

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten und Baseline-Charakteristika

3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten schwankte zwischen 27 und 66 Jahren und betrug im Durchschnitt 52.4 ± 9.2 Jahre. Die vorgesehene obere Altersgrenze von 65 Jahren wurde in drei Fällen überschritten. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Prüfgruppen hinsichtlich des durchschnittlichen Alters ($p = 0.8147$) und auch der Verteilung in den Altersgruppen gab es nicht (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Darstellung von Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index in den Therapiegruppen

Parameter		Munobal	Delmuno
Anzahl der Patienten		51	47
Alter [Jahre]	Minimum	28	27
	Maximum	64	66
	Median	56.5	51.0
	Mittelwert	53.1	52.1
	Standardabw.	9.7	9.6
	< 40	6	7
	40 – 60	27	28
> 60	17	12	
fehlende Angaben		1	–
Geschlecht	männlich	30	28
	weiblich	21	19
Body-Mass-Index [kg/m²]	Minimum	20.0	22.5
	Maximum	42.0	38.0
	Median	28.0	28.0
	Mittelwert	29.5	28.7
	Standardabw.	4.9	4.2
	< 18.0	–	–
	18.0 – 24.9	7	9
25.0 – 29.9	21	19	
30.0 – 34.9	15	14	
≥ 35.0	8	5	

Im Gesamtkollektiv fanden sich männliche Patienten mit 56.4 % geringfügig häufiger vertreten als Frauen. Die Geschlechtsverhältnisse in den Untergruppen waren vergleichbar ($p = 0.63$).

3.1.2. Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index (kg/m^2) im Gesamtkollektiv schwankte zwischen 20 – 42 kg/m^2 mit einem Mittelwert von $29.2 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$. 42 % waren übergewichtig und nochmals 43 % adipös, d. h. nur 15 % aller eingeschlossenen Patienten waren normgewichtig. In den Prüfkollektiven unterschied sich der BMI jeweils nicht statistisch signifikant ($p = 0.6363$).

3.1.3. Anamnese der arteriellen Hypertonie

Die mediane Dauer der Hypertonie betrug im gesamten Prüfkollektiv 35 Monate. Erkrankungsintervalle mit einer Dauer von bis zu 12 Monaten kamen bei 33.8 % der Patienten vor. Ein signifikanter Unterschied der Erkrankungsdauer an arterieller Hypertonie zwischen den Prüfkollektiven fand sich nicht ($p = 0.4258$).

Tabelle 5: Dauer der Hypertonie (in Monaten) und Vorbehandlung in den beiden Prüfkollektiven

Parameter	Munobal	Delmuno	
Anzahl der Patienten	51	47	
Dauer der Hypertonie [Monate]			
<i>Dauer ≤ 1 Monat und keine Vorbehandlung = Erstdiagnose</i>	Minimum	1	1
	Maximum	249	365
	Median	47.0	34.5
	Mittelwert	56.2	54.8
	Standardabw.	5.63	7.70
	<hr/>		
	≤ 1 Monat	7	12
	>1 Mo – 1 Jahr	7	4
	>1 – 5 Jahre	15	14
	>5 – 10 Jahre	17	12
	> 10 Jahre	5	4
	fehlende Angaben	–	1
Antihypertensive Vorbehandlung			
	nein	17	17
	ja	34	29
	fehlende Angaben	–	1
Anamnese / Vorbehandlung			
	Erstdiagnose	6	11
	keine Vorbhlg.	11	6
	Monotherapie	24	22
	2 Medikamente	8	6
	3 Medikamente	2	1
	fehlende Angaben	–	1

Eine Vorbehandlung der Hypertonie wurde in 64.6 % der Fälle ausgewiesen und auch diese Häufigkeit unterschied sich nicht signifikant zwischen den Prüfkollektiven ($p = 0.9269$). In 45.6 % wurde die Vorbereitung als Monotherapie, in 15.6 % als Kombinationstherapie mit zwei Medikamenten und in 3.4 % als Kombinationstherapie mit drei Medikamenten durchgeführt. Die Häufigkeit einer Vorbehandlung mit einer Mono- oder Kombinationstherapie unterschied sich zwischen den Prüfkollektiven nicht signifikant ($p = 0.6223$).

Unter den zur medikamentösen Vorbehandlung der arteriellen Hypertonie eingesetzten Präparaten dominierten im Gesamtkollektiv Beta-Blocker (26.8 %) und ACE-Hemmer (27.5 %), gefolgt von Kalziumantagonisten (17.4 %) und Diuretika (7.4 %). Andere Medikamente wurden selten verabreicht. In den von mir ausgewerteten Gruppen führten ACE-Hemmer die Rangliste an, gefolgt von Beta-Blockern und Kalziumantagonisten (Tabelle 6). Die Häufigkeit der Behandlung mit bestimmten Medikamenten unterschied sich zwischen den Prüfkollektiven nicht signifikant (p zwischen 0.18 bis 0.74).

Tabelle 6: Art der medikamentösen Vorbehandlung in den zwei Prüfkollektiven

Medikament	Gruppe B (Munobal) n = 51	Gruppe C (Delmuno) n = 47
	n	n
Beta-Blocker	10	12
Kalziumantagonisten	14	5
ACE-Hemmer	16	14
Diuretika	5	3
Angiotensin II-Blocker	-	1
Alpha-Blocker	1	-
Andere	-	2

Die Mehrzahl der Patienten im Gesamtkollektiv litt an einer Hypertonie Grad II (44.3 %), während Hypertonie Grad I und III mit jeweils 22.8 % vorhanden waren (siehe Tabelle 7). Ein signifikanter Unterschied des Schweregrades der arteriellen Hypertonie zwischen den Prüfkollektiven fand sich nicht ($p = 0.4544$).

Tabelle 7: Schweregrad der arteriellen Hypertonie in den zwei Prüfkollektiven

Schweregrad	Gruppe B (Munobal) n = 51	Gruppe C (Delmuno) n = 47
	n	n
isol. diast. Hypertonie	-	1
isol. syst. Hypertonie	3	6
Hypertonie Grad I	14	8
Hypertonie Grad II	20	19
Hypertonie Grad III	12	12

3.1.4. Vor- bzw. Begleiterkrankungen

An Vorerkrankungen wurden im gesamten Prüfkollektiv Erkrankungen des Bewegungsapparates (45 %) am häufigsten festgestellt. Es folgten Diabetes mellitus Typ 2 (30.2 %), Augen- (17.4 %), Schilddrüsen- (16.8 %) sowie kardiovaskuläre und urologische bzw. Nierenerkrankungen mit jeweils 12.8 % (siehe Tabellen 8 und 9).

Die häufigsten Risikofaktoren waren die Hyper- bzw. Dyslipidämie (74.5 %) mit weitem Abstand vor der Hyperurikämie (26.7 %). Die Endorganschäden Mikroalbuminurie und Niereninsuffizienz wurden mit einer Prävalenz von 13.9 und 11.4 % registriert.

Die Verteilung der Begleiterkrankungen, Endorganschäden und Risikofaktoren unterschied sich nicht zwischen den Studienkollektiven (p zwischen 0.17 = Erkrankungen des Respirationstraktes und 0.67 kardiovaskuläre Krankheiten).

Tabelle 8: Begleiterkrankungen in den Studiengruppen

Parameter		Munobal	Delmuno
Anzahl der Patienten		51	47
Allergische Erkrankungen	nein ja	48 3	44 3
Kardiovaskuläre Erkrankungen	nein ja	43 8	41 6
<i>FALLS JA, Diagnose:</i>			
• KHK		4	2
• Herzinsuffizienz		1	–
• Rhythmusstörung		1	1
• pAVK		2	1
• Varikosis		2	2
Diabetes mellitus			
• anamnestisch	nein ja	48 3	45 2
• Lab	nein ja	36 15	38 9
Augenerkrankungen	nein ja	44 7	39 8
HNO-Erkrankungen	nein ja	49 2	45 2
Schilddrüsenerkrankungen	nein ja	43 8	40 7
Immunologische Erkrankungen	nein ja	51 –	47 –
Erkrankungen der Leber	nein ja	46 5	46 1
Gastrointestinale Erkrankungen	nein ja	45 6	42 5

[Lab = aktuelle Laboruntersuchung]

Interessant ist der hohe Anteil von Diabetikern, die erstmals durch die Laboruntersuchungen (BZ und HbA1c) entdeckt wurden (5.4 % waren anamnestisch

bekannt; 32.4 % wurden labormäßig identifiziert).

Tabelle 9: Begleiterkrankungen in den Studiengruppen

Parameter		Munobal	Delmuno
Urologische / Nierenerkrankungen			
• anamnestisch	nein	42	45
	ja	9	2
• Niereninsuffizienz (Lab)	nein	47	39
	ja	4	8
• Mikroalbuminurie (Lab)	nein	39	30
	ja	2	8
	f.A.	10	9
Erkrankungen des Bewegungsapparates			
	nein	32	27
	ja	19	20
Neurologische Erkrankungen			
	nein	48	39
	ja	3	8
<i>FALLS JA, Diagnose:</i>			
• TIA		–	1
• Apoplex		–	–
• Migräne		2	7
• ohne nähere Angabe		1	–
Erkrankungen des Respirationstrakts			
	nein	46	47
	ja	5	–
Erkrankungen der Haut			
	nein	50	46
	ja	1	1
Hyperlipidämie (Lab)			
	nein	11	10
	ja	40	37
Hyperurikämie (Lab)			
	nein	34	37
	ja	15	10
	f.A.	2	–

[f.A. = fehlende Angaben]

Im Gesamtkollektiv wurden 53 % der Patienten mit einer Begleitmedikation behandelt (siehe Tabelle 10). Es fand sich diesbezüglich aber kein signifikanter Unterschied ($p =$

0.4922).

Tabelle 10: Begleitmedikation

Parameter		Munobal	Delmuno
Begleittherapie erforderlich?	nein	24	25
	ja	27	22
<i>FALLS JA, Präparategruppen:</i>			
• Glykoside		1	1
• Nitrospray		2	–
• ASS 100		2	1
• Nitrate		3	1
• durchblutungsfördernde Mittel		–	–
• Antiasthmatica		4	–
• NSAR		11	12
• Kortison		2	1
• Lipidsenker		5	1
• Gichtmittel		3	1
• orale Antidiabetika		1	1
• Insulin		1	–
• Schilddrüsentherapeutika		5	3
• Sexualhormone		3	3
• Magen-Darm-Mittel		4	4
• Urologika		–	2
• Antiallergika		–	1
• Antibiotika		1	2

Insgesamt fiel auf, dass trotz eindeutig pathologischer Laborwerte nur selten eine entsprechende Pharmakotherapie durchgeführt wurde. Laborchemisch war beispielsweise in 74.5 % aller Patienten eine Hyperlipidämie diagnostiziert worden, es erhielten aber nur 8.7 % aller Patienten einen Lipidsenker. Eine Hyperurikämie war in 26.7 % der Fälle laborchemisch nachweisbar, aber auch hier lag die Häufigkeit einer Begleitmedikation mit Gichtmitteln bei nur 4.7 %. Unter den Arzneimitteln, die als Begleitmedikation verabfolgt wurden, dominierten nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), wobei auch hier keine Unterschiede zwischen den Gruppen auftraten.

3.2. Blutdruck

3.2.1. Office-Messungen der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte vor Therapiebeginn

Durch den jeweiligen Prüfarzt wurde am Tag – 14 und 0 bei den Patienten der systolische und diastolische Blutdruck gemessen, die Blutdruckamplitude bestimmt und im Rahmen der EKG-Untersuchungen auch die Herzfrequenz ermittelt. Die Resultate dieser Untersuchungen werden nachfolgend dargestellt.

Die Verteilung des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei den Messungen in der ärztlichen Praxis an den Studientagen – 14 und 0 zeigen die Tabellen 11 und 12. Die durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte unterschieden sich zwischen den drei Prüfkollektiven weder am Studientag – 14 ($p = 0.1014$) noch am Studientag 0 ($p = 0.7251$) statistisch signifikant. Gleiches galt für den Studientag – 14 ($p = 0.1805$) und den Studientag 0 ($p = 0.8804$) für den diastolischen Blutdruck.

An beiden Studientagen wies die Mehrzahl der Patienten einen systolischen Blutdruck von 140 – 159 mmHg (jeweils 45 %) bzw. einen diastolischen Blutdruck von 100 – 109 mmHg (36.9 % bzw. 39.6 %) auf.

Erfolgte keine medikamentöse Vorbehandlung des erhöhten Blutdruckes, so wiesen knapp die Hälfte der Patienten einen systolischen Blutdruck von 160 – 199 mmHg auf (46.2 %) und 51.9 % hatten einen diastolischen Blutdruck von 100 – 119 mmHg.

War jedoch in der Vorgeschichte eine blutdrucksenkende Vorbehandlung dokumentiert, wiesen hier 91.8 % der Behandelten systolische Blutdruckwerte unter 180 mmHg und 84.5 % der Behandelten diastolische Blutdruckwerte unter 110 mmHg auf.

Tabelle 11: Konventionelle Messung des systolischen Blutdruckes vor Behandlungsbeginn

Parameter	Munobal	Delmuno
Anzahl der Patienten	51	47
Systolischer Blutdruck [mmHg]		
• Besuch 1 : Tag – 14		
Minimum	128	139
Maximum	185	193
Median	155.0	161.0
Mittelwert	156.7	161.6
Standardabw.	13.4	12.8
< 140	4	1
140 – 159	26	22
160 – 179	18	21
≥ 180	3	3
• Besuch 2a: Tag 0		
Minimum	119	131
Maximum	199	191
Median	157.0	162.0
Mittelwert	160.5	162.0
Standardabw.	16.0	12.7
< 140	2	2
140 – 159	27	18
160 – 179	15	23
≥ 180	7	4
• FALLS KEINE VORBEHANDLUNG		
	[N=17]	[N=17]
< 160	9	8
160 – 199	8	9
≥ 200	–	–
• FALLS VORBEHANDLUNG*		
	[N=34]	[N=30]
< 180	31	28
≥ 180	3	2

[*: inklusive 2 Patienten mit fehlenden Angaben zur Vormedikation]

Tabelle 12: Konventionelle Messung des diastolischen Blutdruckes vor Behandlungsbeginn

Parameter	Munobal	Delmuno
Diastolischer Blutdruck [mmHg]		
• Besuch 1: Tag – 14		
Minimum	80	80
Maximum	117	119
Median	97.0	100.0
Mittelwert	98.5	99.4
Standardabw.	10.1	8.9
< 90	10	6
90 – 99	19	15
100 – 109	13	21
≥ 110	9	5
• Besuch 2a: Tag 0		
Minimum	79	81
Maximum	124	118
Median	101.0	99.0
Mittelwert	100.7	100.3
Standardabw.	8.9	10.7
< 90	5	7
90 – 99	18	17
100 – 109	21	14
≥ 110	7	9
• FALLS KEINE VORBEHANDLUNG		
	[N=17]	[N=17]
< 100	8	7
100 – 119	7	10
≥ 120	2	–
• FALLS VORBEHANDLUNG*		
	[N=34]	[N=30]
< 110	30	25
≥ 110	4	5

[*: inklusive 2 Patienten mit fehlenden Angaben zur Vormedikation]

Zwischen den Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede in den Basisblutdruckwerten beobachtet (Gruppe B 63.7 %, Hypertonieschweregrad II und III in Gruppe C 66.1 %).

3.2.2. Blutdruckamplitude

Die aus den Untersuchungen des Prüfarztes ermittelte Blutdruckamplitude unterschied sich weder am Untersuchungstag - 14 ($p = 0,2671$) noch am Tag 0 ($p = 0,6947$) zwischen den Prüfkollektiven statistisch signifikant (s. Tab. 13). Die mittlere Blutdruckamplitude im Gesamtkollektiv betrug an diesen Tagen 60 bzw. 61 mmHg.

Tabelle 13: Vom Prüfarzt gemessene Blutdruckamplitude [mmHg] an den Tagen -14 und 0

Parameter	Gruppe B (n=51)	Gruppe C (n=47)
Tag - 14:		
MW \pm SD	58,3 \pm 12,0	62,1 \pm 11,3
Median	59	61
Minimum	20	44
Maximum	89	94
Tag 0:		
MW \pm SD	59,8 \pm 13,1	61,7 \pm 12,1
Median	60	62
Minimum	29	42
Maximum	96	88

B = Felodipin 2.5 mg Retardtabl. (Munobal^R); C = Ramipril 2.5

3.2.3. Herzfrequenz

Die aus den Untersuchungen des Prüfarztes mittels EKG ermittelte Herzfrequenz unterschied sich weder am Untersuchungstag - 14 ($p = 0,5468$) noch am Tag 0 ($p = 0,6139$) zwischen den Prüfkollektiven statistisch signifikant (s. Tab. 14). Die durchschnittliche Herzfrequenz im Gesamtkollektiv betrug an diesen Tagen 80,1 bzw. 85,3 Schläge pro Minute. Die Verteilung der Herzfrequenz zu Therapiebeginn (Tag 0) in Klassen zeigt Tabelle 15. Erwähnenswert ist der hohe Anteil (mehr als ein Drittel) hyperkinetischer Patienten mit Ruhefrequenzen über 80 Schläge/min.

Tabelle 14: Vom Prüfarzt gemessene Herzfrequenz im EKG [Schläge/min] an den Tagen – 14 und 0 in den Prüfkollektiven

Parameter	Gruppe B (n=51)	Gruppe C (n=47)
Tag - 14:		
x ± SD	78,6 ± 12,0	80,4 ± 11,1
Median	79	80
Minimum	57	58
Maximum	105	109
Tag 0:		
x ± SD	59,8±13,1	61,7+12,1 62
Median	60	
Minimum	29	42
Maximum	96	88

B = Felodipin 2.5 mg Retardtabl. (Munobal®); C = Ramipril 2.5 mg + Felodipin 2.5 mg Filmtabl. (Delmuno®); x = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 15: Verteilung der Herzfrequenz am Tag 0 in den Prüfkollektiven

Herzfrequenz (Schläge/Min.)	Gruppe B (n=51)		Gruppe C (n=47)	
	n	%	n	%
< 55	1	2,0	1	2,1
55 – 74	23	45,1	23	51,1
≥ 75	26	52,9	22	53,1
< 80	32	64,7	29	61,7
≥ 80	18	35,3	17	38,3

B = Felodipin 2.5 mg Retardtabl. (Munobal®); C = Ramipril 2.5 mg + Felodipin 2.5 mg Filmtabl. (Delmuno®)

3.3. Patientenselbstmessung der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte vor Therapiebeginn

3.3.1. Systolischer und diastolischer Blutdruck

Die Patientenselbstmessung des Blutdrucks, die an einem Tag der Woche jeweils in der ersten und zweiten Wasch-out-Phase durchgeführt wurden, wurde siebenmal während eines Tages vorgenommen:

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.

In den Tabellen 16 bis 19 sind diese Messungen differenziert – wie folgt – ausgewertet:

- Die Messung I entspricht der ersten Messung (erste Messung sofort nach dem Aufstehen),
- die Messung II dem Mittelwert aus der zweiten und dritten Messung (Vormittagswerte),
- die Messung III entspricht der fünften Messung (Belastungsblutdruck) und
- die Messung IV ist der Tagesmittelwert aus der ersten bis siebenten Messung.

Die Signifikanzprüfung der systolischen Blutdruckwerte für die erste Woche ergab weder für Messung I ($p = 0,7777$), Messung II ($p = 0,6358$), Messung III ($p = 0,2090$) oder Messung IV ($p = 0,4771$) einen signifikanten Unterschied zwischen den Prüfkollektiven. Dies galt in analoger Weise für die systolischen Blutdruckwerte, die in der zweiten Woche gemessen wurden (I: $p = 0,2883$; II: $p = 0,6868$; III: $p = 0,4262$; IV: $p = 0,2132$).

Tabelle 16: Selbstmessung des systolischen Blutdrucks [mmHg] und der Herzfrequenz vor Behandlungsbeginn (-14 bis -7 Tage)

Parameter	Munobal	Delmuno
Anzahl der Patienten	51	42
1. Messung sofort nach dem Aufstehen		
Minimum	119	126
Maximum	195	192
Median	148.0	151.0
Mittelwert	150.8	153.4
Standardabw.	18.8	17.7
Mittelwert aus 1. und 2. Messung sofort bis 30' nach dem Aufstehen		
Minimum	120	127
Maximum	196	190
Median	149.0	155.5
Mittelwert	150.5	153.9
Standardabw.	18.5	17.3
5. Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen = Belastungsblutdruck		
Minimum	130	129
Maximum	219	236
Median	167.0	166.0
Mittelwert	167.6	169.3
Standardabw.	22.1	23.5
Tagesmittelwert aus 7 Messungen		
Minimum	125	126
Maximum	195	187
Median	152.0	158.5
Mittelwert	154.0	157.0
Standardabw.	16.8	15.5

Tabelle 17: Selbstmessung des systolischen Blutdrucks [mmHg] und der Herzfrequenz vor Randomisierung

Parameter	Munobal	Delmuno
1. Messung sofort nach dem Aufstehen		
Minimum	113	105
Maximum	214	189
Median	146.0	152.5
Mittelwert	150.5	152.3
Standardabw.	23.1	18.2
Mittelwert aus 1. und 2. Messung sofort bis 30' nach dem Aufstehen		
Minimum	117	113
Maximum	218	187
Median	147.0	154.0
Mittelwert	150.9	152.9
Standardabw.	21.3	16.9
5. Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen		
Minimum	118	121
Maximum	213	240
Median	169.0	170.0
Mittelwert	168.3	171.8
Standardabw.	22.5	24.4
Tagesmittelwert aus 7 Messungen		
Minimum	121	130
Maximum	210	184
Median	152.0	158.5
Mittelwert	153.8	157.6
Standardabw.	18.5	15.1

Tabelle 18: Selbstmessung des diastolischen Blutdrucks [mmHg] vor Behandlungsbeginn (-14 bis -7 Tage)

Parameter	Munobal	Delmuno
1. Messung sofort nach dem Aufstehen		
Minimum	69	68
Maximum	137	126
Median	95.0	96.0
Mittelwert	97.1	96.4
Standardabw.	12.8	12.2
Mittelwert aus 1. und 2. Messung sofort bis 30' nach dem Aufstehen		
Minimum	74	69
Maximum	120	127
Median	95.0	97.5
Mittelwert	95.2	96.1
Standardabw.	9.8	12.1
5. Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen		
Minimum	68	69
Maximum	154	170
Median	99.0	101.0
Mittelwert	101.4	104.0
Standardabw.	16.2	19.7
Tagesmittelwert aus 7 Messungen		
Minimum	74	71
Maximum	122	123
Median	93.0	98.5
Mittelwert	95.1	97.7
Standardabw.	9.2	12.6

Tabelle 19: Selbstmessung des diastolischen Blutdrucks [mmHg] vor Randomisierung (N=142)

Parameter	Munobal	Delmuno
1. Messung sofort nach dem Aufstehen		
Minimum	75	75
Maximum	136	121
Median	92.0	96.5
Mittelwert	96.2	97.0
Standardabw.	15.7	11.6
Mittelwert aus 1. und 2. Messung sofort bis 30' nach dem Aufstehen		
Minimum	74	74
Maximum	131	122
Median	92.0	95.0
Mittelwert	95.8	97.0
Standardabw.	13.7	11.7
5. Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen		
Minimum	76	77
Maximum	153	173
Median	98.0	100.0
Mittelwert	100.5	104.9
Standardabw.	16.4	17.9
Tagesmittelwert aus 7 Messungen		
Minimum	76	74
Maximum	117	118
Median	93.0	97.0
Mittelwert	94.7	97.8
Standardabw.	10.9	11.0

3.3.2. Blutdruckamplitude

In Tabelle 20 sind diese Messungen der vom Patienten selbst gemessenen Blutdruckamplitude dargelegt.

Die Signifikanzprüfung der Blutdruckamplitude für die zweite Placebo-Woche vor Randomisierung ergab weder für Messung I ($p = 0,5376$), Messung II ($p = 0,4411$), Messung III ($p = 0,2959$) oder Messung IV ($p = 0,9754$) einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Prüfkollektiven. Dies galt in analoger Weise für die Werte der Blutdruckamplitude, die in der zweiten Woche gemessen wurden (I: $p = 0,9126$; II: $p = 0,8664$; III: $p = 0,5113$; IV: $p = 0,9379$).

Tabelle 20: Selbstmessung der Blutdruckamplitude [mmHg] vor Randomisierung (-7 bis 0 Tage)

Parameter	Munobal	Delmuno
1. Messung sofort nach dem Aufstehen		
Minimum	26	29
Maximum	109	88
Median	52.0	56.5
Mittelwert	54.3	55.2
Standardabw.	15.7	12.6
Mittelwert aus 1. und 2. Messung sofort bis 30' nach dem Aufstehen		
Minimum	32	35
Maximum	116	87
Median	54.0	55.5
Mittelwert	55.4	56.2
Standardabw.	14.6	11.9
5. Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen		
Minimum	32	22
Maximum	123	106
Median	71.0	69.0
Mittelwert	67.7	66.8
Standardabw.	19.9	18.9
Tagesmittelwert aus 7 Messungen		
Minimum	38	41
Maximum	117	81
Median	56.0	61.0
Mittelwert	59.0	59.8
Standardabw.	13.7	9.7

3.3.3. Herzfrequenz

In den Tabellen 21 und 22 sind die Messungen der Herzfrequenz bei der Patientenselbstmessung dargestellt.

Die Signifikanzprüfung der Herzfrequenz für die erste Woche ergab weder für Messung

I ($p = 0,1232$), Messung II ($p = 0,1402$), Messung III ($p = 0,6370$) oder Messung IV ($p = 0,1271$) einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Prüfkollektiven. Dies galt in analoger Weise für die Herzfrequenzwerte, die in der zweiten Woche gemessen wurden (I: $p = 0,1407$; II: $P = 0,3159$; III: $p = 0,8967$; IV: $p = 0,4669$).

Tabelle 21: Selbstmessung der Herzfrequenz [s/min] vor Behandlungsbeginn (-14 bis 7 Tage)

Herzfrequenz in Woche 1 [s/min]		
Parameter	Munobal	Delmuno
1. Messung sofort nach dem Aufstehen		
Minimum	55	55
Maximum	148	102
Median	76.0	69.5
Mittelwert	78.8	73.2
Standardabw.	16.8	11.0
Mittelwert aus 1. und 2. Messung sofort bis 30' nach dem Aufstehen		
Minimum	56	57
Maximum	120	96
Median	77.0	72.5
Mittelwert	78.5	74.8
Standardabw.	13.5	9.8
5. Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen		
Minimum	65	57
Maximum	147	152
Median	91.0	94.0
Mittelwert	92.5	90.5
Standardabw.	17.1	19.2
Tagesmittelwert aus 7 Messungen		
Minimum	60	60
Maximum	127	119
Median	82.0	76.0
Mittelwert	82.9	78.9
Standardabw.	13.3	10.8

Tabelle 22: Selbstmessung der Herzfrequenz vor Randomisierung

Herzfrequenz in Woche 2 [s/min]		
Parameter	Munobal	Delmuno
1. Messung sofort nach dem Aufstehen		
Minimum	58	54
Maximum	130	107
Median	76.0	72.0
Mittelwert	79.8	74.1
Standardabw.	15.8	12.7
Mittelwert aus 1. und 2. Messung sofort bis 30' nach dem Aufstehen		
Minimum	57	53
Maximum	119	121
Median	77.0	75.5
Mittelwert	80.3	76.1
Standardabw.	14.4	13.5
5. Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen		
Minimum	58	64
Maximum	135	154
Median	91.0	88.0
Mittelwert	91.0	92.7
Standardabw.	16.3	20.0
Tagesmittelwert aus 7 Messungen		
Minimum	61	57
Maximum	136	124
Median	82.0	80.5
Mittelwert	82.8	80.2
Standardabw.	13.0	12.0

3.4. EKG-Befund vor Behandlungsbeginn (Herzfrequenz, Solokov-Index/SLI, pathologische EKG-Zeichen)

Die mittels EKG ermittelte Herzfrequenz unterschied sich vor Behandlungsbeginn zwischen den Prüfkollektiven nicht statistisch signifikant ($p = 0,5720$). Dies galt ebenso für den Solokov-Index ($p = 0,4056$) und die pathologischen EKG-Befunde wie ST-Strecken-Veränderungen und T-Abflachung (Tabelle 23).

Tabelle 23: EKG-Befund vor Behandlungsbeginn

Parameter		Munobal	Delmuno
Anzahl der Patienten		51	47
Herzfrequenz [1/min]	Minimum	53	51
	Maximum	99	106
	Median	75.0	74.0
	Mittelwert	74.7	75.5
	Standardabw.	9.8	13.5
	< 55	1	1
	55 – 74	23	23
	≥ 75	26	22
	< 80	32	29
	≥ 80	18	17
SLI [mV]	Minimum	0.8	1.0
	Maximum	3.4	3.4
	Median	1.60	1.70
	Mittelwert	1.79	1.76
	Standardabw.	0.64	0.54
Pathologischer Befund	nein	47	41
	ja	4	5
<i>FALLS JA</i> , Befund:			
• Ischämiezeichen		4	5

3.5. Subjektive Beschwerden vor Behandlungsbeginn

Im Gesamtkollektiv fanden sich vor Behandlungsbeginn subjektive Beschwerden in 18 Fällen (je 36 %) in der Gruppe B sowie in 16 Fällen (36,3 %) in der Gruppe C. Ein signifikanter Unterschied der jeweiligen Symptome (siehe Tabelle 24) zwischen den Prüfkollektiven fand sich nicht (jeweils $p > 0,05$). Am häufigsten traten in allen Prüfgruppen Kopfschmerzen (25,4 – 27,4 %) auf. Etwa jeder zehnte Patient klagte über Schwindelgefühl, etwa jeder 12. Patient litt an Herzrasen und jeder 14. Patient berichtete Übelkeit.

Interessanterweise überwiegen dabei die Patienten mit Mehrfachnennungen von Nebenwirkungen bzw. subjektiven Gesundheitsstörungen.

Tabelle 24: Subjektive Beschwerden in der Wash-out-Phase

Parameter	Munobal	Delmuno
Anzahl der Patienten	51	47
Subjektive Beschwerden in der Wash-out-Phase		
nein	33	28
ja	18	16
k. A.	–	3
<i>FALLS JA, Diagnose:</i>		
• individuelle Anzahl der Symptommennungen		
1	5	8
2	6	5
3	4	3
4	3	–
5	–	–
• Gesamtzahl der Nennungen	41	27

Symptome*		
Kopfschmerzen	13	11
Schwindel	5	4
Herzrasen	6	2
Übelkeit	6	3
Müdigkeit	3	1
Herzstechen	–	2
Innere Unruhe	–	2
Atemnot	2	2
Schweißausbruch	3	–
Wärmegefühl	–	–
Schlafstörungen	1	–
Schluckbeschwerden	1	–
Luftbeschwerden	1	–
Ödeme	–	–

[*: in Prozent von N=145]

3.6. ABDM-Ergebnisse

In der 24-Stunden-Blutdruckmessung wurden im stündlichen Abstand die durchschnittlichen Messwerte des Blutdruckes, der Herzfrequenz, der Blutdruckamplitude, des mittleren arteriellen Drucks und der Herzfrequenz bestimmt. Nachfolgend werden die Ergebnisse separat dargelegt. In den Abbildungen ist die Differenz der stündlich gemessenen Werte zum Ausgangswert (Baseline-Wert) wiedergegeben. Falls der Gutachter die Absolutwerte im Original benötigt, können diese jederzeit in Tabellenform nachgeliefert werden. Der Umfang würde jedoch die Arbeit sprengen. Als Baseline wurde der Mittelwert aus den ersten beiden Messungen nach Anlagen des Gerätes genommen.

3.6.1. ABDM-Baseline zu Behandlungsbeginn

Der Durchschnittswert wurde deshalb aus den ersten beiden ABDM-Meßwerten nach Anlagen des Gerätes verwendet, weil bekanntermaßen der erste Messwert aufgrund eines ausgeprägten „Praxis- oder white-coate-Effektes“ zu hoch ausfällt. Der zweite Wert nach 20 Minuten ist zwar formal schon nach Medikamenteneinnahme, aber aufgrund der pharmakokinetischen Daten der verwendeten Antihypertensiva ist dieser Effekt zu vernachlässigen bzw. reduziert höchstwahrscheinlich den Mittelwert „to the mean“.

Diese Werte ergaben für den systolischen ($p = 0,9956$) und diastolischen ($p = 0,2213$) Blutdruck sowie die Blutdruckamplitude ($p = 0,2974$), den mittleren arteriellen Druck ($p = 0,6607$) und die Herzfrequenz ($p = 0,1088$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Prüfkollektiven. Die Resultate für die Baseline-Messungen sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Baselinewerte aus dem ABDM des Blutdrucks und der Herzfrequenz an Tag 0

Parameter	Munobal	Delmuno
Anzahl der Patienten	51	47
Systolischer Blutdruck [mmHg]		
Minimum	121	125
Maximum	204	189
Median	158.0	158.0
Mittelwert	158.6	158.5
Standardabw.	17.4	14.5
Diastolischer Blutdruck [mmHg]		
Minimum	72	79
Maximum	131	123
Median	97.0	100.0
Mittelwert	97.2	100.3
Standardabw.	12.3	11.4
Blutdruckamplitude [mmHg]		
Minimum	30	39
Maximum	100	83
Median	60.0	57.0
Mittelwert	61.6	58.5
Standardabw.	14.3	10.7
Herzfrequenz [/min]		
Minimum	61	59
Maximum	110	135
Median	82.0	84.0
Mittelwert	85.2	84.7
Standardabw.	11.2	13.2

3.6.2. Verlauf systolischer Blutdruck am ersten Behandlungstag

Der systolische Blutdruck sank in zwei Stufen (Stunde 1 bis 6 und Stunde 14 - 23) ab (siehe Abbildung 4 und Tabelle 26), wobei es zwischen den Kollektiven keine Unterschiede gab.

Die zweite Absenkung entspricht vordergründig der Nachtabenkung im ABDM (=

dipping), die erste ist vorwiegend medikamentenbedingt. Zur genauen Betrachtung der Werte wurden bei den systolischen Drücken die Werte nochmals mit ihrem jeweiligen Minimal- und Maximalwerten in der Tabelle dargestellt.

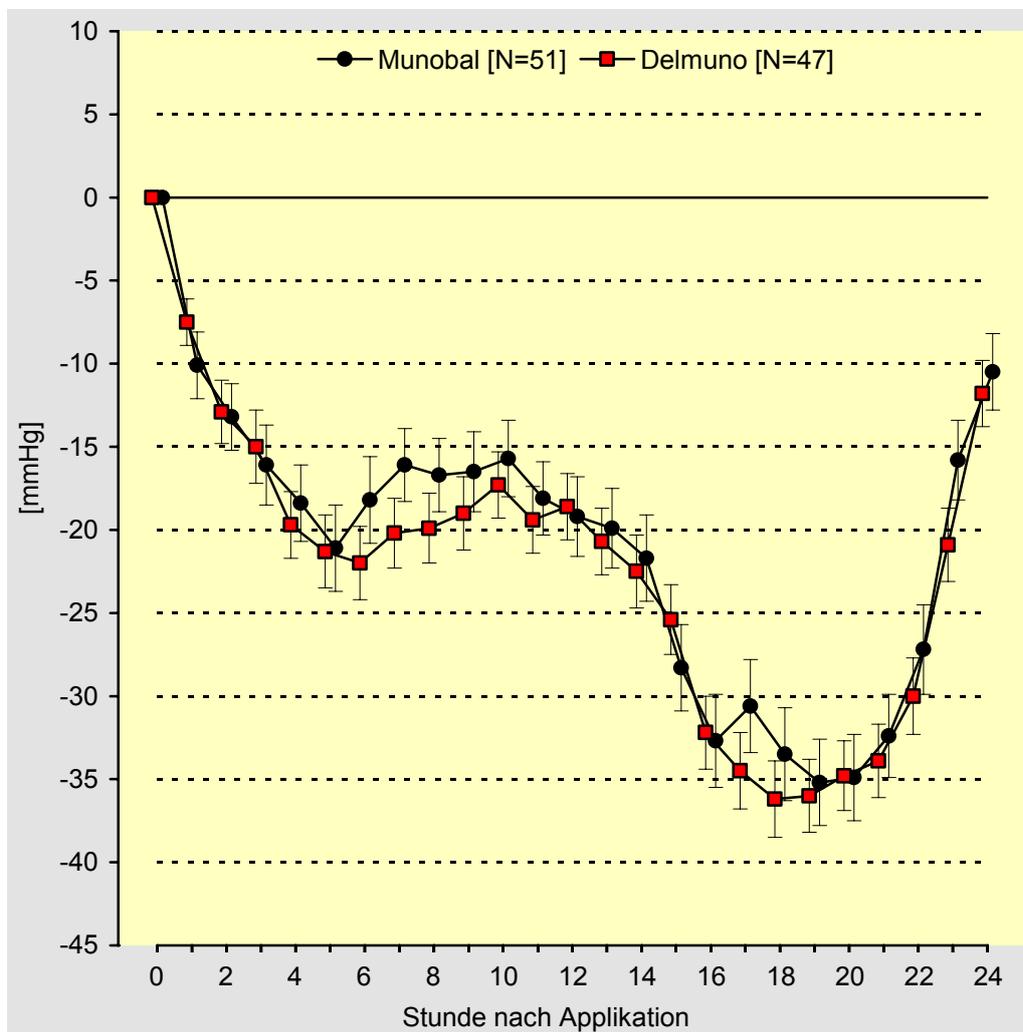


Abbildung 4: Differenzen des systolischen Blutdrucks (mmHg) gegenüber der Baseline nach 1. Medikamenteneinnahme: alle Patienten (MW \pm SEM)

Tabelle 26: Differenzen der ABDM versus Baseline nach der ersten Medikamenteneinnahme: Alle Patienten

Stunde	Munobal [N=51]					Delmuno [N=47]				
	MW	SEM	Min	Median	Max	MW	SEM	Min	Median	Max
1 h	-10.1	2.0	-58	-8.0	33	-7.5	1.4	-28	-8.0	13
2 h	-13.2	2.0	-47	-13.0	26	-12.9	1.9	-44	-12.0	15
3 h	-16.1	2.4	-65	-15.0	16	-15.0	2.2	-47	-14.0	18
4 h	-18.4	2.3	-69	-19.0	11	-19.7	2.0	-45	-21.0	7
5 h	-21.1	2.6	-64	-20.0	19	-21.3	2.2	-55	-21.0	27
6 h	-18.2	2.6	-62	-14.0	12	-22.0	2.2	-67	-23.0	17
7 h	-16.1	2.2	-49	-14.0	17	-20.2	2.1	-62	-21.0	12
8 h	-16.7	2.2	-61	-18.0	13	-19.9	2.1	-59	-20.0	11
9 h	-16.5	2.4	-74	-14.0	17	-19.0	2.2	-54	-19.0	22
10 h	-15.7	2.3	-65	-15.0	12	-17.3	2.0	-44	-17.0	19
11 h	-18.1	2.2	-55	-18.0	20	-19.4	2.0	-47	-19.0	12
12 h	-19.2	2.4	-66	-20.0	13	-18.6	2.0	-47	-18.0	10
13 h	-19.9	2.4	-61	-19.0	15	-20.7	2.0	-60	-21.0	11
14 h	-21.7	2.6	-73	-21.0	12	-22.5	2.2	-58	-23.0	5
15 h	-28.3	2.6	-66	-31.0	4	-25.4	2.1	-60	-26.0	5
16 h	-32.7	2.8	-76	-32.0	2	-32.2	2.2	-72	-33.0	-2
17 h	-30.6	2.8	-75	-29.0	8	-34.5	2.3	-67	-35.0	3
18 h	-33.5	2.8	-70	-30.0	9	-36.2	2.3	-68	-35.0	-3
19 h	-35.2	2.6	-76	-34.0	2	-36.0	2.2	-69	-35.0	-2
20 h	-34.9	2.6	-72	-35.0	5	-34.8	2.1	-61	-35.0	2
21 h	-32.4	2.5	-74	-36.0	-2	-33.9	2.2	-73	-35.0	10
22 h	-27.2	2.7	-81	-27.0	4	-30.0	2.3	-64	-30.0	-1
23 h	-15.8	2.4	-67	-15.0	26	-20.9	2.2	-58	-21.0	8
24 h	-10.5	2.3	-51	-11.0	29	-11.8	2.0	-51	-11.0	20

MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Mi = mathematisches Minimum (entspricht größter Blutdrucksenkung), Ma = mathematisches Maximum (entspricht niedrigster Blutdrucksenkung)

Für die ersten sechs Stunden nach Medikamenteneinnahme wurde in den Prüfgruppen der vorgegebenen Zielparameter die maximale Reduktion des systolischen Blutdrucks berechnet (siehe Tabelle 27). Im Durchschnitt betrug die Reduktion 39,7 mmHg (Gruppe B: Felodipin) und 34,4 mmHg (Gruppe C: Ramipril + Felodipin), jedoch zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede dieser Reduktion zwischen Gruppe B und C ($p = 0,5790$).

Die Abnahme des systolischen Blutdrucks um 30 mmHg oder mehr fand sich in jedem Prüfkollektiv in etwas mehr als der Hälfte der behandelten Fälle, jedoch fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe B und C ($p = 0,9258$), siehe Tabelle 27.

Eine Abnahme des systolischen Blutdrucks um 100 mmHg oder mehr fand sich in

jedem Prüfkollektiv nur selten, wobei Patienten unter Felodipin mit 9,8 % die zahlenmäßig häufigsten Abfälle unter dieser Marke verzeichneten. Es fand sich aber diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe B und C ($p = 0,1133$) so dass die RR_{syst} -Abnahmen unter Felodipin (B) und Felodipin + Ramipril (C) nur als tendenzieller Unterschied gewertet werden können (siehe Tabelle 27). Interessanterweise war eine solch starke Blutdruckreduktion unter der Kombinationstherapie am ersten Behandlungstag am seltensten.

Tabelle 27: Maximale Abnahme des systolischen Blutdrucks (RR_{syst}) in den ersten sechs Stunden nach der ersten Medikamenteneinnahme in den Prüfkollektiven

RR_{syst} -Abnahme (mmHg)	Gruppe B (n = 51)		Delmuno (n = 47)	
MW \pm SD	39,7 \pm 22,6		34,4 \pm 13,6	
Median	36		32	
Minimum	4		1	
Maximum	115		69	
> 30 mmHg	20	39,2 %	18	38,3 %
30 bis < 40 mmHg	11	21,6 %	12	25,5 %
40 bis < 50 mmHg	2	3,9 %	8	17,0 %
50 bis < 60 mmHg	8	15,7 %	7	14,9 %
\geq 60 mmHg	10	19,6 %	2	4,3 %
RR_{syst} -Abnahme \geq 30 mmHg				
- nein	46	90,2 %	46	97,9 %
- ja	5	9,8 %	1	2,1 %
RR_{syst} -Abnahme < 100 mmHg)				
- nein	46	90,2 %	46	97,9 %
- ja	5	9,8 %	1	2,1 %

B = Felodipin 2.5 mg Retardtabl. (Munobal^R); C = Ramipril 2.5 mg + Felodipin 2.5 mg Filmtabl. (Delmuno^R); MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.6.3. Diastolischer Blutdruck

Der diastolische Blutdruck sank analog zum systolischen (Stunde 1 – 6 und Stunde 15 – 20) ab (siehe Abbildung 5). Die erste Senkung fand nach der Medikamenteneinnahme statt, die zweite in Form der normalen Tag-/Nacht-Rhythmik in den Schlafstunden (Nachtwerte), wobei es zwischen den Kollektiven keine signifikanten Unterschiede gab. Da der diastolische Wert für die Orthostaseproblematik von untergeordneter Bedeutung ist und analog zum systolischen Blutdruck keine Besonderheiten in den Gruppen beobachtet wurden, wird auf die Darstellung der Absolutdifferenzen verzichtet und nur die durchschnittliche maximale Abnahme in den Gruppen dargestellt, die ebenfalls keine Unterschiede unter Munobal und der Kombination erkennen ließen.

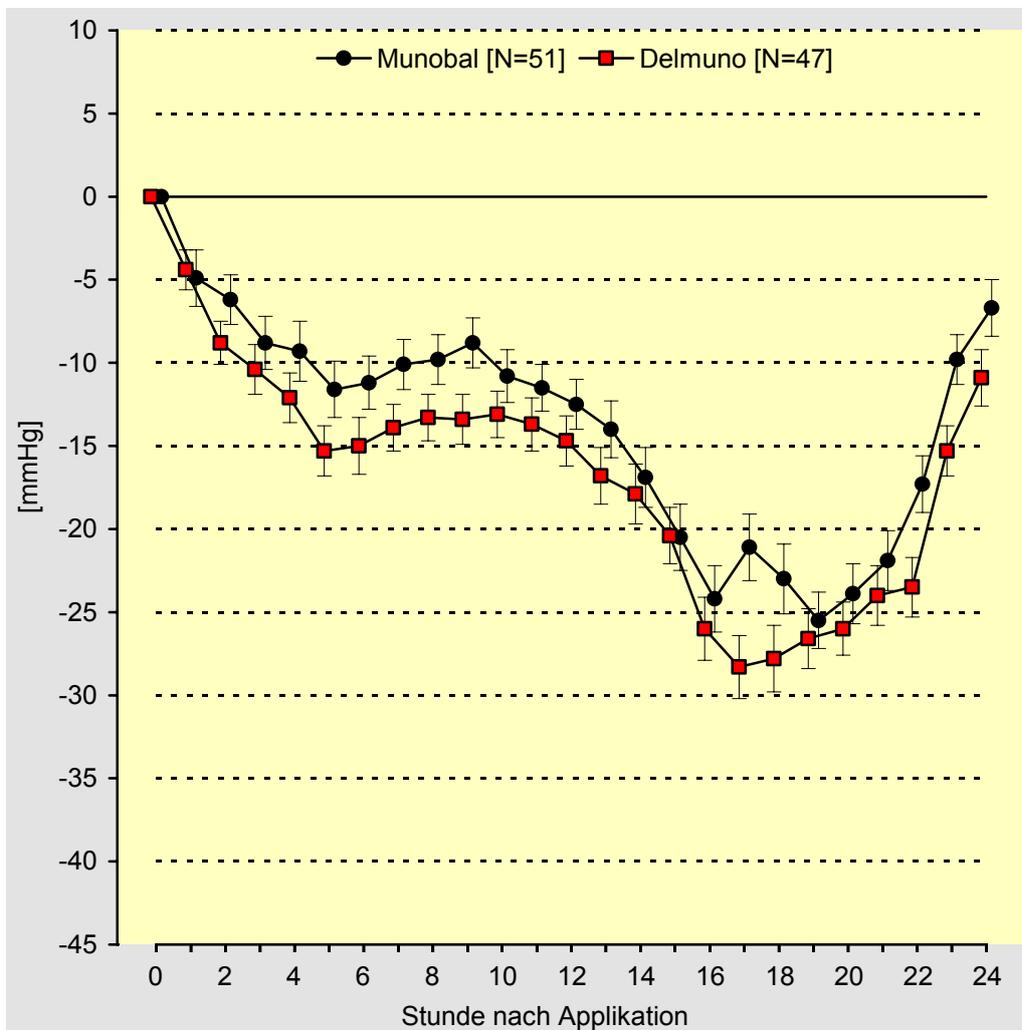


Abbildung 5: Differenzen des diastolischen Blutdrucks (mmHg) gegenüber der Baseline nach 1. Medikamenteneinnahme: alle Patienten (MW \pm SEM)

Tabelle 28: Maximale Abnahme des diastolischen Blutdrucks (RR_{diast}) in den ersten sechs Stunden nach der ersten Medikamenteneinnahme in den Prüfkollektiven

RR _{diast} -Abnahme (mmHg)	Gruppe B (n = 51)	Delmuno (n = 47)
MW ± SD	26,3 ± 14,6	25,7 ± 10,5
Median	25	25
Minimum	2	3
Maximum	70	47

B = Felodipin 2.5 mg Retardtabl. (Munobal[®]); C = Ramipril 2.5 mg + Felodipin 2.5 mg Filmtabl. (Delmuno[®]); MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.6.4. Blutdruckamplitude

Die Blutdruckamplitude oder der Pulsdruck sanken ebenfalls in zwei Stufen (Stunde 1 bis 6 und Stunde 15 bis 20) ab (siehe Abbildung 6), wobei sich zwischen den Kollektiven keine Unterschiede zeigten.

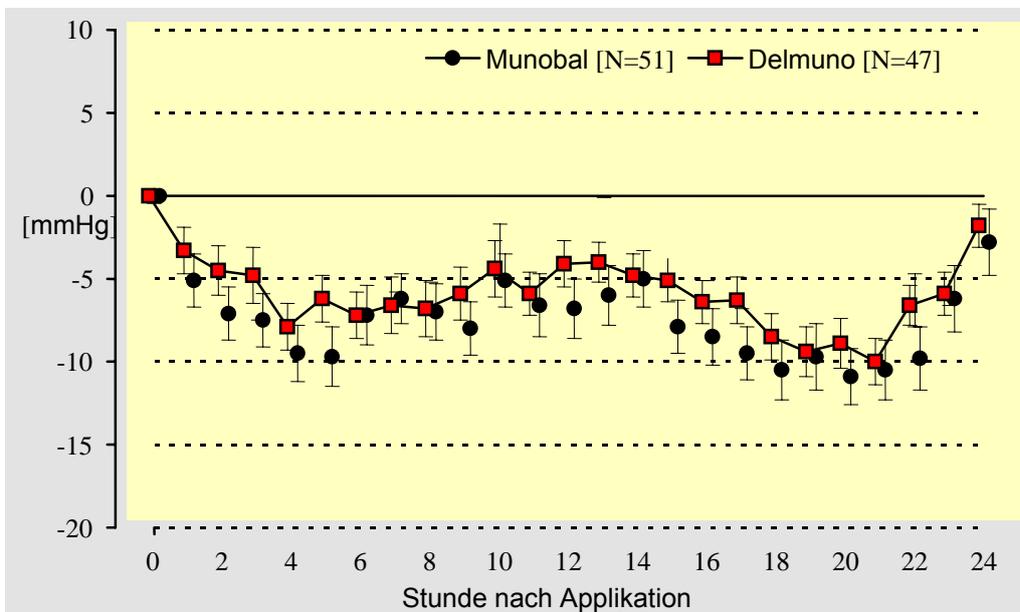


Abbildung 6: Differenzen der Blutdruckamplitude (mmHg) gegenüber der Baseline nach erster Medikamenteneinnahme: alle Patienten (MW ± SEM)

Der Abfall des Pulsdruckes liegt zwischen fünf und zehn Prozent der Ausgangswerte und ist nicht so ausgeprägt wie die Blutdruckabfälle, da die Medikamente auf systolischen und diastolischen Blutdruck gleichermaßen einwirkten.

3.6.5. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz nahm in den ersten Tagesstunden nach der Medikamenteneinnahme zu, blieb bis zur zehnten Stunde auf einem Plateau und sank in den Abend- und Nachtstunden ab. Erst ab der 21. Stunde kam es zu einem deutlichen Anstieg wieder auf das Ausgangsniveau (siehe Abbildung 7), wobei sich zwischen den Kollektiven – insbesondere zwischen Munobal und Delmuno – kein deutlicher Unterschied zeigte.

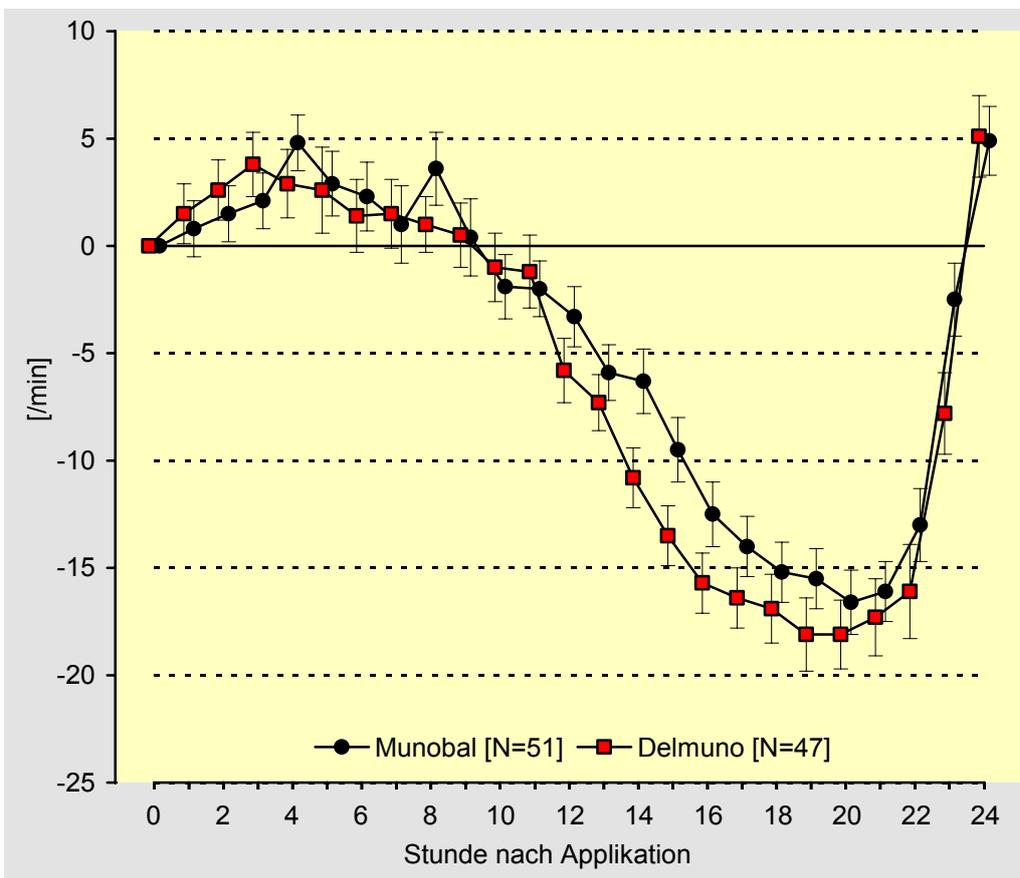


Abbildung 7: Differenzen der Herzfrequenz (/min) gegenüber der Baseline nach erster Medikamenteneinnahme: alle Patienten (MW \pm SEM)

3.7. Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach der ersten Arzneimittelaufnahme

Die am ersten Tag der Anwendung registrierten unerwünschten Ereignisse werden zusammenfassend in Tabelle 29 ausgewiesen. Insgesamt wurden unter Munobal in 27,5 % der Fälle und unter Delmuno bei 25,5 % aller Patienten unerwünschte Ereignisse registriert. Innerhalb der ersten sechs Stunden waren es unter Munobal 13,7 % (n = 7) und Delmuno 19,1 % (n = 9).

Zusammenfassend ergab sich folgende Verteilung der Beschwerden:

Tabelle 29: Unerwünschte Ereignisse nach der 1. Einnahme der Prüfmedikation (in []: Δ RRs \geq 30 mmHg oder RRs $<$ 100 mmHg in dem betreffenden Intervall)

Parameter	Munobal	Delmuno
Anzahl der Patienten	51	47
Unerwünschte Ereignisse*		
nein	37 (72.6%)	35 (74.5%)
ja	14 (27.5%)	12 (25.5%)
<i>FALLS JA:</i>		
Im Intervall \leq 6h		
1 Symptom	7	5
2 Symptome	–	3
3 Symptome	–	–
4 Symptome	–	1
Symptome \leq 6h		
• Kopfschmerzen	5 [3]	7 [5]
• Müdigkeit	–	3 [1]
• Wärmegefühl	2 [1]	2 [–]
• Innere Unruhe	–	1 [–]
• Antriebslosigkeit	–	1 [–]
• Schweißausbruch	–	1 [1]
Summe	7	15
Im Intervall $>$ 6h		
1 Symptom	11	4
2 Symptome	3	2
3 Symptome	–	1
Symptome $>$ 6h		
• Kopfschmerzen	9 [8]	5 [4]
• Schlafstörungen	3 [3]	–
• Innere Unruhe	–	1 [1]
• Müdigkeit	1 [1]	1 [1]
• Herzrasen	1 [1]	–
• Schwindel	–	1 [1]
• Atemnot	–	1 [1]
• Kalte Hände	1 [1]	–
• Schmerzen, Brust	–	1 [1]
• Schweißausbruch	1 [1]	–
• Sodbrennen	1 [1]	–
• Übelkeit	–	1 [1]
Summe	17	11

[*: p=0.9703]

Im Vordergrund standen Kopfschmerzen mit: Munobal (n = 5), Delmuno (n = 7) Nennungen, die in drei bzw. fünf Fällen mit einem Blutdruckabfall systolisch um \geq 30 mmHg in Verbindung standen.

3.8. Risiko orthostatischer Reaktionen

In den folgenden Tabellen 30 und 31 werden die maximalen Änderungen des Blutdrucks mit den gleichzeitigen Änderungen der Herzfrequenz in Verbindung gebracht. Unter Munobal fanden sich vier Patienten mit RR_s -Abnahmen ≥ 50 mmHg und Frequenzsteigerungen > 20 /min. Symptome wurden in diesen „kritischen“ RR_s -HF-Situationen **nicht** registriert (Tabelle 30).

Tabelle 30: Maximale Abnahmen des systolischen Blutdrucks und zeitgleiche Änderung der Herzfrequenz im Intervall ≤ 6 h nach der 1. Einnahme von Munobal 2.5 (in []: Anzahl der UE-Nennungen)

Abnahme RR_s [mmHg]	Zunahme der Herzfrequenz [/min]				
	≤ 0	$> 0 - 10$	$> 10 - 20$	$> 20 - 30$	> 30
< 30	11 [2]	7 [1]	2	–	–
$30 - < 40$	4	2	5 [1]	–	–
$40 - < 50$	1	1	–	–	–
$50 - < 60$	2	1	3	1	1
≥ 60	7 [3]	1	–	1	1

Unter Delmuno wurde nur in einem Fall eine Blutdrucksenkung ≥ 50 mmHg mit einer Frequenzsteigerung $> 20 - 30$ /min beobachtet. Auch er gab keine Beschwerden im Sinne einer UE an (Tabelle 31).

Tabelle 31: Maximale Abnahmen des systolischen Blutdrucks und zeitgleiche Änderung der Herzfrequenz im Intervall ≤ 6 h nach der 1. Einnahme von Delmuno 2.5/2.5 (in []: Anzahl der UE-Nennungen)

Abnahme RR_s [mmHg]	Zunahme der Herzfrequenz [/min]				
	≤ 0	$> 0 - 10$	$> 10 - 20$	$> 20 - 30$	> 30
< 30	9 [3]	5	1 [1]	2	1
$30 - < 40$	6 [2]	3	3	–	–
$40 - < 50$	2 [1]	3	2	1	–
$50 - < 60$	3 [2]	3	–	1	–
≥ 60	2	–	–	–	–

Ein „orthostatisches Risiko nach der ersten Anwendung liegt vor, wenn

- die RR_s-Senkung in den ersten sechs Stunden im Maximum wenigstens 30 mmHg beträgt und diese Abnahme zeitgleich mit einer Frequenzsteigerung > 20/min verbunden ist *und/oder*
- parallel zur RR-Senkung in den ersten sechs Stunden eine Frequenzsteigerung um maximal > 20 /min beobachtet wird, die im Maximum zeitgleich mit einer RR_s-Senkung um wenigstens 30 mmHg verbunden ist.

Dies war bei Munobal und Delmuno bei jeweils vier Patienten der Fall, was einer prozentualen Häufigkeit von 7.8 bzw. 8.5 % entspricht. Alle diese Patienten waren nicht symptomatisch.

Aufgrund dieser Ereignisse bestehen weder bei den asymptomatischen noch symptomatischen orthostatischen Risiken Unterschiede zwischen Felodipin ER und der Kombination mit Ramipril in Delmuno.

3.9. Vorbehandelte versus unvorbehandelte Patienten

Da es aus klinischer Erfahrung wahrscheinlicher ist, dass unvorbehandelte Patienten intensiver auf ein Blutdruckmedikament reagieren, prüften wir die Blutdruck- und Herzfrequenzsituation entsprechend dieses Differenzierungskriteriums (Abbildungen 8 und 9).

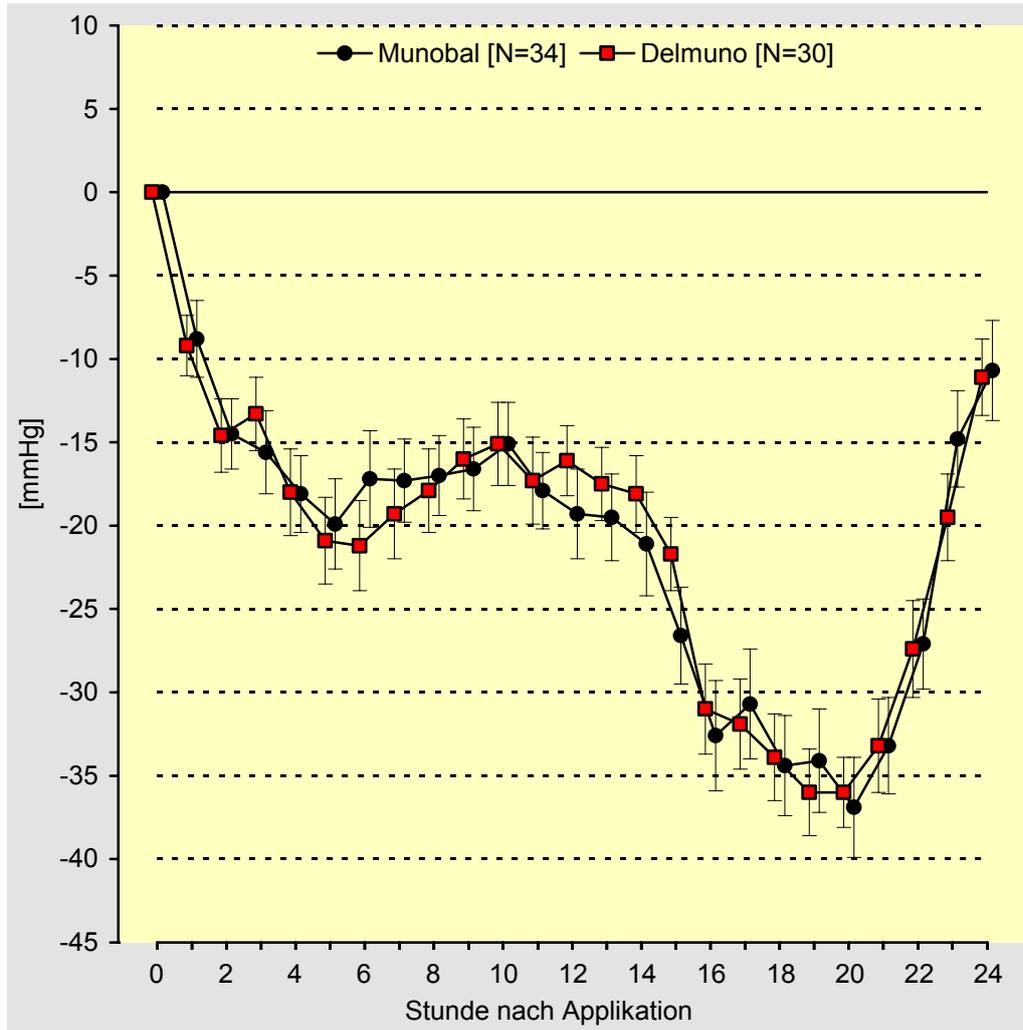


Abbildung 8: Differenzen des systolischen Blutdrucks (mmHg) gegenüber der Baseline nach erster Medikamenteneinnahme: vorbehandelte Patienten (MW \pm SEM)

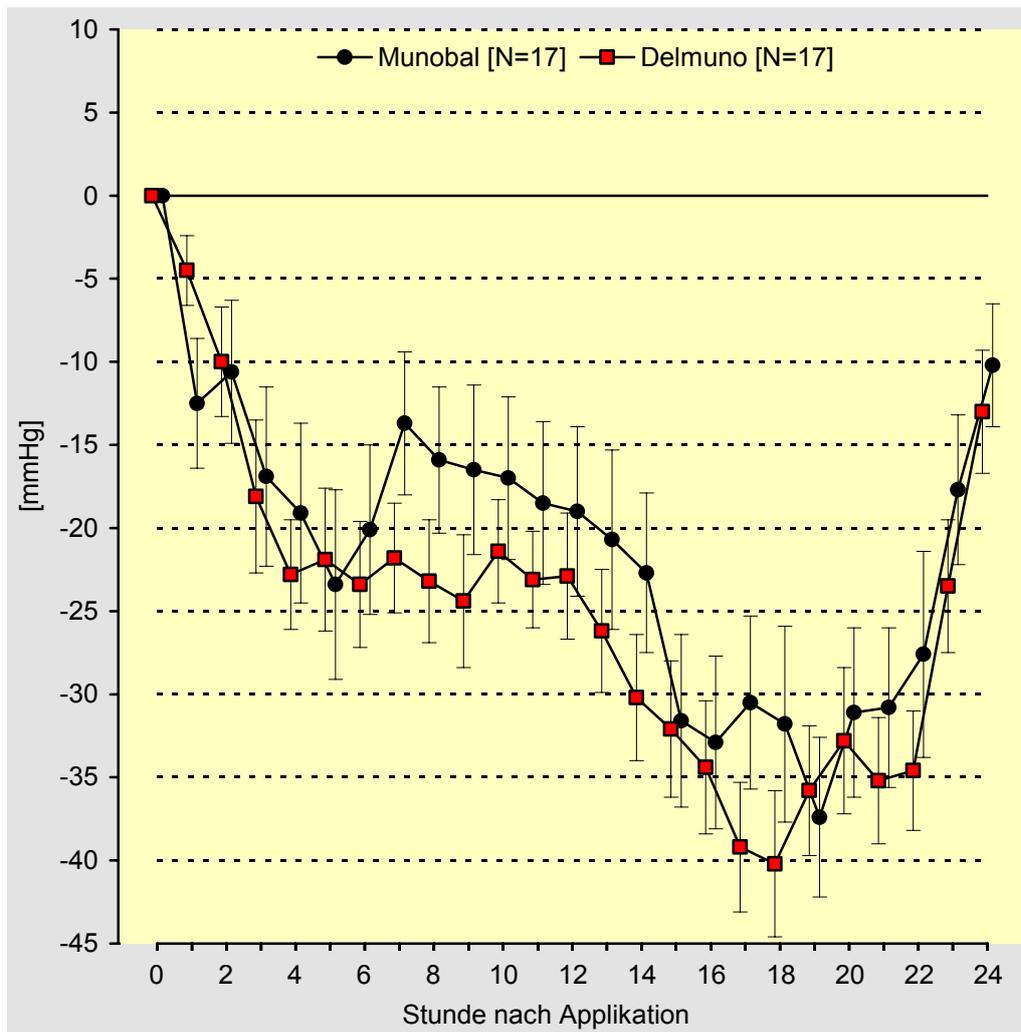


Abbildung 9: Differenzen des systolischen Blutdrucks (mmHg) gegenüber der Baseline nach erster Medikamenteneinnahme: unvorbehandelte Patienten (MW \pm SEM)

Dabei wird ersichtlich, dass die durchschnittliche maximale Drucksenkung innerhalb der ersten sechs Stunden nach Medikamenteneinnahme bei den nicht vorbehandelten Patienten im Schnitt geringfügig generell stärker ausfällt.

Nimmt man dagegen die maximalen Abnahmen in den ersten sechs Stunden, so unterscheiden sich die vorbehandelten nicht von den Neueinstellungen (Tabellen 32 und 33).

Auffällig ist, dass die stärksten maximalen Druckabfälle eher in der Munobal- als in der Kombinationsgruppe registriert wurden.

Zusammenfassend gilt aber auch bei dieser Betrachtungsweise, dass zwischen Vorbehandlung und Neueinstellung keine signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie (Munobal) auftraten (Risiko orthostatischer Reaktionen bei unvorbehandelten Patienten – Munobal 2/17 = 11.8 %, Delmuno 1/17 = 5.9 %).

Tabelle 32: Maximale Abnahme des systolischen Blutdrucks in den ersten 6 Stunden nach der 1. Medikamenteneinnahme für unvorbehandelte Patienten

RRs-Abnahme [mmHg]	Munobal [N=17]	Delmuno [N=17]
Minimum	4	1
Maximum	115	61
Median	31.0	34.0
Mittelwert	41.6	35.1
Standardabweichung	30.5	15.1
< 30	8 (47.1%)	5 (29.4%)
30 – < 40	3 (17.6%)	6 (35.3%)
40 – < 50	–	2 (11.8%)
50 – < 60	1 (5.9%)	3 (17.6%)
≥ 60	5 (29.4%)	1 (5.9%)

[U-Test Delix vs. Delmuno : p=0.7041
U-Test Munobal vs. Delmuno : p=0.8904] .

Tabelle 33: Maximale Abnahme des systolischen Blutdrucks in den ersten 6 Stunden nach der 1. Medikamenteneinnahme für vorbehandelte Patienten

RRs-Abnahme [mmHg]	Munobal [N=34]	Delmuno [N=30]
Minimum	14	12
Maximum	76	69
Median	36.0	31.5
Mittelwert	38.8	34.0
Standardabweichung	17.9	13.0
< 30	12 (35.3%)	13 (43.3%)
30 – < 40	8 (23.5%)	6 (20.0%)
40 – < 50	2 (5.9%)	6 (20.0%)
50 – < 60	7 (20.6%)	4 (13.3%)
≥ 60	5 (14.7%)	1 (3.3%)

[U-Test Delix vs. Delmuno : p=0.6445
U-Test Munobal vs. Delmuno : p=0.4429] .

3.10. Ergebnisse nach vierwöchiger Dauertherapie

3.10.1. Konventionelle Messung (Blutdruck und Herzfrequenz)

Nach zweiwöchiger Behandlung war in Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung (konventionelle Messung beim Arzt) eine Dosisanpassung vorzunehmen, wenn der Zielblutdruck von 140/90 mmHg nicht erreicht war. Dies war bei 68.6 % der Munobal- (n = 35) und 69.6 % der Delmuno-Gruppe (n = 32) notwendig (X^2 -Test: p = 0.9771). Dabei wurde vereinzelt auf die geplante Erhöhung verzichtet, da die Selbstmessungen eine gute RR-Senkung zeigten, die eine Dosiserhöhung nicht rechtfertigten.

Der systolische Blutdruck sank in allen Behandlungsgruppen statistisch signifikant zwischen dem Beobachtungszeitpunkt Tag 0 (vor Therapiebeginn) und dem Tag 28 (Studienende), wobei es in der konventionellen Messung keinen signifikanten Unterschied zwischen den eingesetzten Therapeutika gab. Analoges galt für den systolischen Blutdruck sowie die Blutdruckamplitude und die Herzfrequenz (Tabelle

34).

Tabelle 34: Blutdruck- und Herzfrequenzdifferenzen (Studienanfang/-Studienende)

	Munobal	Delmuno
systolischer Blutdruck [mmHg]	- 20.3 ± 1.7	-18.1 ± 1.9
diastolischer Blutdruck [mmHg]	-11.6 ± 1.2	-9.8 ± 1.4
Blutdruckamplitude [mmHg]	-8.7 ± 1.4	-8.7 ± 1.6
Herzfrequenz [/min]	-4.3 ± 1.3	-4.3 ± 1.5

Die Responderraten (systolisch -15 und diastolisch -10 oder RR < 140/90 mmHg) bzw. Normalisierungsraten betragen für Munobal 43.1 % bzw. 27.5 %, für Delmuno 47.8 % bzw. 26.1 %, ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

3.10.2. Selbstmessung der Blutdruckwerte

Die Patienten bestimmten jeweils an einem bestimmten Wochentag an sechs aufeinanderfolgenden Wochen ihren systolischen und diastolischen Blutdruck und die Herzfrequenz. Dabei umfasst Messung I = Messwert sofort nach dem Aufstehen, Messung II = Mittelwert aus Messwert 30 Minuten nach dem Aufstehen und Messwert um 10.00 Uhr, Messung III = Messwert unmittelbar nach 20 Kniebeugen, Messung IV = Tagesmittelwert aus sieben Blutdruckmesswerten. Unter diesen häuslichen reproduzierbaren Bedingungen wurden einerseits signifikante Drucksenkungen nach vierwöchiger Therapie in allen Meßwertperioden gegenüber den Ausgangswerten beobachtet, andererseits jedoch im Gegenteil zu den konventionellen office-Meßverfahren eindeutig stärkere Blutdruckabfälle in der Kombination im Vergleich zur Monotherapie mit Felodipin ER [(Munobal), Tabellen 35 und 36].

Tabelle 35: Selbstmessung des systolischen Blutdrucks [mmHg]: (adjustiert)

ANCOVA Messung I	• Vorbefund (Woche 2) :	P<0.0001
	• Therapie	P=0.0419

Messung II	• Vorbefund (Woche 2) :	P<0.0001
	• Therapie	P=0.0045

Messung III	• Vorbefund (Woche 2) :	P<0.0001
	• Therapie	p=0.0070

Messung IV	• Vorbefund (Woche 2) :	p<0.0001
	• Therapie	p<0.0001

Messung	Munobal	Delmuno
	MWadj. SEM	MWadj. SEM
Messung I	-4.1 1.7	-9.1 1.9
Messung II	-5.5 1.5	-11.3 1.6
Messung III	-12.7 2.4	-21.1 2.6
Messung IV	-8.0 1.3	-15.8 1.4
	<ul style="list-style-type: none"> • Munobal vs. Delmuno I: p= 0.0519 II: p=0.0094 III: p=0.0195 IV: p<0.0001 	

Pauschal gesehen, wurde in der Kombination eine Verdopplung der systolischen Blutdrucksenkung erreicht. Lediglich beim ersten morgendlichen Wert wurde die Signifikanzschwelle knapp verpasst, besonders deutlich unterschieden sich die Tagesmittelwerte mit einem Wert von $p < 0.0001$. Diastolisch waren die Unterschiede weniger deutlich.

Tabelle 36: Selbstmessung des diastolischen Blutdrucks [mmHg]: (adjustiert)

Messung	Munobal		Delmuno	
	MWadj.	SEM	MWadj.	SEM
Messung I	-6.0	1.4	-1.4	1.6
Messung II	-5.4	1.3	-5.4	1.4
Messung III	-9.3	1.6	-13.7	1.8
Messung IV	-5.0	1.0	-9.2	1.1

• **Munobal vs. Delmuno**
 I: p=0.3908
 II: p=0.9881
 III: p=0.0661
 IV: P=0.0038

Daraus folgt eine nur unter Delmuno signifikante Reduktion der Blutdruckamplitude bei fehlendem signifikanten Unterschied nur bei den Belastungswerten nach 20 Kniebeugen (Tabelle 37).

Tabelle 37: Selbstmessung der Blutdruckamplitude [mmHg]:

Messung	Munobal		Delmuno	
	MWadj.	SEM	MWadj.	SEM
Messung I	1.4	1.4	-4.9	1.6
Messung II	-0.3	1.1	-5.9	1.3
Messung III	-3.6	2.2	-7.4	2.4
Messung IV	-2.9	0.9	-6.6	1.0

• **Munobal vs. Delmuno**
 I: p=0.0035
 II: p=0.0012
 III: p=0.2484
 IV: P=0.0049

Was den zeitlichen Verlauf der Blutdrucksenkung angeht, kann man nicht sagen, ob der maximale Effekt nach vier Wochen bereits erricht ist, da keine Plateauausbildung nachweisbar ist (Tab. 38).

Tabelle 38: Zeitlicher Verlauf der Drucksenkung (Median) und der Herzfrequenz im Tagesmittelwert der Selbstmessung [Blutdruckwerte in mmHg (syst/diast/Hf)]

	Basiswert	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche
Munobal	152/93/82	148/91/82	149/91/82	147/89/82	145/88/82
Delmuno	158/97/81	147/90/79	143/90/77	141/88/78	139/87/78

syst = systolisch, diast = diastolisch, Hf = Herzfrequenz

Während die Herzfrequenz unter Munobal absolut konstant bleibt, sinkt sie geringfügig unter der Kombination, ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Was die Responder- und Normalisierungsraten unter Selbstmessung angeht (Tagesmittelwert unter 135/85 mmHg = Normalisierung, $\leq -15/-10$ mmHg = Response) wurden deutlich bessere Werte unter Delmuno im Vergleich mit Munobal registriert (N : 27.5 vs 42.9 %, R: 41.2 vs 71.4 %).

Die Herzfrequenz sank nur in der Kombinationsgruppe signifikant im Vorher-Nachher-Vergleich. Im Vergleich der Medikationsregime jedoch fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kombination und der Felodipin-Monotherapie.

3.10.3. ABDM nach Langzeitanwendung

Zwischen der vierten Behandlungswoche und dem ersten Behandlungstag (!) fielen alle Blutdruck- (Tages-, Nacht, 24-Stunden)-werte nochmals signifikant ab (p jeweils 0.0001). Zwischen den Gruppen waren die Unterschiede zugunsten von Delmuno jedoch nur für den systolischen Blutdruck am Tage statistisch evident (Tabellen 39, 40 und Abbildungen 10, 11).

Die Normalisierungsraten (Tagwerte systolisch < 135 und 24-Stunden-Werte < 130 und diastolisch < 85 bzw. < 80 mmHg) betragen unter Munobal 26 % und unter Delmuno 37 %.

Tabelle 39: ABDM: Prä-Post-Differenz des systolischen Blutdrucks [mmHg] (adjustiert):

Messung	Munobal		Delmuno	
	MWadj.	SEM	MWadj.	SEM
Tagwerte	-4.9	1.3	-8.1	1.3
Nachtwerte	-3.8	1.5	-5.2	1.6
24h-Werte	-4.6	1.2	-7.4	1.3

• **Munobal vs. Delmuno**
 Tagwerte: **p=0.0483**
 Nachtwerte: **p=0.5271**
 24h-Werte: **p=0.1209**
p zum Vorbefund jeweils < 0.0001

Tabelle 40: ABDM: Prä-Post-Differenz des diastolischen Blutdrucks [mmHg] (adjustiert):

Messung	Munobal		Delmuno	
	MWadj.	SEM	MWadj.	SEM
Tagwerte	-3.1	0.9	-4.8	0.9
Nachtwerte	-2.3	1.1	-2.5	1.1
24h-Werte	-2.8	0.8	-4.2	0.9

• **Munobal vs. Delmuno**
 Tagwerte: **p=0.1581**
 Nachtwerte: **p=0.8580**
 24h-Werte: **p=0.2676**
p zum Vorbefund jeweils < 0.0001

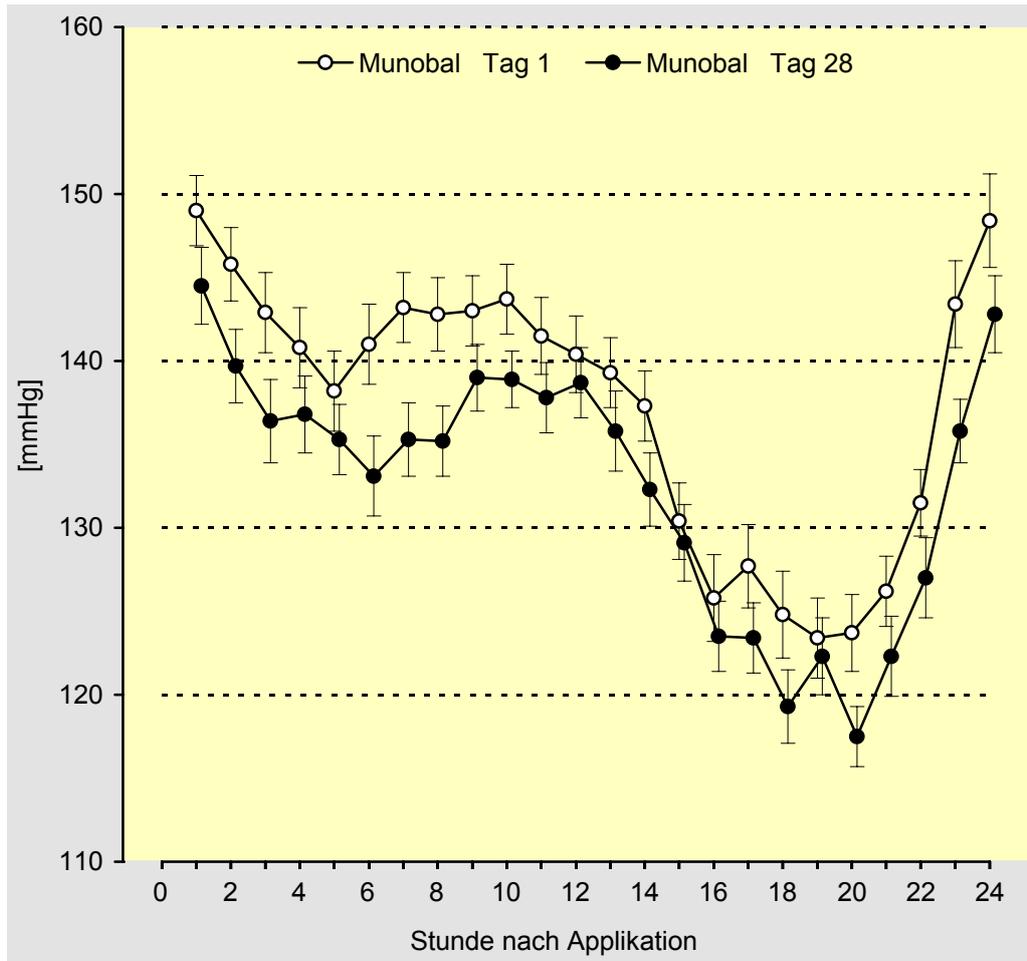


Abbildung 10: Mittelwerte und Standardfehler des systolischen Blutdrucks nach der ersten und 28. Einnahme von Munobal [n = 50]

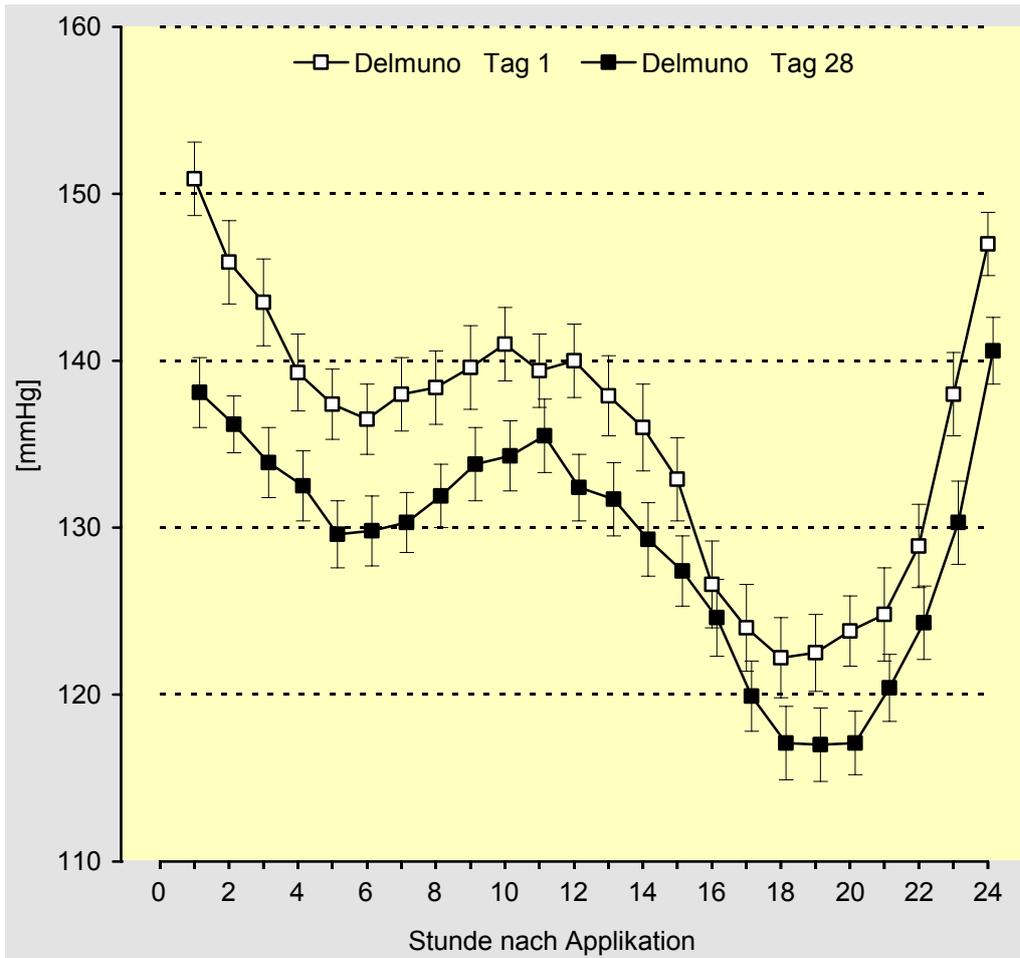


Abbildung 11: Mittelwerte und Standardfehler des systolischen Blutdrucks nach der ersten und 28. Einnahme von Delmuno [n = 46]

3.10.4. Unerwünschte Wirkungen (UE) und Laborparameter im Gesamtverlauf

Tabelle 41 spiegelt die einzelnen UE im Gesamtverlauf wider. Insgesamt wurde unter Munobal in 62.7 und Delmuno in 43.2 % über UE berichtet. Im Vordergrund standen dabei bei Munobal Kopfschmerzen, innere Unruhe und Herzrasen, bei Delmuno Kopfschmerzen, Schwindel und Schlafstörungen. Dabei war die Nebenwirkungsrate in der Kombinationstherapie im Trend niedriger als unter dem Kalziumantagonisten in Monotherapie.

Tabelle 41: Unerwünschte Ereignisse in der Behandlungsphase [gesamt]

Symptome	Munobal		Delmuno	
	N	%	N	%
Kopfschmerzen	17	33.3	12	27.3
Schwindel	4	7.8	6	13.6
Müdigkeit	4	7.8	4	9.1
Innere Unruhe	7	13.7	2	4.5
Herzrasen	5	9.8	2	4.5
Übelkeit	2	3.9	7	15.9
Wärmegefühl	4	7.8	6	13.6
Schlafstörungen	5	9.8	–	
Ödeme	4	7.8	2	4.5
Schweißausbruch	2	3.9	3	6.8
Herzstechen	3	5.9	2	4.5
Atemnot	1	2.0	2	4.5
Schmerzen, Gelenke und Extremitäten	2	3.9	–	
Missempfindungen der Extremitäten	1	2.0	1	2.3
Nasenbluten	1	2.0	–	
Muskelschmerz	1	2.0	–	
Starker Appetit	1	2.0	–	
Sodbrennen	1	2.0	–	
Antriebslosigkeit	–		1	2.3
Schmerzen, Brust	–		1	2.3
Kalte Hände	1	2.0	–	
Reizbarkeit	1	2.0	–	

Wenn die Auswaschphase mit gleichen Symptomen subtrahiert wird, also nur UE gewertet werden, die unter der Medikation neu auftraten, so ergibt sich ein noch klarerer Vorteil für die Kombination [Tabelle 42, (26 Fälle = 51 % unter Munobal und 15 Fälle = 43.1 % unter Delmuno)]. Beim Munobal überwiegen dabei UE, die klinisch mit einer deutlichen Vasodilatation bzw. sympathoadrenalen Aktivierung kommunizieren, wie innere Unruhe, Herzrasen, Ödeme und Kopfschmerzen, bei Delmuno scheint es mehr die Symptomatik zu sein, die mit der stärkeren Blutdrucksenkung und der Vasodilatation im Zusammenhang steht, wie Wärmegefühl, Müdigkeit und Schwindel. Auffälligerweise wurden die meisten UE bereits in den ersten beiden Behandlungswochen registriert, in Woche drei und vier waren es trotz Dosisverdopplung in den meisten Fällen nur noch drei Fälle unter Munobal und kein einziger unter Delmuno.

Tabelle 42: Unerwünschte Ereignisse in der Behandlungsphase [erstmaliges Auftreten]

Symptome	Munobal		Delmuno	
	N	%	N	%
Kopfschmerzen	8	15.7	4	9.1
Müdigkeit	3	5.9	4	9.1
Wärmegefühl	4	7.8	6	13.6
Schwindel	2	3.9	3	6.8
Innere Unruhe	7	13.7	1	2.3
Herzrasen	4	7.8	1	2.3
Übelkeit	1	2.0	4	9.1
Ödeme	4	7.8	2	4.5
Schweißausbruch	1	2.0	3	6.8
Schlafstörungen	4	7.8	–	
Herzstechen	3	5.9	1	2.3
Schmerzen, Gelenke und Extremitäten	2	3.9	–	
Atemnot	–		1	2.3
Missemphindungen der Extremitäten	1	2.0	1	2.3
Nasenbluten	1	2.0	–	
Muskelschmerz	1	2.0	–	
Starker Appetit	1	2.0	–	
Sodbrennen	1	2.0	–	
Antriebslosigkeit	–		1	2.3
Schmerzen, Brust	–		1	2.3
Kalte Hände	1	2.0	–	
Reizbarkeit	1	2.0	–	

Bei den Laborparametern gab es keine klinisch relevanten Veränderungen, die Durchschnittswerte von Kalium und Kreatinin (M: +0.1/+0.01; D: +0.04/0) änderten sich nicht, ebenso die Sicherheitsparameter, was aber auch bei den verwendeten zugelassenen Medikamenten und der kurzen Untersuchungsdauer nicht verwundert. Die Mikroalbuminurie war dagegen bei beiden Therapieformen rückläufig (M: -6.34, D: -8.72 mg/dl), wobei sich die Fälle mit pathologischem Mikroalbuminurin unter Munobal nicht änderten, unter Delmuno dagegen von acht auf vier zurückgingen.