

## 4. Diskussion

### 4.1. Epidemiologische Daten der Studiengruppen

Mit einem Altersdurchschnitt von 52 bzw. 53 Jahren in den Studiengruppen ist das Erwachsenenalter primär angesprochen, so dass zum höheren Alter jenseits von 65 Jahren keine verallgemeinernden Aussagen gemacht werden können.

In diesem Alterssegment überwiegen bei den Hochdruckpatienten die Männer, wogegen die Frauen ihren Krankheitsgipfel erst jenseits des 60. Lebensjahres in der Menopause aufweisen (21, 53). Mit 56 % waren die männlichen Hypertoniker in der Studienpopulation auch stärker vertreten als weibliche Patienten, was dem Anliegen der Studie, die Praxis real widerzuspiegeln, demzufolge entsprach. Auch die anderen Daten wie Hypertoniedauer, Begleiterkrankungen und Body Mass Index (BMI) stützen diese Einschätzung.

Damit lag die Alters und Geschlechtsverteilung der eigenen Patienten ähnlich wie die in vergleichbaren Studien (45, 47, 54 – 67).

Bevor auf einzelne Parameter in der Diskussion eingegangen wird, ist generell festzuhalten, dass sich die Studienkollektive (Felodipin ER vs Kombination) in keiner der geprüften epidemiologischen Daten signifikant unterschieden, was die Basis für den Vergleich beider Prüfsubstanzen in Bezug auf Wirkungs- und Sicherheitsprofil darstellt.

Der BMI der Patienten der eigenen Studie lag im Mittel bei  $29.2 \text{ kg/m}^2$  und unterschied sich auch zwischen den Gruppen nicht signifikant. Frühere klinische Studien liegen mit dem BMI deutlich darunter, wie die folgenden Beispiele zeigen. Nur in der afrikanisch-amerikanischen Studie von Wright et al., in der Ramipril getestet wurde, lag der BMI der Patienten im Durchschnitt bei  $30.6 \text{ kg/m}^2$  (45).

Reuter et al, die eine Felodipinstudie durchführten, beschrieben 117 Patienten mit einem durchschnittlichen BMI von  $22.7 \text{ kg/m}^2$  für Männer und  $22.4 \text{ kg/m}^2$  für Frauen (63). Der BMI der Patienten der STOP-Studie, die Kalziumantagonisten erhielten, lag im Mittel bei  $26.7 \text{ kg/m}^2$  (56). Siewert-Delle et al berichteten über Patienten, die Felodipin erhielten (66). Sie hatten einen BMI von  $27.2 \text{ kg/m}^2$ . Die Patienten, die in der gleichen Studie Ramipril erhielten, wiesen einen BMI von  $26.7 \text{ kg/m}^2$  auf. Die normotensive Vergleichsgruppe in dieser Studie hatte einen BMI von  $25.6 \text{ kg/m}^2$ . In der Studie von

Sawicki, die Ramipril mit Felodipin verglich, lag der BMI der Patienten im Mittel bei 24 kg/m<sup>2</sup> (64). Ebenfalls im Rahmen einer Ramipril-Felodipin-Vergleichsstudie berichteten Scholze et al. über einen mittleren BMI von 28.1 kg/m<sup>2</sup> (47). In der Vergleichsstudie von Mayet et al. lag der mittlere BMI der Patienten bei 26.4 kg/m<sup>2</sup> (61). Herlitz et al. berichteten über einen durchschnittlichen BMI von 26.7 kg/m<sup>2</sup> bei Patienten, die eine Kombination aus Ramipril und Felodipin erhielten (57). Die Ramipril-Patienten hatten einen mittleren BMI von 27.2 kg/m<sup>2</sup> und die Felodipin-Patienten einen BMI von 26.6 kg/m<sup>2</sup>. Die Hochdruckpatienten von Mayet et al., die eine Ramipril-Felodipin-Kombination erhielten, wiesen im Mittel einen BMI von 24.3 kg/m<sup>2</sup> auf (60). Die gesunden Kontrollpersonen hatten hingegen einen BMI von 24.3 kg/m<sup>2</sup>. Bezüglich des Body-Mass-Index zeigte sich im eigenen Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien also ein tendenziell höherer BMI.

Dafür können hauptsächlich zwei Ursachenkomplexe diskutiert werden. Möglich wären Beschränkungen in den Einschlusskriterien, die Patientenaufnahmen mit höherem BMI unmöglich machen. Obwohl dies im methodischen Teil der Studien nicht immer klar ersichtlich wird, galten meist Ausschlusskriterien, die denjenigen unserer Studie entsprachen, nämlich eines BMI von 35 kg/m<sup>2</sup> (manchmal allerdings auch 30 kg/m<sup>2</sup>). Wenn Ausschlusskriterien oberhalb von einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> gelten, so wird automatisch die jetzt herrschende Realität in den Hausarztpraxen nicht wiedergespiegelt. So zeigte eine erst kürzlich publizierte Erhebung in 1.912 deutschen Hausarztpraxen, an 45.125 Patienten, dass Hypertoniker und Diabetiker den höchsten BMI aufweisen und über 31 % der untersuchten Hypertoniker adipös war (68, siehe auch Übersicht 69).

Der Bluthochdruck ist die häufigste Begleiterkrankung der Adipositas. Die Adipositas wiederum ist die häufigste Ursache für einen Bluthochdruck (70). Ab einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> kann davon ausgegangen werden, dass nahezu jeder zweite Adipöse hyperten ist. Ab einem BMI von 35 kg/m<sup>2</sup> sind es sogar ca. 80 % (2). Insbesondere die abdominelle Adipositas geht mit einer erhöhten Hypertonieprävalenz einher. Vieles deutet daraufhin, dass bei einem Großteil der adipösen Hypertoniker das Übergewicht einen primär kausalen Faktor darstellt. Sowohl Hypertonie als auch Adipositas für sich gesehen erhöhen ebenso die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, wie sie die sogenannten Surrogatparameter (z. B. linksventrikuläre Muskelmasse, Intima-media-Dicke, systolische und diastolische Herzfunktion) negativ beeinflussen. Übergewicht

und Hypertonie sind maßgeblich im Rahmen des sogenannten metabolischen Syndroms an einer Verschlechterung der Insulinsensitivität mit den Folgen des Hyperinsulinismus bzw. der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II beteiligt (2). Die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei US-amerikanischen Erwachsenen liegt zwischen 21.8 – 23.7 % (71).

Die Erkrankungsdauer an Hypertonie der Patienten der eigenen Studie lag zu Studienbeginn im Mittel bei 35 Monaten (knapp drei Jahren). Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Patienten der Felodipin-Studie von Reuter et al. hatten im Mittel eine durchschnittliche Vorerkrankungsdauer an Bluthochdruck von 2.5 Jahren (63). Hoglund und Hutchinson berichteten über eine mittlere Bluthochdruckdauer ihrer Nisoldipin-behandelten Patienten von 2.9 Jahren und ihrer mit Felodipin behandelten Patienten von zwei Jahren (58).

Die eigenen Patienten hatten demzufolge im Literaturvergleich eine eher durchschnittliche Vorerkrankungsdauer. Es gibt aber auch durchaus Studien mit längerer Vorerkrankungsdauer (45, 47, 55). Hier wurden allerdings kaum Patienten mit neu diagnostizierten, d. h. unbehandeltem Hochdruck eingeschlossen, was in unserer Studie in einem Drittel aller Patienten der Fall war.

Bei den eigenen Patienten der vorliegenden Studie war die Häufigkeit der Vorbehandlung der Patienten in den Studiengruppen ebenfalls nicht signifikant verschieden. Vorwiegend wurden die Patienten mit ACE-Hemmern und Beta-Blockern, gefolgt von Kalziumantagonisten und Diuretika behandelt. Die meisten Patienten litten an Hypertonie des Schweregrades II.

Der Schweregrad der Hypertonie war ebenfalls zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant unterschiedlich. Er lag bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten bei II und III, was den amerikanischen Indikationskriterien für den primären Einsatz einer Kombinationstherapie entspricht und somit unseren Einschlußkriterien (18). Interessant ist in dieser Beziehung, dass insgesamt 30 % nicht diesen formalen Kriterien entsprachen und primär geringere Blutdruckwerte aufwiesen. Wie später gezeigt, hatten aber auch diese Patienten keinerlei Sicherheitsprobleme, wie hypertensive Episoden oder symptomatische Orthostasen mit der Primärtherapie der Kombination.

Bei den Vor- bzw. Begleiterkrankungen fällt besonders der hohe Anteil von Typ 2-Diabetikern auf (32.4 %), die deutlich über der bekannten allgemeinen Diabetesprävalenz von ca. vier bis sechs Prozent in Deutschland liegt! Wie schon in der KORA-Studie beschrieben, war der größte Teil der Patienten vorher nicht als Diabetiker bekannt (bei uns nur 5.4 %) und über 25 % wurden erst durch die Laboruntersuchungen entdeckt (72). Dies zeigt die schlechte Situation in den Allgemeinarzt-Praxen, die wahrscheinlich infolge der Budgetsituation viel zu selten ihre Patienten auf den Zuckerstoffwechsel screenen. Schon Wicklmayer fand 1994, dass nur ein Drittel aller Hypertoniker normoglykämisch sind, ein weiteres Drittel hatte einen Diabetes und das letzte Drittel eine gestörte Glukosetoleranz (73). Man muß bei unseren Patienten, die diesen hohen durchschnittlichen BMI und zu 75 % eine Dyslipidämie aufwiesen, daher annehmen, dass ein Großteil von den angeblich „normoglykämischen“ Patienten zusätzlich noch eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen, was in zukünftigen Studien stets mittels eines Glukosetoleranztestes geklärt werden sollte. Obwohl in dieser Studie nicht explizit geprüft (weil es um keine Surrogat- oder kardiovaskulären Endpunkte ging), ist davon auszugehen, dass ein hoher Prozentsatz unserer Patienten ein metabolisches Syndrom aufwies, was das kardiovaskuläre Risiko deutlich erhöht (74).

Von den Begleitmedikamenten könnten nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) die antihypertensive Wirkung abschwächen, wobei hiervon besonders ACE-Hemmer und Beta-Rezeptoren-Blocker betroffen sind (75). Da hierfür eine Kochsalz- und Wasserretention verantwortlich gemacht werden, ist dieser Effekt bei der Gabe von Kalziumantagonisten und Diuretika weniger stark ausgeprägt (76). Wir verglichen die Wirkung einer Dihydropyridin-Kalziumantagonisten (DHP-CaA)-Gruppe (Felodipin ER) mit einer Kombination aus DHP-CaA mit dem ACE-Hemmer Ramipril. Rein theoretisch könnte letztere Gruppe in ihrer antihypertensiven Potenz stärker gestört sein als die Felodipin-Gruppe. Die gefundenen stärkeren drucksenkenden Effekte in der Kombination (Langzeitergebnisse) könnten also ohne NSAR sogar noch stärker ausfallen, akut gab es keine Unterschiede. Im Gesamtkollektiv erhielten 22 % NSAR, in der Felodipin-Gruppe 11 und in der Delmuno-Gruppe 12 Patienten.

Interessanterweise litten 74.5 % aller Patienten an Hyperlipidämie, wovon allerdings nur 8.7 % cholesterinsenkende Medikamente erhielten: Fünf Patienten in der Munobal- und

ein Patient in der Delmuno-Gruppe. Die Ergebnisse dürften hiervon nicht relevant beeinflusst sein.

In der HOPE-Studie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten wird berichtet, dass 28 % der Studienteilnehmer cholesterinsenkende Medikamente einnahmen (43).

Insgesamt ist die Behandlung der Fettstoffwechselstörungen durch die Praxen als ungenügend einzuschätzen, was nicht den Leitlinien entspricht, wohl aber der Realität und den Budgetzwängen Rechnung trägt.

Die Herzfrequenz der eigenen Patienten betrug am Tag -14 im Durchschnitt 80.1 Schläge/min. und am Tag 0 im Mittel 85.3 Schläge/min. Die Herzfrequenz der Patienten in der eigenen Studie lag im Vergleich mit anderen Studien hoch (60, 66). Möglicherweise beruht die hohe Herzfrequenz auf dem vergleichsweise hohen BMI der eigenen Patienten in Relation zu anderen Studien. Mit zunehmendem Körpergewicht steigen der Sauerstoffbedarf des Herzens und auch das Blutvolumen. Es kommt zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens vorwiegend durch eine Erhöhung der Herzfrequenz. Der hohe Blutdruck entsteht dann als Folge von erhöhtem Herzminutenvolumen und Gefäßengstellung: Die erhöhte Herzfrequenz kann dabei als Maß für die erhöhte Sympathikusaktivität betrachtet werden (70). In diesem Zusammenhang stellt die Entwicklung von Bluthochdruck gemeinsam mit metabolischen Störungen bei Adipositas ein komplexes, multifaktorielles Geschehen dar, in dessen pathologischem Zentrum eine Aktivierung des Neurovegetativums (Sympathikus) bei gleichzeitiger Hypervolämie steht, mit Auswirkungen auf die Hämodynamik und – im Zusammenhang mit den metabolischen Störungen – mit Wirkungen auf die gesamte Morbidität und Mortalität (2, 69).

Hypertoniker haben generell höhere Herzfrequenzen als Normotoniker, wobei in der Framingham- und anderen Studien, wie der CHICAGO-HEART-STUDY, klar zum Ausdruck kommt, dass zwischen Lebenserwartung und Höhe der Herzfrequenz ein umgekehrter Proportionalität besteht (77, 78, 79). Ganz deutlich wird diese Beziehung in den Überlebenskurven nach Herzinfarkt (80). Dabei dürfte eine Rolle spielen, dass mit steigendem Grad der Herzinsuffizienz die Noradrenalin Spiegel steigen als Ausdruck der neurovegetativen Aktivierung und damit natürlich die Herzfrequenzen (81, 82). Scholze konnte in einer Postmarketing Surveillance Study an adipösen Patienten aber auch zeigen, dass mit steigendem Blutdruck die Herzfrequenzen ansteigen (82).

Die leicht niedrigeren zu Hause gemessenen Blutdruckwerte der eigenen Patienten und jener anderer Studien im Vergleich zu den in der Klinik bestimmten Werten, erklären sich durch die psychische Anspannung der Patienten beim Arzt. Dennoch kann von einer Proportionalität beider Messungen ausgegangen werden, so dass beide Messungen als valide angesehen werden können.

Im Rahmen der eigenen Studie zeigte sich, dass in allen Prüfphasen sowie auch in der Wash-out-Phase die selbst gemessenen Blutdruckwerte nicht signifikant verschieden von jenen waren, die durch den Prüfarzt gemessen wurden. Auch die Blutdruckamplitude, der mittlere arterielle Druck und die Herzfrequenz waren nicht signifikant verschieden zwischen den selbst gemessenen bzw. vom Prüfarzt gemessenen Werten. Kjeldsen et al. untersuchten im Rahmen der HOT-Studie, ob sich die von den Patienten selbst zu Hause gemessenen Blutdruckwerte von jenen in der Klinik gemessenen Werten unterschieden (59). Analog zu den eigenen Ergebnissen zeigte sich auch in der HOT-Studie, dass es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede gab.

Trotzdem ist zu konstatieren, dass die Tagesmittelwerte der Selbstmessung tendenziell unter denen der office-Messungen lagen. Die Differenz zu Studienbeginn betrug im Gesamtkollektiv jeweils fünf mmHg systolisch wie auch diastolisch, was in etwa der physiologischen Differenz zwischen Praxismessung und ABDM bzw. Selbstmessung im Tagesdurchschnitt ermittelt wurde und die unterschiedlichen Hypertoniedefinitionen reflektiert (Praxismessung 140/90 mmHg  $\hat{=}$  Selbstmessung und Tagesmittel im ABDM 135/85 mmHg). Wichtig für die späteren Betrachtungen ist, dass sich die Prüfgruppen jeweils nicht signifikant voneinander unterschieden, wenn auch die absoluten Blutdruckwerte geringfügig höher ausfielen.

Im Rahmen der eigenen Studie wurde vor Behandlungsbeginn von jedem Patienten ein EKG gefertigt. Es zeigte sich, dass die Resultate nicht signifikant verschieden zwischen den Prüfgruppen waren und zwar bezüglich Herzfrequenz, SLI sowie pathologischer EKG-Befunde. Auch die subjektiven Beschwerden, über die die Patienten klagten, waren zwischen den Gruppen in der Häufigkeit nicht signifikant unterschiedlich.

## 4.2. Akutwirkungen und Nebenwirkungen nach erster Medikamentengabe

Wissenschaftliches Neuland, was mit dieser Pilotstudie beschriftet wird, ist die erstmalige Gabe einer ACE-Hemmer-Kalziumantagonisten-Kombination in der Initialanwendung. Prinzipiell möglich und vor allem praxisrelevant wurde diese Problemstellung durch einen Paradigmenwechsel in der Hochdrucktherapie, der mit den Leitlinien von JNC VII, der ESH/ESC und der Deutschen Hochdruckliga nicht mehr zwingend den Beginn mit einer Monotherapie vorschreibt (16, 17, 18). Voraussetzung bei JNC VII ist alleinig der Fall, dass der Zielblutdruck mehr als 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch niedriger liegt als die aktuell gemessenen durchschnittlichen Praxiswerte. Daher wurde der Schweregrad 2 und höher (RR  $\geq$  160/100 mmHg) als Einschlußkriterium gewählt, wobei die Zielblutdruckwerte dann stets unter dieser Schwelle gelegen hätten (Hypertoniker: 140/90 mmHg, Diabetiker 130/85 mmHg). Grund dieses Paradigmenwechsels von den Fachgremien war die Tatsache, dass weltweit weniger als ein Viertel aller Hypertoniker normoton eingestellt sind, wie ausführlich in der Einleitung dargestellt wurde (21, 29). Einer der Gründe für diese bedrückende Situation ist der Fakt, dass die praktischen Ärzte zu selten und zu wenig die Dosen und die Antihypertensiva erhöhen, wenn die Zielwerte noch nicht erreicht sind. Zum zweiten ist bekannt, dass die Compliance negativ mit der Anzahl der eingenommenen Pillen korreliert, was beides für den primären Einsatz von Fixkombinationen spricht. Trotzdem war nicht bekannt bzw. geprüft, ob der Beginn der Hochdrucktherapie mit diesem Fixkombinationspräparat Risiken im Sinne einer überschießenden Blutdrucksenkung mit eventuellen Organminderdurchblutungen, vor allem des Gehirns mit orthostatischen Dysregulationen beinhaltet, die die Patienten im Alltag durch Stürze etc. gefährden könnten. Um symptomatische Reaktionen zu erfassen, hätte eine korrekte Erfassung der UAW's (unerwünschte Arzneimittelwirkungen) genügt. Dabei wären aber sowohl asymptotische gefährliche Druckabfälle unentdeckt geblieben als auch die Tatsache ungelöst, ob eine UAW mit Blutdruck und Herzfrequenz korrespondiert oder nicht. Dafür wurden vor Beginn klare Kriterien definiert:

Erstens: mehr als 30 mmHg Blutdrucksenkung bzw. als orthostatische Reaktion mehr als 30 mmHg systolische Drucksenkung, bei gleichzeitigem Anstieg der Herzfrequenz von mehr als 20 Schl/min innerhalb der ersten sechs Stunden nach erster Arzneimittelgabe.

Dabei wurde die Arbeitshypothese, dass die initiale Gabe von Delmuno kein Sicherheitsrisiko darstellt, eindrucksvoll bestätigt. Wenn man die ABDM-Kurven in den ersten sechs Stunden vergleicht, so liegen die Werte für die Monotherapie unter Munobal fast deckungsgleich in den ersten vier Stunden über denen von Delmuno. Unter der Kombinationstherapie hält der maximale drucksenkende Effekt nur ca. vier Stunden länger an,.

Gleiches gilt sinngemäß für den diastolischen Druckanteil, wobei die Drucksenkung ab der zweiten bis zur zwölften Stunde nach Einnahme unter Delmuno tendenziell stärker ausfällt. Unter beiden Therapieregimes nimmt der Pulse Pressure annähernd identisch um fünf bis zehn mmHg ab, was als positiv im Sinne einer Verbesserung der vaskulären Funktion zu bewerten ist. Die maximalen Abnahmen des systolischen Druckes unterscheiden sich ebenfalls nicht zwischen den Prüfgruppen [Munobal (M) Median: -31.0, Mittelwert -41.6 mmHg; Delmuno (D) Median: -34.0, Mittelwert: -35.1 mmHg], diastolisch M: -25.0; -29.7; D: -25.0; -26.8 mmHg. Systolische Druckabfälle unter 100 mmHg traten in der unvorbehandelten Gruppe M in 17.6 % aller Fälle und überraschenderweise sogar nur in 5.9 % unter der Kombination (D) auf, wobei jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen vorbehandelten und unvorbehandelten Patienten nachweisbar war. Tendenzuell reagierten die vorbehandelten Patienten etwas weniger stark (RR systolisch Abfall < 100 mmHg: M: 5.9 %, D. 0 %). Unabhängig vom Vorbehandlungsstatus wiesen 7 % weniger Patienten in der Delmuno-Gruppe Druckabfälle unter 100 mmHg auf. Wird weiter differenziert nach dem Druckabfall gegenüber Baseline, so waren auch die stärksten Blutdruckabfälle (> 60 mmHg) prozentual mehr in der Munobal – (19.6 %) gegenüber der Delmuno-Gruppe (4.3 %) vertreten. Wird die Zunahme der Herzfrequenz neben den Blutdruckabfällen zusätzlich berücksichtigt, so ergibt sich ein ähnliches Bild. Während vier Patienten in der M-Gruppe eine Blutdrucksenkung von mehr als 50 mmHg systolisch bei gleichzeitigem Herzfrequenzanstieg von mehr als 20 Schl/min ( $\geq 10$  Schläge: sieben Patienten) aufwiesen, war es unter D nur ein einziger Patient.

Was die UAW angeht, ist das Bild ebenfalls ähnlich. Am ersten Tag berichteten 27.5 % unter M und 25.5 % unter D über unerwünschte Ereignisse. Unter dem Kalziumantagonisten am häufigsten Kopfschmerzen, Wärmegefühl und Schlafstörungen; unter Delmuno ebenfalls Kopfschmerzen sowie Müdigkeit und

Wärmegefühl. Werden die UAW gezählt, die gleichzeitig bei Druckabfällen größer 30 mmHg und Pulssteigerungen  $> 20$  S/min betrachtet, so findet man weder unter Munobal noch unter Delmuno einen einzigen symptomatischen Fall.

Insgesamt bleibt also festzuhalten, dass die Initialgabe des Felodipin/Ramipril-Fixkombinationspräparates weder stärkere akute Druckabfälle verursachte noch mehr unerwünschte Ereignisse provozierte. In unserer Pilotstudie war die Ersteinstellung mit Delmuno sowohl bei vorbehandelten als auch bei neu eingestellten Hypertonikern gleichermaßen sicher.

Tendenziell zeigten die Patienten in der Munobal-Gruppe höhere Herzfrequenzanstiege, was mit der Vasodilatation des Kalziumantagonisten und der sympathikotonen Gegenregulation zu erklären ist. Dies ist speziell bei Felodipin auch aus anderen Studien bekannt (47, 51, 53). Die Sympathikusaktivierung scheint bei identischer Druckregulation unter Delmuno durch den ACE-Hemmer-Anteil geringfügig gebremst zu sein, was klinisch von Vorteil wäre (47, 54).

### **4.3. Chronische Effekte**

#### **Blutdruck-Praxis-Messung**

Was die Blutdrucksituation nach bzw. unter vierwöchiger Behandlung mit den Prüfsubstanzen anbelangt, so ergeben sich zwischen den einzelnen Blutdruckverfahren größtenteils gleichgewichtete Ergebnisse im Sinne einer signifikanten Drucksenkung im Vergleich zu den Basis-(Ausgangs-)werten, teilweise aber auch Unterschiede im Vergleich der Substanzen.

Bei der konventionellen Prismessung fielen die Blutdrucksenkungen vergleichsweise gleich stark aus [M: -20.3/-11.6 mmHg, PP (Pulse Pressure): -4.3 mmHg; D: -18.1/-9.8 mmHg, PP: -4.3 mmHg]. Dementsprechend waren auch die Normalisierungs- (RR  $< 140/90$  mmHg) und Responderraten (RR-Abfall  $\geq 20/10$  mmHg oder  $< 140/90$  mmHg) mit 27.5 bzw. 43.1 % unter Munobal bzw. 26.1 und 47.8 % unter Delmuno. In beiden Gruppen wurde die Initialdosis von 2.5 mg nach zwei Wochen in 68.6 bzw. 69.6 % auf 5 mg/d gesteigert, so dass der Dosisaspekt nicht verantwortlich gemacht werden kann für die fehlende blutdrucksenkende Überlegenheit des Kombinationspräparates. Allerdings

musste ein erheblicher, hochsignifikanter Zentrumseffekt ( $p < 0.0001$ ) im Zentrum 3 zuungunsten von Delmuno registriert werden, der in den Zentren 1 und 2 nicht beobachtet wurde (stärkere Drucksenkung unter der Kombination). Auch nach gründlichen diesbezüglichen Recherchen bleibt dieser Effekt unerklärlich – mit Ausnahme des Faktes, dass die Blutdrucksenkungen im Zentrum 3 ca. ein Drittel höher ausfielen als in den restlichen Zentren, was auf einen ausgeprägteren „Weißkittel-Effekt“ zu Beginn der Studie hinweist, der Medikamentenunterschiede verwässern könnte.

### **Blutdruck-Selbstmessung**

Um so wichtiger war es, mittels alternativer Meßmethoden zu überprüfen, ob dieser Zentrumseffekt systematischer Natur oder ein Zufallsprodukt war.

Dafür stellt gerade die Selbstmessung mit dem gleichen geeichten Blutdruckmeßgerät, was jedem Probanden über den Studienzeitraum zur Verfügung gestellt wurde, den identischen Untersuchungsbedingungen unter häuslicher Atmosphäre ohne Weißkittelphänomene und der Tatsache, dass Tagesprofile vorlagen mit Durchschnittswerten, die die Realität ebenfalls besser widerspiegeln dürften, eine hervorragende Alternative zur Überprüfung der Praxiswerte dar. Bei der Selbstmessung ergibt sich im Vergleich zur Praxismessung auch ein unterschiedliches Bild insofern, dass die Blutdrucksenkung unter der Kombination ca. doppelt so hoch ausfällt, wie unter der Monotherapie mit Munobal (M: -8.0/-5.0 mmHg; D: -15./-9.2 mmHg). Dieser Unterschied ist statistisch hoch belastbar ( $p < 0.0001$ ) und auch zumindest systolisch bei den anderen Teilwerten der Selbstmessung (morgendliche Werte, Belastungsblutdruck nach 20 Kniebeugen) nachzuweisen. Wie im Ergebnisteil beschrieben, nahmen die Blutdruckwerte im Verlauf über die gesamten vier Wochen ab, so dass davon auszugehen ist, dass eventuell noch gar keine „Bodenbildung“ über diesen relativ kurzen Zeitraum erreicht ist.

Dies wäre der Methodik der Studie anzulasten, wenn nicht die primäre Fragestellung der Sicherheitsaspekt nach der ersten Arzneimittelgabe gewesen wäre. So ist lediglich festzuhalten, dass beide Substanzen den Blutdruck signifikant senken, mit deutlicher Überlegenheit des Kombinationspräparates bei der Selbstmessung durch die angeleiteten Patienten. Dies schlägt sich deutlich auch im Unterschied der Normalisierungsrate ( $< 135/85$  mmHg: M = 27.9; D = 42.9 %) und den Responderraten (M = 41.2; D = 71.4 %) nieder, was in der täglichen Praxis von großer Bedeutung ist.

Poisson et al. beobachteten in ihrer Studie die antihypertensive Effektivität von der Kombination (2.5 mg Ramipril + 2.5 mg Felodipin) über 12 Wochen und registrierten signifikant höhere Responderraten und stärkere Blutdrucksenkungen im Vergleich zu den Monopräparaten, was eindeutig die Ergebnisse der Selbstmessung stützt (83). In der Zulassungs-Studie der Kombination durch Scholze et al. wurden in einer placebokontrollierten 12 Arm-Multicenter-Studie Dosierungen von Ramipril und Felodipin ER in Dosen von 2.5, 5 und 10 mg auch über sechs Wochen auf die antihypertensive Wirkung und die Nebenwirkungsraten untersucht (47). Dabei erzielte erwartungsgemäß die 10/10-Kombination die höchste Effizienz, allerdings auch mit der größten Nebenwirkungsrate verbunden. Die 5/5-Kombination war gegenüber der entsprechenden Monotherapie von Ramipril und Felodipin überlegen, zeigte eine additive Blutdruckreduktion und das günstigste Wirkungs- : Nebenwirkungs-Verhältnis. In beiden Studien wurde die Gelegenheits- und Office-Messung im Sitzen zugrunde gelegt, aber keine der weiteren beiden Messarten, wie die Selbstmessung oder die 24 h-ABDM-Messung in unserer Studie. Lediglich bei Coca et al. wurde die 24 h-Blutdruckmessung verwandt, um die Wirkung von der Kombination mit den Einzelsubstanzen zu vergleichen (85). Dabei war die 5/5-Ramipril/Felodipin-Kombination in der Hochtitration auf 10 mg Ramipril/d in der Monotherapie signifikant überlegen. Insgesamt verwundern die besseren Ergebnisse einer eher niedrig dosierten Kombinationstherapie gegenüber den Monotherapien von Ramipril bzw. Felodipin ER nicht, passen doch die pharmakokinetischen Daten beider Substanzen ausgezeichnet zueinander, ohne Alteration durch die Coadministration; die Ausscheidungswege sind ähnlich, beide haben vergleichbare Halbwertszeiten und Wirkungsdauer über 24 Stunden (86).

Die Kombination ist in der täglichen Praxis gut einsetzbar, bei hoher Effektivität in der „Eine Pille pro Tag-Strategie“ und dementsprechender hoher Patientencompliance, effektiver Vasodilatation über komplementäre Mechanismen (RAAS-Inhibierung plus direkte Kalzium-Kanal-vermittelte Vasodilatation), Stoffwechselneutralität sowie kardio-, vaskulo- und Renoprotektion (84). So wird beispielsweise durch den natürlichen Effekt des non-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Felodipin die Wirksamkeit von Ramipril deutlich verstärkt, was wiederum den Influx von Kalzium in den glatten Gefäßmuskelzellen aktiviert – in der Kombination aber durch Felodipin blockiert wird

(87). Bezüglich der Renoprotektion wird die Weitstellung der renalen Vasa afferentia durch den Kalziumantagonisten kompensiert, durch die gleichzeitige Erweiterung der Vasa efferentia mittels des ACE-Hemmers Ramipril, was den intraglomerulären Druck trotz Durchblutungssteigerung der Glomerula konstant hält.

Sowohl Ramipril als auch Felodipin allein reduzieren hochsignifikant eine linksventrikuläre Hypertrophie, die in Studien stärker ausfällt als beispielsweise unter Beta-Blockade (88, Übersicht bei 86). Damit eignet sich diese Kombination, auch wegen ihrer Stoffwechselneutralität, gerade bei Hochrisikopatienten wie den Typ 2-Diabetikern mit ihren vaskulären, kardialen und renalen Komplikationen. In der HOT-Studie, wo anteilmäßig die Patienten mit Felodipin plus Ramipril überwogen, konnte nicht nur die exzellente antihypertensive Wirksamkeit bei essentiellen Hypertonikern unter Beweis gestellt werden, es wurde unter weiterer Blutdrucksenkung bei Typ 2-Diabetikern auf durchschnittlich 82 mmHg diastolisch die Morbidität bei diesem Patientengut versus der 90 mmHg-Subgruppe nochmals halbiert (25, 26). In zwei weiteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass der GFR-Abfall bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen in der Kombination zwar vergleichbar mit der von Ramipril verzögert werden könnte, aber signifikant stärker als mit Felodipin allein (57, 89).

### **Pulse Pressure (PP)**

Die Blutdruckamplitude (synonym PP) gilt ab Werten von 65 mmHg in der Praxismessung und 53 mmHg im ABDM, besonders bei älteren oder Hochrisikopatienten, als eigenständiger Risikofaktor und Risikoindikator (Übersicht bei 35, 90, 91). Erhöhte Werte zeigen eine höhere Steifheit bzw. geringere Dehnbarkeit der Leitungsarterien mit einer verstärkt und früher einsetzenden Reflexion der Pulswelle an, die sich dann der Systole „aufsetzt“ und besonders das Herz im Sinne eines afterload Ansteiges belastet (92, 93). Gleichzeitig tragen mikrovaskuläre Prozesse (funktionelle und strukturelle Lumeneinengung, Gefäßrarefaktionen) zur Verstärkung der Wellenreflektion und damit zur Erhöhung des PP bei (94, 95).

Mit Erhöhung des Puls Pressure erhöht sich der pulsatile Streß der Gefäßmuskeln, was wiederum die Gefäße progressiv schädigt, die Arteriosklerose beschleunigt und die Prognose der Patienten verschlechtert (96, 97).

Zum Einfluß verschiedener Antihypertensiva auf den PP liegen bisher leider nur relativ wenig klinische Studien vor.

Scholze hat 2004 alle bis dato verfügbaren Daten zum Pulse Pressure in einer Übersichtsarbeit dargestellt (35). Er kommt zu dem Schluss, dass Beta-Rezeptoren-Blocker und Diuretika keine über die Blutdrucksenkung hinausgehende vasoprotektiven Effekte aufweisen, was sich auch in einer nur moderaten PP-Abnahme bemerkbar macht, die derjenigen von RAAS-Hemmstoffen und Kalziumantagonisten unterlegen ist (98). Ursächlich dafür werden sowohl funktionelle Faktoren, wie die periphere Vasodilatation sowie strukturelle Einflüsse auf die Gefäßwand (Verbesserung des Wand : Lumen-Verhältnis, Abnahme der Gefäßwandstärke etc.) verantwortliche gemacht (99, 100, 101).

Gezielte Untersuchungen zur Beeinflussung des PP mit Kombinationspräparaten existieren bisher nicht.

In unserer Studie nahm die Blutdruckamplitude [= Puls Pressure (PP)] erwartungsgemäß sowohl unter dem Kalziumantagonisten als auch dem Kombinationspräparat signifikant ab. Die Ausgangswerte bewegten sich bei der Praxismessung um 60 mmHg in beiden Gruppen. Dieser Grenzwert dürfte normalerweise bei dem Altersdurchschnitt der Patienten noch nicht erreicht werden, reflektiert aber das hohe Patientenrisiko mit einem Drittel an Diabetes-Erkrankungen sowie drei Viertel aller Patienten mit Dyslipidämie wider. In der Selbstmessung verdoppelt sich die Abnahme des PP unter Delmuno (-6.6 mmHg) gegenüber Munobal (-2.9 mmHg). Da bei der kurzen Arzneimittelexposition kaum strukturelle Veränderungen dafür verantwortlich gemacht werden können ist davon auszugehen, dass die stärkere Vasodilatation ohne relevante sympathoadrenerge Gegenregulation das deutlich bessere Ergebnis unter Delmuno erklärt. Da hiermit langfristig der pulsatile Streß auf die Gefäße stärker reduziert wird, ist davon auszugehen, dass die Kombination aus einem ACE-Hemmer und einem Kalziumantagonisten vasoprotektiver ist und damit die Prognose von Hypertoniepatienten mehr bessert als die Monotherapie mit Kalziumantagonisten. Einschränkend muß aber betont werden, dass für eine prinzipielle derartige Aussage gleiche mittlere Blutdruckwerte Voraussetzung wären, möglichst plus Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit, was in dieser Studie nicht der Fall war.

### **Blutdruck ABDM**

Die dritte Blutdruckmeßmethode war die ambulante 24-Stunden-Messung (ABDM), die aber für den Vergleich nur bedingt herangezogen werden kann, da streng genommen keine Basiswerte zum Vergleich erhoben wurden (erstes ABDM unter erster initialer Arzneimittelgabe!) Obwohl statistisch nicht signifikant, bestätigte aber auch diese objektive Meßmethodik im Trend die Ergebnisse der Selbstmessung, was die fehlenden RR-Unterschiede der Praxismessung als methodisches Problem charakterisiert und gleichzeitig unterstreicht, dass alleinige Praxismessungen zumindest bei Gruppengrößen bis 50 Patienten nicht unbedingt als repräsentativ anzusehen sind (Differenzen Tagesmittelwerte; 24-Stunden-Werte –(syst/diast) - M: -4.5/-2.0; -4.5/-2.5; D: -7.5/-4.0; -7.5/-3.5 mmHg)

### **Unerwünschte Arzneimittel Wirkungen (UAW)**

Unerwünschte Wirkungen traten im gesamten Patientengut bei 52.3 % der untersuchten Patienten auf. Die Nebenwirkungsrate war bei der Gruppe, die eine Kombination aus Ramipril und Felodipin erhalten hatte, mit 43.2 % niedriger als in der Gruppe, die nur Felodipin (62.7 %) erhalten hatte. An unerwünschten Wirkungen traten hauptsächlich Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, innere Unruhe, Übelkeit, Wärmegefühl, Herzrasen und Schlafstörungen auf. Die meisten Nebenwirkungen beruhen auf den pharmakologischen Effekten der Hochdrucktherapie, insbesondere den vasodilatatorischen Effekten des Felodipins. Zwar lag die Nebenwirkungsrate der eigenen Patienten relativ hoch, aber es waren auch alle subjektiven Befindlichkeitsstörungen als UAW erfasst worden, unabhängig davon, ob sie mit der Medikation in Verbindung standen oder nicht.

Generell sind Ramipril und Felodipin gut verträglich. Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen anderer Studien. Reuter et al. berichteten bei insgesamt 117 Patienten, die Felodipin erhalten hatten, bei 78 % über eine gute Verträglichkeit, bei 8 % über eine befriedigende und bei lediglich drei Patienten über eine nicht befriedigende Verträglichkeit der Medikation (63). Seideman et al. ermittelten bei ihren Patienten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Flush, Fingerödeme und Gelenködeme, die allerdings gering ausgeprägt waren (102). Auch Høglund und Hutchinson hatten bei ihren 115 Felodipinpatienten in einigen Fällen unerwünschte Wirkungen (58). In sechs Fällen traten Asthenie, in 24 Fällen periphere Ödeme, in 18 Fällen Kopfschmerzen sowie in jeweils sechs Fällen Vasodilatation und Schwindel auf. Black et al. hatten im

Vergleich zu Placebo bei ihren Patienten, die Felodipin erhielten, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verträglichkeit festgestellt (55). Schaefer et al. fanden im Rahmen ihrer Verträglichkeitsstudie, dass Felodipin auch bei älteren Hochdruckpatienten ausgezeichnet verträglich ist (65). In der Studie von Scholze et al. zeigte sich, dass die Kombination aus Ramipril und Felodipin am besten vertragen wurde (47). Die Inzidenz von Nebenwirkungen war unter der Ramipril-Felodipin-Kombinationstherapie ähnlich wie mit der Felodipin-Monotherapie, außer, dass periphere Ödeme, Tachykardien und Vasodilatationen seltener unter der Kombination als unter der Felodipin-Monotherapie auftraten, was auch im Prinzip unseren jetzigen Beobachtungen entspricht. Nebenwirkungen traten in der Untersuchung von Herzlitz et al. bei sechs von 51 Patienten auf, die Ramipril und Felodipin erhalten hatten, bei neun von 53 Patienten, die Ramipril alleine erhalten und bei 15 von 54 Patienten, die Felodipin als Monotherapie bekommen hatten (57). Damit zeigte die Kombination beider Substanzen das beste Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil.

### **Blutdruck, Verträglichkeit und Organschutz**

Im Rahmen der repräsentativen HOT-Studie wurde nachgewiesen, dass mit Felodipin – meist in Kombination mit ACE-Hemmer (Ramipril) oder Beta-Blockern – eine sehr gute Blutdrucksenkung mit niedrigem Nebenwirkungsprofil möglich ist (102, 103). Die HOT-Studie zeigte, dass eine Blutdrucksenkung auf 80 mmHg keine Zunahme der Mortalität erbrachte, sondern im Gegenteil bei Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit die Prognose weiter verbessern konnte. Das Ergebnis der HOT-Studie lässt den Schluß zu, dass eine Blutdrucksenkung auf zumindest 135/85 mmHg bei allen Hypertonikern wünschenswert ist (24, 25, 26). Die intensive Blutdrucksenkung, die im Rahmen der HOT-Studie zu einer Senkung der kardiovaskulären Komplikationsraten und der Mortalität führte, zeigte, dass Felodipin auch in Kombinationen ein gut geeignetes und verträgliches blutdrucksenkendes Mittel ist (24, 25, 104). Allerdings ergab sich nach Hansson bei der Beurteilung der großen Interventionsstudien, dass die Zugabe eines Kombinationsmedikamentes zusätzlich zum Felodipin die Ergebnisse hinsichtlich der Blutdrucksenkung und der Nebenwirkungsraten noch verbessern kann (105). Zu diesem Ergebnis kommen auch Klein sowie Andersson et al., die Felodipin und Metoprolol kombinierten (23, 106). Die Kombinationen senkten den Blutdruck deutlicher als die Monosubstanzen allein und verbesserten das Nebenwirkungsprofil. Nach Scholze ist eine Kombination aus Ramipril und Felodipin sowohl bezüglich der

Nebenwirkungsrate als auch der Blutdrucksenkung besser als die Monosubstanzen allein (47). Die Kombination von 10 mg Ramipril und 10 mg Felodipin führte zum höchsten Abfall des Blutdrucks, aber gleichzeitig zu höheren Nebenwirkungsraten als die 5/5 mg Kombination mit dem besten Effektivitäts/Sicherheits-Verhältnis. Auch die kardioprotektiven Effekte beider Substanzen waren am günstigsten in der Kombination. Dabei war die Blutdrucksenkung unter der Kombination submaximaler antihypertensiver Dosierungen von Felodipin und Ramipril deutlich ausgeprägter als bei der Monotherapie einer der Substanzen allein. Nach Brainbridge et al. gibt es keine Anhaltspunkte für eine negative pharmakokinetische Interaktion zwischen Ramipril und Felodipin (54). Die Kombination war auch hier den Monosubstanzen überlegen. Die Tachykardien, die gelegentlich nach Felodipingabe auftreten, wurden durch die Ramiprilzugabe deutlich vermindert. Herzlitz et al. konnten in ihrer Studie einen potentiellen Benefit für die Kombinationstherapie eines lang wirksamen ACE-Hemmers wie Ramipril und eines Kalziumantagonisten des Dihydropyridintyps wie Felodipin aufzeigen (57). Insbesondere profitierten nicht an Diabetes leidende Patienten mit hypertensiver Nierenerkrankung und Bluthochdruck. Durch die Kombination wird es möglich, die Einzelsubstanzen niedriger zu dosieren und zu einer deutlichen Blutdrucksenkung zu kommen, wobei gleichzeitig die Nebenwirkungen reduziert werden. Die Kombinationstherapie ermöglicht es, die Progressionsrate der Nierenerkrankung zu verlangsamen und damit einen deutlichen Vorteil für die Patienten zu bewirken.

Im Gegensatz zu den meisten Vergleichsstudien wurde im Rahmen der eigenen Untersuchung eine kombinierte Primärtherapie bewertet. In der vorliegenden Studie wurden im Vergleich mit Ramipril und Felodipin bei der Kombination beider Substanzen keine Effekte beobachtet, die den Einsatz der Kombinationsmedikation bei der Primärtherapie der arteriellen Hypertonie einschränken. Dabei war die Blutdrucksenkung am ersten Tag der Medikamenteneinnahme erstaunlicherweise für das Kombinationspräparat nicht stärker als für die Monosubstanz. Es kam weder zu symptomatischen Blutdruckabfällen im Sinne von Orthostasen noch wurden unter Delmuno stärkere systolische Druckabfälle bei gleichzeitiger Pulsbeschleunigung registriert als unter Munobal, beides in der Einzeldosierung von 2.5 mg. Hinsichtlich der Verträglichkeit fanden sich insgesamt günstigere Ergebnisse unter der Kombinationsbehandlung, so dass die Eignung von Delmuno in der Primärtherapie bei Hypertonikern ab Schweregrad 2 gefolgert werden kann.

Die Akzeptanz für die initiale Gabe von Fixkombinationspräparaten wächst (107). Eine Fixkombination, die sowohl nachgewiesenermaßen effizient als auch sicher ist, erhöht die Lebensqualität und die Patientencompliance. Viele Fakten sprechen für einen breiteren Einsatz von Fixkombinationen, obwohl dieses Vorgehen noch nicht übereinstimmend in allen Bereichen akzeptiert wird. Der Patient profitiert zum einen von der besseren Blutdruckeinstellung, zum anderen von der Einfachheit des Einnahmemodus und einer geringeren Zuzahlung. Psychologische Schwellen, die etwas mit Bedenken und Ängsten gegenüber einer lebenslangen Pharmakotherapie und der Anzahl von einzunehmenden Pillen zu tun haben, werden weniger überschritten, was sich in einer deutlich besseren Compliance widerspiegelt, die wiederum dem Patienten letztendlich zugute kommt. Insbesondere die Fixkombination aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonist ist eine interessante Therapieoption nicht nur aus der Sicht der Blutdrucksenkung, sondern vor allem wegen organprotektiver Potenzen auf Herz, Gefäße und Nieren.

Ziel einer am pathophysiologischen Mechanismus orientierten Therapie muss die Normalisierung des peripheren Widerstandes sein, ohne dass das Herzminutenvolumen abnimmt. Beide hier zur Diskussion stehenden Substanzgruppen normalisieren die Gefäßperipherie mit unterschiedlichen Angriffsmechanismen. Während die ACE-Hemmer die Herzminutenvolumina nicht verändern bzw. sogar beim insuffizienten Ventrikel sogar steigernd wirken können, entfalten manche Kalziumantagonisten auch eine negativ-inotrope Wirkung in Abhängigkeit von der Gewebselektivität. Insgesamt liegen Studienergebnisse mit allen zur Zeit klinisch einsetzbaren Kalziumantagonisten in der Kombination mit ACE-Hemmern vor, die einen additiven Wirkungsmechanismus vergleichbar jenem von Dihydropyridin-Kalziumantagonisten plus Beta-Rezeptoren-Blocker belegen (2). Dadurch können die Dosierungen der Einzelsubstanzen gering gehalten werden. Die meisten Nebenwirkungen der Kalziumantagonisten (Flush, Tachykardie, Palpitation, Ödeme) sind dosisabhängig. Durch Zugabe eines ACE-Hemmers können diese Nebenwirkungen in ihrer Häufigkeit reduziert oder zumindest abgeschwächt werden. Aufgrund weniger Kontraindikationen ergibt sich daher für die Kombination Ramipril und Felodipin ein breites Indikationsgebiet bei vielfältigen bzw. häufig anzutreffenden Begleiterkrankungen und Risikofaktoren, z. B. Hypertonie mit Diabetes mellitus, mit Gicht, mit Fettstoffwechselstörungen, mit Adipositas oder mit metabolischem Syndrom sowie mit peripheren, arteriellen Durchblutungsstörungen und

KHK, ferner bei renoparenchymaler Hypertonie und bei schwer einstellbarer Hypertonie (2).