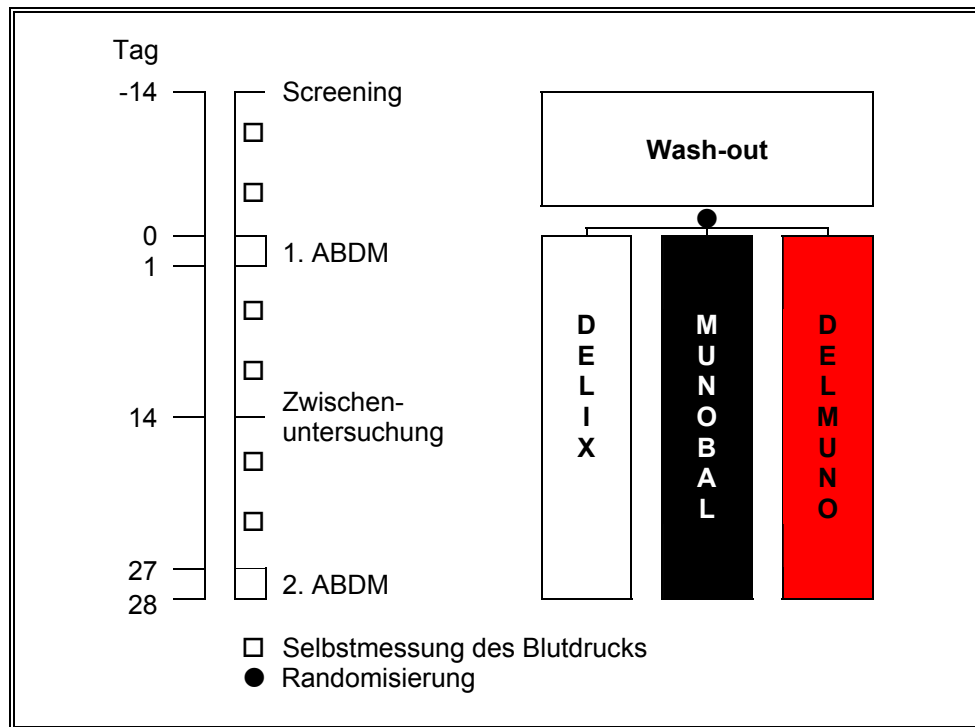


Abbildung 1: Flow-Chart der INDKOMB-Studie

24-Stunden-Blutdruckmessungen (ABDM) erfolgten an den Tagen 0-1 und 27-28, Selbstmessungen des Blutdrucks durch den Patienten an je einem Tag pro Woche der Wash-out- bzw. der Behandlungsphase. Konventionelle RR-Messungen wurden während der Arztbesuche an den Tagen -14, 0, 14 und 28 durchgeführt. Zeit und Umfang weiterer Erhebungen sind dem Ablaufschema Abbildung 2 zu entnehmen.

Bei antihypertensiv behandelten Patienten musste eine zweiwöchige therapiefreie Phase vor Studienbeginn eingehalten werden. Patienten, bei denen eine andere blutdrucksenkende Therapie notwendig war, durften nicht in die Studie aufgenommen werden. Darüber hinaus fand keine Einschränkung der Begleittherapie statt, die jedoch während des vierwöchigen Studienablaufes nicht nur sorgfältig zu dokumentieren war, sondern auch in diesem Zeitraum nicht verändert werden sollte.

Die Gegenüberstellung der Präparate erfolgte auf der Basis einer per Zufallszahlengenerator erstellten Randomisierungsliste. Die Länge der Studiendauer (28 Tage) resultierte aus der nach zwei Wochen vorgesehenen Kontrolluntersuchung mit eventueller Dosisanpassung (= Dosisverdoppelung) sowie der nach zwei weiteren Wochen vorzunehmenden Gesamtbeurteilung des individuell angepassten Therapieregimes.

2.1. Einschlusskriterien der Patienten

Es wurden ambulant therapierte, männliche und weibliche Patienten aus dem Krankenkollektiv dreier niedergelassener Praxen (Prüfzentren s. o.) für die Studie rekrutiert. Es handelte sich um die Praxen zweier Internisten und eines Allgemeinmediziners.

Die Einschlusskriterien, die am Studientag 0 (unter Placebo) verifiziert wurden, lauteten:

- Alter: 20. – 65. Lebensjahr
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung
- arterielle Hypertonie mit Schweregrad II bis III nach WHO und zwar:
 - a) bei Hypertonikern ohne bisherige Vortherapie: systol. 160 – 199 mmHg und/oder diastolisch 100 – 119 mmHg
 - b) Hypertoniker mit Vortherapie nach Absetzen unter Placebo obere Grenzwerte 179/109 mmHg. Die Obergrenzen für den systolischen und den diastolischen Blutdruck wurden (wie im Falle der nicht vorbehandelten Patienten) als ‚und/oder‘Kriterien geprüft.

2.2. Ausschluss- und Abbruchkriterien der Patienten

Es wurden folgende Kriterien für die vorliegende Studie aufgestellt, bei deren Erfüllung die Patienten entweder nicht in die Studie aufgenommen oder bei denen die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste:

Katalog der Ausschlusskriterien:

- Unverträglichkeit bzw. Allergie auf eine (oder mehrere) Prüfsubstanz(en)

- Transitorische ischämische Attacke bzw. Apoplex innerhalb der letzten 6 Monate
- instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
- bekanntes Angioödem
- therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen oder AV-Block II. oder III. Grades
- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,8 mg/dl)
- Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III oder IV)
- Leberinsuffizienz (Transaminasenerhöhung mehr als das Zweifache der Normalwerte)
- Karzinom, schwere chronische Infektionskrankheit
- instabiler Diabetes mellitus (HbA1c > 8,5%)
- Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenabusus
- Adipositas (BMI > 40 kg/m²)
- sekundäre Hypertonie (Vitium cordis)
- Schwangerschaft, Stillzeit, nicht gesicherte Antikonzeption
- Behandlung mit einer anderen Prüfsubstanz in den letzten 4 Wochen
- Notwendigkeit einer anderen blutdrucksenkenden Therapie
- voraussichtliche Non-Compliance des Patienten

Katalog der Abbruchkriterien:

- schweres unerwünschtes Ereignis (SAE = Serious Adverse Event), z.B. stationäre Einweisung, allergische Reaktion (angioneurotisches Ödem), Synkope
- Abbruch auf Wunsch des Patienten
- mangelnde Kooperationsbereitschaft, z.B. durch nachträgliche Detektion von Drogen- oder Alkoholabusus
- Blutdruck \geq 180/110 mmHg
- andere Gründe, z. B. Schwangerschaft bzw. Wegfall der Antikonzeption bei gebärfähigen Frauen.

2.3. Prüfmedikation und Wahl der Dosierung

Im Rahmen der klinischen Prüfung kamen drei unterschiedliche, bereits als Fertigarzneimittel im Verkehr befindliche, blutdrucksenkende Medikamente zum Einsatz.

Gruppe A: Ramipril (2.5 mg täglich als Filmtabletten, Dosisschema 1 – 0 – 0) bzw. *Delix*^R

Gruppe B: Felodipin ER (2.5 mg täglich als Retardtabletten, Dosisschema 1 – 0 – 0) bzw. *Munobal*^R

Gruppe C: Kombination aus Ramipril (2.5 mg) und Felodipin (2.5 mg) als Filmtablette (Dosisschema 1 – 0 – 0) bzw. *Delmuno*^R

Ausgewertet wurden von mir die Gruppen B und C. Nach der Zwischenuntersuchung am 14. Therapietag wurde die Dosis bei unzureichender Blutdrucksenkung (d. h. RR \geq 140/90 mmHg) auf 5 mg (A: Ramipril/*Delix*^R), 5 mg (B: Felodipin/*Munobal*^R) bzw. 5/5 mg (C: Ramipril + Felodipin/*Delmuno*^R) verdoppelt. Die erhöhten Dosierungen entsprechen den jeweiligen mittleren Dosierungen von Ramipril und Felodipin in der Monotherapie.

2.4. Ablauf der Studie

Der Ablauf ist in Abbildung 2 visualisiert.

Besuch	1	2a	2b	3	4a	4b
	<i>Screening</i>	<i>Behandlungs-</i> <i>beginn</i>		<i>Zwischen-</i> <i>untersuchung</i>	<i>Abschluss der</i> <i>Behandlung</i>	
Tag	-14	0	1	14	27	28
Ein- / Ausschlusskriterien	●	●	○	○	○	○
Einverständnis	●	○	○	○	○	○
Anamnese	●	○	○	○	○	○
EKG	●	○	○	○	○	○
Körperliche Untersuchung	●	○	○	○	○	●
Compliance	○	○	○	●	●	●
Konventionelle RR-Messung	●	●	○	●	○	●
Patienten-Protokoll anlegen	○	●	●	●	●	●
24-Stunden-Blutdruckmessung	○	● ⇒	●	○	● ⇒	●
Labor	●	○	○	○	○	●
Randomisierung	○	●	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse	———— Dokumentation bei Auftreten ————					
Begleittherapie	— Dokumentation bei Auftreten / Änderungen —					
Abschlussuntersuchung mit Dokumentation		⊗	⊗	⊗	⊗	●

● : durchzuführendes Programm
 ○ : nicht vorgesehen
 ⊗ : bei frühzeitiger Beendigung der Studie

Abbildung 2: Ablaufschema der Erhebungen und Maßnahmen

Die Hypertoniepatienten ohne Vortherapie erhielten 14 Tage vor Beginn der Verumphase ein Placebopräparat. Alle vortherapierten Hypertoniker beendeten 14 Tage vor dem Einsatz der Prüfsubstanz jegliche antihypertensive Therapie und nahmen ebenfalls das Placebopräparat ein. In dieser Zeit erfolgte die Erstuntersuchung mit Größe-, Gewichts- und Blutdruckbestimmung, EKG (12-Kanal Extremitäten- und Brustableitung) und die Laboruntersuchung (Kalium, Kreatinin, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Harnsäure, Blutzucker, HbA1c, ALT und Mikroalbumin im Morgenharn).

Nach den 14 Tagen der Placeboeinnahme (Run-in Phase) startete die prospektive randomisierte Therapiephase mit dem Tag 0, wenn der Patient jetzt den Ein- und Ausschlusskriterien entsprach. Der Patient erschien morgens in der Praxis, es wurden

Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Der Patient wurde entsprechend der vorherigen Randomisierung nach dem Zufallsprinzip einem Therapiearm zugeordnet (Patientennummer = Briefumschlagsnummer, im verschlossenen Umschlag befand sich der Name des Präparates). Der Patient nahm das Medikament in der niedrigsten Dosierung sofort in Gegenwart des Prüfarztes ein. Dann wurde das 24 h-Blutdruckmessgerät angelegt und der Patient instruiert (Besuch 2 a). Während der 24 h-Messung notierte der Patient in seinem Patiententagebuch alle Ereignisse, Beschwerden oder Nebenwirkungen in den vorgesehenen Spalten. Am darauf folgenden Tag (Besuch 2 b) wurde das Gerät mit den Aufzeichnungen abgegeben. Dieses Tagebuch sollte auch bei jedem Arztbesuch mitgebracht werden.

In den 14 Tagen der Placeboeinnahme begann der Patient bereits, an einem selbst gewählten, festen, wiederkehrenden Wochentag (meistens Samstag) mit einem standardisierten Blutdruckmessgerät (Fa. Hartmann, Heidenheim/Deutschland; Bezeichnung: Tensoval) seinen Blutdruck und Puls nach drei bis fünfminütigem ruhigem Sitzen ein Tagesprofil zu messen und diese in sein Patiententagebuch nebst Besonderheiten einzutragen. Dieser Eintrag erfolgte insgesamt sechs Mal über sechs Wochen (Patiententagebuch siehe Anlage I).

Die Blutdruck- und Pulsmessung erfolgte nach fest vorgegebenen Zeiten, die in der Medizinischen Poliklinik der CHARITÉ evaluiert wurden und am besten mit der 24-h-Messung (ABDM) des Hypertonikers korrelierten: sofort nach dem Aufstehen, 30 Min. nach dem Aufstehen, um 10 Uhr, um 13 Uhr, unmittelbar nach 20 Kniebeugen, um 19 Uhr und um 21 Uhr. Die Vollständigkeit der Patienteneintragungen wurde regelmäßig kontrolliert.

14 Tage nach Einnahme von Ramipril (Delix^R, 2.5 mg) oder Felodipin (Munobal^R), 2.5 mg oder der Kombination aus Ramipril+Felodipin (Delmuno^R, 2.5 mg/2.5 mg) wurden dem Patienten in der Praxis mit dem auch zu Hause verwendeten Blutdruckmessgerät der Blutdruck und die Pulsfrequenz gemessen. Der Patient hatte zu diesem Zeitpunkt noch keine Verumtablette eingenommen. Wenn der Patient also am 14. Tag der Therapiephase nicht normoton war (Blutdruck > 140/90 mmHg), wurde eine Steigerung seiner Medikamentendosis von 2.5 auf 5 mg (gleichgültig welcher Medikamentengruppe) vorgenommen. Am 28. Therapietag wurden wiederum morgens unter Praxisbedingungen mit dem Patientengerät der Blutdruck und der Puls gemessen. Dann wurde der 24 h-Messapparat angelegt und die Medikation unter ärztlicher Kontrolle eingenommen (Besuch 4 a). Am folgenden Morgen nach der Ab-

nahme des 24 h-Messapparates wurden Blut bzw. Urin abgenommen zwecks Bestimmung von Kalium, Kreatinin und Mikroalbumin im Urin sowie das aktuelle Körpergewicht registriert. Danach endete die Patientenstudie mit der ärztlichen Abschlussuntersuchung (Besuch 4 b).

Während der Studienzeit konnten die Patienten ihre gestatteten Dauermedikationen der Begleiterkrankungen, wie Antirheumatika, Antidiabetika, Migränemittel Schilddrüsenmedikamente und Kontrazeptiva weiter einnehmen, allerdings in unveränderter Dosis über den Studienablauf hinweg.

2.5. Beschreibung der Methoden

2.5.1. 24-Stunden-Blutdruck- und Herzfrequenzmessung (ABDM)

Die ABDM bringt einen großen Fortschritt für die Hypertoniediagnostik und Therapieüberwachung. Durch die hohe Messdichte (über den Tag alle 20 Min., nachts alle 30 Minuten) erhält man ein exaktes Bild der Blutdruckregulation über 24 h. Diese zahlreichen Gelegenheitsmessungen lassen eine genaue Diagnosestellung, Schweregradzuordnung und Therapieüberprüfung zu. Außerdem handelt es sich um eine kostengünstige Methode, vom Patienten auch nächtliche Blutdruckwerte ohne stationären Aufenthalt mit ständigen nächtlichen Messungen durch das Krankenhauspersonal zu erhalten. Für die vorliegende Studie wurden ausschließlich aktuell geeichte Geräte der Fa. Spacelabs Medikal für die ABDM benutzt.

Die Aufzeichnung der Parameter:

- systolischer Blutdruck (RR_{syst})
- diastolischer Blutdruck (RR_{diast})
- mittlerer arterieller Druck (MAD) = $RR_{\text{syst}} - RR_{\text{diast}}/3 + RR_{\text{diast}}$
- Herzfrequenz (Hf)

erfolgte zwischen 06.00 und 22.00 Uhr in 20minütigen Abständen und zwischen 22.00 und 06.00 Uhr in dreißigminütigen Abständen. Die Blutdruckamplitude/Puls Pressure ($RR_{\text{syst}} - RR_{\text{diast}}$) wurde im Rahmen der Auswertung berechnet. Für jede ABDM wurde die ‚Baseline‘ aus den Messungen eines Zeitintervalls von 20 Min. um den Einnahmezeitpunkt 0 Minuten herum berechnet. Es konnte sich durchaus um mehrere

Messungen handeln, da diese initial manuell ausgelöst wurden und dadurch auch kürzere Messintervalle vorkommen konnten. Die 24-Stunden-Blutdruckmessungen wurden anhand der realen Messzeiten folgenden Zeitintervallen:

1. Baseline
2. >20 Min bis 1 h nach Einnahme
3. > 1 h bis 2 h nach Einnahme
4. > 2 h bis 3 h nach Einnahme

etc. zugeordnet und über diese Intervalle gemittelt. Sie werden z.B. durch Mittelwert (*MW*) > 1 h bis 2 h oder kurz 2 h gekennzeichnet.

2.5.2. Selbstmessung des Blutdruckes und der Herzfrequenz durch die Patienten

Die in der Praxis gemessenen Blutdruckwerte (= Gelegenheitsblutdruck) stellten die Grundlage der Patientenrekrutierung vor Studienbeginn und des Monitorings während des Studienverlaufes dar. Die Messung erfolgte mittels indirekter, unblutiger Blutdruckmessung. Die heute noch übliche Manschettenmethode basiert auf der im Jahre 1896 von Riva-Rocci eingeführten und von Reglinghausen 1901 modifizierten Technik. Korotkoff führte 1905 die auskultatorische Blutdruckmessung ein.

Die Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. hat Empfehlungen postuliert, die in der vorliegenden Studie streng eingehalten wurden. Demnach sind folgende Voraussetzungen zu gewährleisten (52):

Technische Voraussetzungen: ausreichende Manschettenbreite (Standardmanschette 12 – 13 cm x 24 cm bis zu einem Oberarmumfang von 33 cm; bei einem Oberarmumfang über 33 cm betrug die Manschettengröße 38 x 50 cm), funktionstüchtiges und geeichtes Manometer (Quecksilbermanometer oder BOSO-Oszillomat).

Messablauf: Manschette am Arm fest anlegen ca. 2.5 cm oberhalb der Ellenbeuge endend, Unterarm und Ellenbeuge in Herzhöhe, Aufpumpen der Manschette ca. 30 mmHg oberhalb des palpatorisch ermittelten systolischen Blutdrucks, parallele Kontrolle des Radialispulses, Ablassen des Manschettendrucks unter Auskultation der A. brachialis mit dem Stethoskop, Ablesen des systolischen Blutdrucks am Manometer beim ersten hörbaren Geräusch, Ablesen des diastolischen Blutdrucks beim Verschwinden des Geräusches. Bei der Blutdruckmessung befindet sich der Patient in

sitzender Position. Bei der Erstuntersuchung erfolgte die Messung an beiden Armen, um Seitendifferenzen zu erkennen. Die Kontrolluntersuchungen wurden immer am gleichen Arm, bei nachgewiesener Seitendifferenz an jenem Arm mit dem höheren Blutdruck, gemessen. Die Studienpatienten wurden in die Messtechnik zur Durchführung der Eigenmessung entsprechend eingewiesen. Die vom Patienten erlernte Messtechnik und deren Messgenauigkeit wurde in der Praxis regelmäßig kontrolliert. Im Patiententagebuch befanden sich auch auf jeder Seite Hinweise zur Blutdruckmessung. Die Patienten erhielten für ihre Messungen zu Hause das Gerät Tensoval Comfort (Fa. Hartmann).

Die selbständigen Blutdruckmessungen der Patienten erfolgten in jeder Studienwoche an einem bestimmten Tag der Woche und zwar siebenmal im Verlaufe dieses Tages:

1. Messung: sofort nach dem Aufstehen
2. Messung: 30 Minuten nach dem Aufstehen
3. Messung: um 10.00 Uhr
4. Messung: um 13.00 Uhr
5. Messung: unmittelbar nach 20 Kniebeugen
6. Messung: um 19.00 Uhr
7. Messung: um 21.00 Uhr.

Die Auswertung dieser selbständig gemessenen Blutdruckwerte verfolgte die Messwerte:

- a) der 1. Messung sofort nach dem Aufstehen
- b) des Mittelwertes aus der 1. Messung (sofort nach dem Aufstehen) und der 2. Messung (30 Minuten nach dem Aufstehen)
- c) der 5. Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen
- d) dem Tagesmittelwert aller sieben Blutdruckmesswerte.

Im Einzelnen wurden systolischer (RR_{syst}) und diastolischer (RR_{diast}) Blutdruck, die Blutdruckamplitude ($RR_{\text{syst}} - RR_{\text{diast}}$), der mittlere arterielle Druck ($MAD = (RR_{\text{syst}} - RR_{\text{diast}})/3 + RR_{\text{diast}}$) und die Herzfrequenz dargestellt.

2.5.3. Konventionelle Blutdruck- und Herzfrequenzmessung

Konventionelle Blutdruckmessungen erfolgten sitzend nach vorheriger, fünfminütiger Ruhephase. Die Messungen waren immer von der gleichen Person am gleichen Arm in der Zeit von 08.00 bis 12.00 Uhr möglichst immer zum identischen Zeitpunkt durchzuführen.

Ausgewertet wurden dabei an den Untersuchungstagen -14, 0, 14 und 28 folgende Parameter:

- systolischer Blutdruck (RR_{syst})
- diastolischer Blutdruck (RR_{diast})
- mittlerer arterieller Druck (MAD)
- Herzfrequenz (HF).

2.5.4. Definition unerwünschter Ereignisse

Als unerwünschtes Ereignis (UE) wurde jedes im Verlauf der Studie auftretende Ereignis angesehen, das das Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigte. Dabei konnte es sich um jedwede Beschwerden, interkurrente Erkrankungen, Verschlechterung vorbestehender Erkrankungen, Unfälle, pathologische Laborwerte etc. handeln. Der Begriff des unerwünschten Ereignisses bedarf nicht notwendigerweise eines kausalen Zusammenhanges zwischen dem Auftreten und der Studienmedikation.

Als schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis musste beim etwaigen Auftreten jedes Ereignis

- mit tödlichem Ausgang,
- mit unmittelbar lebensbedrohlichem Charakter,
- das zu einer Krankenhauseinweisung führte,
- das eine bleibende Behinderung, Arbeitsunfähigkeit oder bedeutende Beeinträchtigung des Patienten erzeugte,
- das zu kongenitalen Missbildungen oder anderen Geburtsdefekten führte,
- das in seiner Art und Ausprägung eine besondere medizinische Bedeutung bekam,

separat dokumentiert werden. Besonders zu beachten waren klinisch relevante, unerwünschte Ereignisse, die in einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation standen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen/UAW), weitere medizinische und therapeutische Maßnahmen notwendig, einen Therapieabbruch erforderlich machten oder ein Abweichen vom normalen klinischen Verlauf der Grunderkrankung (Indikation) oder der Begleiterkrankung (atypischer Heilungsverlauf) signalisierten.

2.5.5. Laboruntersuchungen

Sämtliche Blutproben wurden im Nüchternzustand des Patienten in der Praxis morgens entnommen und zur Bestimmung der Daten an die Laborgemeinschaft Berlin/Neukölln, Dr. med. B. Schottdorf, 12059 Berlin, Timanstr. 1, per Kurier übersandt. Die Urinproben wurden im ärztlichen Praxislabor von Dr. med. F. Berthold und Kollegen in 15230 Frankfurt/Oder, Am Kleistpark 1, untersucht. Es handelte sich jeweils um zertifizierte Labors, die an entsprechenden Ringqualitätskontrollen teilnahmen.

Bei Aufnahme eines Patienten in die Studie wurden folgende Laborparameter bestimmt:

Tabelle 3: Normbereiche des Labors

Parameter	Einheit	Geschlecht	Untere Grenze	Obere Grenze
Kalium	mmol/L		3.5	5.6
Kreatinin	mg/dL	Mann	–	1.2
		Frau	–	1.1
Cholesterin	mg/dL		–	< 200
LDL-Cholesterin	mg/dL		–	< 160
HDL-Cholesterin	mg/dL	Mann	> 40	–
		Frau	> 50	–
Triglyzeride	mg/dL		–	< 200
Harnsäure	mg/dL	Mann	–	7.0
		Frau	–	5.7
Glukose	mg/dL		55	110
HbA1c	%		4.3	6.1
GPT	U/L	Mann	–	24
		Frau	–	22
Mikroalbumin im Morgenharn	mg/dL		–	< 30

[Die obere / untere Grenze gehört zum Normbereich, es sei denn, dies wird durch "<" bzw. ">" aufgehoben.]

Anhand der Laborparameter wurden folgende "Krankheiten" definiert:

↓ Diabetes mellitus (Lab):

- Glukose nüchtern > 110 mg/dL *oder*
- HbA1c > 6.1% *oder*
- orale Antidiabetika *oder*
- Insulin

↓ Niereninsuffizienz (Lab):

- Kreatinin > 1.1 mg/dL (Frau) *oder*
- Kreatinin > 1.2 mg/dL (Mann)

↓ Hyperlipidämie (Lab):

- Cholesterin \geq 200 mg/dL *oder*
- LDL-Cholesterin \geq 160 mg/dL *oder*
- Therapie mit Fibraten *oder* CSE-Hemmern

2.5.6. Körperliche Untersuchung

Die körperlichen Untersuchungsbefunde bei Beginn der Wash-out-Phase sowie bei Abschluss der Behandlung umfassten folgende Bereiche: allergische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, pAVK), Diabetes mellitus, Augen-/Ohren-/Nasen-/Halserkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, immunologische Erkrankungen, Erkrankungen der Leber, gastrointestinale Erkrankungen, urologische bzw. Nierenerkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie neurologische Erkrankungen (TIA, Apoplex). Andere Erkrankungen, die diesem Kriterienkatalog nicht zuordbar waren, wurden im Rahmen der Auswertung teils den vorgegebenen Kategorien zugeschlagen. Bei Studienbeginn wurde zusätzlich ein Ruhe-EKG aufgezeichnet.

2.5.7. Statistische Methoden

Die Datenprüfung und primäre Dateneingabe erfolgte durch das jeweilige Prüfzentrum. Die erfassten Daten wurden als SPSS-Files (Social Package for Social Sciences, Fa. SPSS GmbH/München) zur statistischen Auswertung an das Institut für Angewandte Statistik GmbH, Dr. rer. nat. Jörg Schnitker/Bielefeld übermittelt und dort ausgewertet. Die erfassten Eintragungen wurden einer Plausibilitätsprüfung unterzogen und festgestellte Fehler - wenn notwendig durch Rückgriff auf die Originaldaten - abgeklärt. Die 24-Stunden-Blutdruckmessungen wurden vollständig neu erfasst (unabhängige Doppelerfassung; autorisierter Abgleich), da keine Realzeiten und lediglich 20 Messungen (ca. sechs Stunden) bei der primären Eingabe im Prüfzentrum berücksichtigt worden waren. Aufgetretene Begleiterscheinungen wurden sorgfältig unter Berücksichtigung der zeitlichen Zuordnungen aufgearbeitet.

Die statistische Auswertung aller ermittelten Parameter umfasst die Berechnung folgender Messzahlen: arithmetischer Mittelwert, mittlere Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerte. Als signifikant galten in jedem Falle Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ($p < 0.05$). Im Text und in den Abbildungen wurden alle erhobenen Parameter als Mittelwert mit mittlerer Standardabweichung angegeben.

2.5.8. Studienstrukturierung und Protokollverletzungen

In die Studie wurden ursprünglich 149 Patienten aufgenommen, darunter jeweils 51 Patienten Gruppe B (Felodipin 2.5 mg als Retardtablette) sowie 47 Patienten in die Gruppe C (Kombination aus Ramipril 2.5 mg und Felodipin 2.5 mg als Filmtablette). Nach erfolgter Randomisierung brach ein Proband der Gruppe C die Studie bereits in der Wasch-out-Phase ab. Die Behandlung wurde später wieder aufgenommen, die erste ABDM liegt vor, jedoch fehlen weitere Dokumentationen (siehe Abbildung 3).

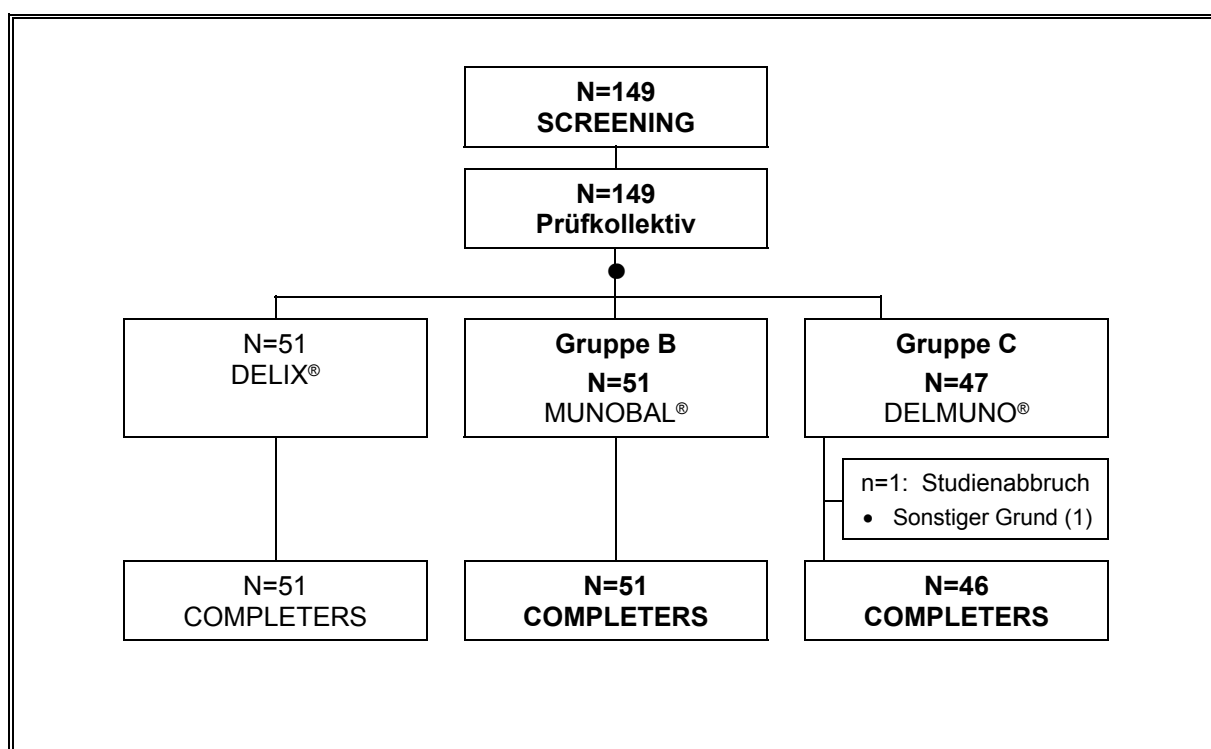


Abbildung 3: Disposition der Patienten (● = Randomisierung)

Verletzung der Einschlusskriterien

Verstöße gegen die festgelegten Einschlusskriterien wurden in 15 Fällen registriert. Davon entfielen neun Fälle (17.6 %) auf die Gruppe B (Munobal^R) und sechs Fälle (12.8 %) auf die Gruppe C (Delmuno^R). In einem Fall (Gruppe C) fehlte eine Altersangabe der Patienten. In den verbleibenden Fällen lag eine Bewertung der arteriellen Hypertonie mit Schweregrad II bis III nach WHO nicht vor (n = 9 in Gruppe B, n = 5 in Gruppe C), d. h. es wurden auch in Gruppe B und C 14 % Hypertoniker des Schweregrades I rekrutiert.

Verletzung der Ausschlußkriterien

Es fanden sich neun Protokollverletzungen der Ausschlußkriterien am Tag 0, die auf die Gesundheits-Checks entfielen. Dabei wurden überwiegend (n = 9) Patienten mit erhöhten GBT-Werten (zweimal über der Norm) eingeschlossen, zudem jeweils ein Patient mit erhöhtem HbA1c-Wert (> 8.5 %) und ein übergewichtiger Patient (BM) > 40 kg/m²). Die Gesamtzahl dieser tolerierten Verstöße verteilte sich auf zwei Verstöße (3.9 %) in Gruppe B (Munobal^R) und sechs Verstöße (6.4 %) in Gruppe C (Delmuno^R).

Studienqualität

In sieben Fällen der Gruppe B sowie in zehn Fällen der Gruppe C wurde eine formale Verletzung der Ablaufkriterien festgestellt. Dabei handelte es sich 11 Mal um ungültige ABDM-Messungen (technische Defekte, die erst bei der endgültigen Auswertung am Studienende validierbar wurden) oder unvollständige bzw. fehlende Blutdruckselbstmessungen (vier Mal), die sämtlich keine relevanten Einflüsse auf die primären und sekundären Studienziele hatten.

Bewertung der Protokollverletzungen

Die Pilotstudie wurde nach dem Intention-to-treat-Prinzip ausgewertet. Fehlende Kontrollen bzw. Zeitpunkte vorgesehener Selbstmessungen wurden nicht ersetzt. Vor allem aus technischen Gründen fehlende Werte der ABDM wurden demgegenüber komplettiert, um adäquate Verlaufsdarstellungen zu ermöglichen.