

Aus der Medizinischen Poliklinik der Medizinischen Fakultät Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Differentialtherapie der Adipositas assoziierten  
Hypertonie mit dem Kalziumantagonisten Lercanidipin  
-eine Doppelblindstudie-**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Mueller-Stahl

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Scholze  
2. Prof. Dr. med. R. Kreutz  
3. Prof. Dr. med. P. Trenkwalder

Datum der Promotion: 19.03.2010

## INHALT

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.1.	Epidemiologischer Hintergrund kardiovaskulärer Erkrankungen	5
1.2.	Zum Bluthochdruck	7
1.2.1.	Definition und Einteilung	7
1.2.2.	Epidemiologische Aspekte	9
1.2.3.	Äthiopathologische Aspekte	11
1.3.	Adipositas	12
1.3.1.	Definition – BMI vs. Taillenumfang	12
1.3.2.	Epidemiologische Aspekte	14
1.3.3.	Äthiopathologische Aspekte	15
1.4.	Die Adipositas-assoziierte Hypertonie und sek. metabolische Faktoren	18
1.5.	Therapie der Adipositas-assoziierten Hypertonie: Nichtmedikamentöse Ansätze	23
1.5.1.	Medikamentöse Hochdrucktherapie	23
1.5.1.1.	Kalziumantagonisten (CaA)	24
1.5.1.2.	Pharmakologische Kombinationstherapie	26
<b>2.</b>	<b>STUDIENZIELE &amp; MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>28</b>
2.1.	Studienziele	28
2.2.	Material und Methoden	29
2.2.1.	Lercanidipin als Prüfsubstanz: Pharmakodynamische und pharmakokinetische Aspekte	29
2.2.2.	Studiendesign	31
2.2.3.	Einschlusskriterien	33
2.2.4.	Ausschlusskriterien	34
2.2.5.	Abbruchkriterien	35
2.2.6.	Beschreibung der Methoden	39
2.2.7.	Elektrokardiogramm (EKG)	40
2.2.8.	Blutdruck und Herzfrequenz	40
2.2.9.	Ambulante Blutdruckbestimmung (ABDM) und Herzfrequenz	41
2.2.10.	Labor	41
2.2.11.	Definition des unerwünschten Ereignisses (UE)	42
2.2.12.	Statistische Verfahren	44
2.2.13.	Studienkollektive und Protokollverletzungen	45
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>48</b>
3.1.	Analysegruppen: Intention-to-treat Population vs. Per Protokoll Population	48
3.2.	Demographische Daten und Baseline-Charakteristika: Alters- und Geschlechtsverteilung	49
3.2.1.	Body-Mass-Index (BMI)	49
3.2.2.	Allgemeine Vor- und Begleiterkrankungen	50
3.2.3.	Spezifische Vor- und Begleiterkrankungen	51

3.2.4.	Vor- und Begleiterkrankungen im Hinblick auf BMI Klassen	51
3.2.5.	Medikamentöse Vorbehandlung bei Hypertonie	52
3.2.6.	Baseline Messungen - Blutdruck und Herzfrequenz	52
3.3.	Systolischer Blutdruck – Vergleich Baseline vs. nach vierwöchiger Behandlung	54
3.4.	Sekundäre Wirksamkeitsparameter: Diastolischer Blutdruck – Vergleich Baseline vs. nach vierwöchiger Behandlung	56
3.4.1.	Herzfrequenz – Vergleich Baseline vs. nach vierwöchiger Behandlung	57
3.4.2.	Blutdruck und Herzfrequenz in Bezug auf BMI Klassen – Vergleich Baseline vs. nach vierwöchiger Behandlung	58
3.4.3.	Ergebnisse nach acht- und zwölfwöchiger Behandlung	62
3.4.4.	24 Stunden ambulantes Blutdruckmonitoring (ABDM)	67
3.4.5.	Blutdrucknormalisierungen	77
3.4.6.	Änderung der Lipidparameter vom Ausgangswert	79
3.4.7.	Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE)	79
3.4.8.	Sicherheitsprofil	81
3.4.9.	Verträglichkeitsprofil aus Patienten- und Prüfersicht	83
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>84</b>
4.1.	Datenausgangslage	84
4.2.	Demographische Studiendaten – Ausgangssituation	84
4.3.	Verteilung der Patienten – Randomisierung	86
4.4.	Blutdruckverhalten in der Auswaschphase und Behandlungscompliance	87
4.5.	Blutdruck – und Herzfrequenzverhalten nach vierwöchiger Behandlung	87
4.6.	Blutdruck – und Herzfrequenzverhalten nach acht- und zwölfwöchiger Behandlung	92
4.7.	24 Stunden ambulantes Blutdruckmonitoring (ABDM)	94
4.8.	Blutdrucknormalisierungen	96
4.9.	Lipidprofil	97
4.10.	Sicherheit und Verträglichkeit	97
4.11.	Zusammenfassung	99
<b>5.</b>	<b>REFERENZEN</b>	<b>102</b>
<b>6.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>114</b>
<b>7.</b>	<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>115</b>
<b>8.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>116</b>

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Epidemiologischer Hintergrund kardiovaskulärer Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Ursache für Behinderung und Tod weltweit. In Entwicklungsländern sind Herz-Kreislaufkrankungen für 24.5% und in westlichen Ländern gar für 45% der Gesamtmortalität verantwortlich. In Europa machen Herz-Kreislaufkrankungen nahezu die Hälfte aller Todesfälle aus; pro Jahr sterben daran mehr als 4,35 Millionen Menschen in den 52 Mitgliedsstaaten der europäischen Region der Weltgesundheitsorganisation (55% der Todesfälle bei den Frauen und 43% Todesfälle bei den Männern) und über 1,9 Millionen Menschen in der Europäischen Union (European cardiovascular disease statistics, 2005). In den USA führen kardiovaskuläre Erkrankungen zu mehr als 500.000 Toten pro Jahr. Der akute Myokardinfarkt verursacht dabei 60% der Krankenhausaufenthalte bei den über 65jährigen (American Society of Consultant Pharmacists, 2001). Darüber hinaus führen Herz-Kreislaufkrankungen häufig zur Behinderung und einer verminderten Lebensqualität.

Auch in Deutschland bleiben Herz-Kreislaufkrankungen die häufigste Todesursache. Nach Angaben des statistischen Bundesamts starben im Jahr 2006 insgesamt 821 627 Personen; bei nahezu jedem zweiten Verstorbenen (149 578 Männer und 209 375 Frauen) wurde der Tod durch eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems ausgelöst. An einem Herzinfarkt verstarben 64 796 Personen, davon waren 55% Männer und 45% Frauen.

Es ist davon auszugehen, dass Herzkreislaufkrankungen auch im 21. Jahrhundert weiterhin weltweit sowohl das Erkrankungsspektrum als auch die Todesursachenstatistik anführen werden (Murray DM, 1994). In westlichen Industrienationen wird die altersspezifische Mortalität zwar abnehmen, doch wird durch den zunehmenden Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung die Patientenzahl mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen absolut gesehen ansteigen (Rieder A, 2001). Die Zunahme der Prävalenz weiterer vorwiegend metabolisch geprägter kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. Adipositas, Diabetes Mellitus Typ II) könnten zusätzlich zu einem Anstieg der Mortalitätsstatistik führen. In Deutschland wird aufgrund der demographischen Entwicklung ein Anstieg der Herzinfarktinzidenz von 280.000 im

Jahr 1998 auf > 340.000 im Jahr 2010 angenommen (Wiesner G, 2002).

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen das Gesundheitssystem vor enorme finanzielle und soziale Herausforderungen. So verursachen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der EU pro Jahr Kosten in Höhe von cirka 169 Mrd. Euro (Europäische Charta für Herzgesundheit, 2007). In Deutschland verschlangen laut statistischem Bundesamt die Kosten für Herz – Kreislaufkrankungen 35.4 Milliarden Euro (15.8%) im Jahre 2006; 7 Milliarden Euro allein für die koronare Herzkrankheit (KHK), 1.2 Milliarden Euro für den akuten Herzinfarkt. Die pro Kopfausgaben/ Jahr belaufen sich dabei auf cirka 100 Euro bei den Männern und 80 Euro bei den Frauen.

Dabei deutet vieles darauf hin, dass sich die Gesundheitskosten für Herz-Kreislaufkrankungen durch effektive Präventionsmaßnahmen erheblich senken ließen. Ein konkretes Beispiel liefern die durch Hypertonie verursachten Herz-Kreislaufkrankungen. Durch eine verbesserte Prävention des Bluthochdrucks und gegebenenfalls einer Therapie würden die Kosten für diese Maßnahmen zunächst zu einer Steigerung der Gesamtkosten führen, längerfristig wäre jedoch mit einer Netto-reduktion zu rechnen, da die teuren Folgekosten überproportional abnehmen würden. Diese Hypothese wird durch Untersuchungen gestützt, die allerdings in der Regel im eng kontrollierten Setting der randomisierten klinischen Studie erhoben wurden (Raikou, 1998; Cook JR, 1998). In den USA könnte alleine die effektive Behandlung von Hochdruckpatienten nach evidence-basierten Verfahrensrichtlinien die Gesundheitskosten jährlich um etwa 1.2 Milliarden US Dollar senken (Fischer AF, 2004).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen gehören Bluthochdruck und abdominelle Adipositas, aber auch Stress, Diabetes, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und körperliche Inaktivität. Geschlecht, Alter und genetische Prädisposition sind weitere Risikofaktoren. Jeder der Risikofaktoren für sich genommen erhöht bereits das Risiko, eine Herzkrankheit zu entwickeln. Treten mehrere Risikofaktoren gemeinsam auf, multipliziert oder potenziert sich das kardiologische Erkrankungsrisiko sogar (Interheart-study, Yusuf S, 2004). So zeigt die PROCAM-Studie z.B., dass Patienten mit einem hohen Blutdruck und pathologischen Lipidwerten, wie hohes LDL Cholesterin und niedriges HDL bereits ein globales kardiovaskuläres Risiko aufweisen (Assman G, 1997).

## 1.2. Zum Bluthochdruck

### 1.2.1. Definition und Einteilungen

Nach US-amerikanischen Kriterien (Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - JNC VI und VII ) gilt ein systolischer Blutdruck zwischen 120-139 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck zwischen 80-89 mmHg als prähyperton, ein systolischer Blutdruck ab 140 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck ab 90 mmHg definiert international einheitlich eine Hypertonie (Chobanian AV, 2003).

Tab. 1.1.: US-Amerikanische Empfehlungen zur Klassifikation der Hypertonie und ihrer Schweregrade nach den Blutdruckwerten bei Erwachsenen

Kategorie	Systolischer Blutdruck (mmHg)		Diastolischer Blutdruck (mmHg)
Normal	<120	und	<80
Prähypertonie	120-139	oder	80-89
Hypertonie Stadium 1	140-159	oder	90-99
Hypertonie Stadium 2	≥ 160	oder	≥ 100

In Europa (ESH/ESC 2007) und Deutschland (Deutsche Hochdruckliga 2007) wird der frühere „Normalbereich“ wie folgt definiert: optimal: <120/80; normal: 120 – 129/80-84; hochnormal: 130-139/85-89 mmHg (ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee, 2007; siehe Tab. 1.2.). Diese Unterteilung wurde zur individuellen Risikostratifizierung herangezogen, u.a. weil Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären bzw. renalem Risiko, wie Diabetiker z.B., bereits von einer medikamentösen blutdrucksenkenden Therapie profitieren, wenn sie in den „hochnormalen“ Blutdruckbereich eintreten (130-140/85-90 mmHg), einem Grenzwertbereich, der erwiesenermaßen generell mit einem erhöhten Hypertonierisiko assoziiert ist. Insofern spiegelt die europäische Einteilung mit größerer Genauigkeit das von der Blutdruckhöhe co-determinierte kardiovaskuläre Gesamtrisiko wider (Scholze J, 2008).

Tab. 1.2.: Europäische (deutsche) Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen (mmHg)

Kategorie	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
Hochnormal	130 – 139	85 – 89
Hyperton:		
• Stadium I	140 – 159	90 – 99
• Stadium II	160 – 179	100 – 109
• Stadium III	≥ 180	≥ 110
• Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Standardgemäß werden Patienten stets nach dem jeweils höheren systolischen oder diastolischen Wert eingestuft, was eine weitere Differenzierungsmöglichkeit der arteriellen Hypertonie eröffnet. So wird zwischen der isoliert systolischen, isoliert diastolischen und gemischt systolisch/diastolischen Hypertonie unterschieden. Bei der isoliert diastolischen Hypertonie ( $RR_{\text{syst.}} < 140$  mmHg;  $RR_{\text{diast.}} > 90$  mmHg – z.B. 137/96 mmHg) handelt es sich hierbei um eine rel. seltene Form, die vor allem Jugendliche und Erwachsene mittleren Alters betrifft, häufiger zu Beginn der Hochdruckkrankheit auftritt und hämodynamisch durch eine Erhöhung des peripheren Widerstands charakterisiert ist. Die isoliert systolische Hypertonie ( $RR_{\text{syst.}} > 140$  mmHg;  $RR_{\text{diast.}} < 90$  mmHg) tritt dagegen häufig bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter auf bzw. solchen mit ausgeprägter vaskulärer Degeneration (z.B. junge Diabetiker), wobei oftmals auch ein erhöhter Pulsdruck besteht (Pulse pressure (PP) =  $RR_{\text{syst.}} - R_{\text{diast.}}$ ), welcher nach der Framingham-, MRFIT- und MRC-Studie einer der bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren im Alter darstellt.

Die Blutdruckgrenzwerte korrelieren mit den PP-Werten (120/80 mmHg - PP = 40 mmHg; 140/90 mmHg - PP = 50 mmHg; Schweregrad II  $\geq 160/100$  mmHg - PP = 60 mmHg, Schweregrad III  $\geq 180/110$  mmHg - PP = 70 mmHg), wobei ein erhöhter Pulsdruck nicht nur als Risikoindikator für vaskuläre Alterungsprozesse angesehen werden kann (z.B. Schädigung bei Hypertonie), sondern im Hinblick auf Morbidität und Mortalität auch als ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor (Scholze J, 2008). So verdreifachte sich die kardiologische Ereignisrate, als eine Gruppe mit  $PP > 65$  mmHg mit einer Gruppe mit  $PP < 51$  mmHg in einer groß angelegten italienischen Studie



verglichen wurde (Verdecchia P, 2001).

Der VALUE – Trial zeigte, dass der Pulsdruck mittels Kalziumantagonisten deutlich gesenkt werden kann. 60% aller Patienten mit PP-Ausgangswerten < 66 mmHg waren nach 24 Monaten normoton. Bei Patienten mit PP Ausgangswerten von > 66 mmHg betrug der Prozentsatz dagegen nur 13 %. Der Bluthochdruck mit großen PP-Werten ist somit am schwersten zu normalisieren, was damit erklärt werden kann, dass die funktionellen und strukturellen vaskulären Schäden bei Patienten mit hohen Pulsdrücken vermutlich am stärksten ausgeprägt sind (Julius St, 2004).

### 1.2.2. Epidemiologische Aspekte

Der Bluthochdruck gehört mittlerweile weltweit zu einer der häufigsten Erkrankungen. Im Jahre 2000 waren annähernd 1 Milliarde Menschen vom Bluthochdruck betroffen und es ist davon auszugehen, dass im Jahre 2025 über 1.5 Milliarden Menschen am Bluthochdruck erkrankt sein werden (Kearney PM, 2005). Dabei ist Hypertonie schätzungsweise für 7.1 Millionen frühzeitige Todesfälle in den USA verantwortlich. Es ist davon auszugehen, dass die mit Bluthochdruck verbundenen direkten und indirekten Kosten sich im Jahre 2006 allein in den USA auf 63.5 Milliarden US-Dollar beliefen (Thom T, 2006).

Im Rahmen der FRAMINGHAM HEART STUDY wurde der Gesundheitsstatus von normotonen us-amerikanischen Studienteilnehmern beim Erreichen des 55. und 65. Lebensjahres erhoben und das medizinische Schicksal der Patienten, hinsichtlich des Risikos eine Hypertonie zu entwickeln, verfolgt. Dieses betrug sowohl für 55- als auch für 65jährige 90% für die verbleibende Lebensspanne. Der Vergleich von Daten aus Untersuchungen in den Jahren 1952 bis 1975 mit Daten aus Untersuchungen zwischen 1976 bis 1998 ergab für Frauen keine Änderung des Risikos eine Hypertonie zu entwickeln, während es für Männer um ca. 60 % angestiegen war (Vasan RS, 2002).

EUROASPIRE III, eine groß angelegte Studie bei der ein Kollektiv von 8.500 KHK-Patienten aus 8 europäischen Ländern über den Zeitraum von 12 Jahren untersucht wurde, kam zu ähnlich ernüchternden Zahlen. So wurde festgestellt, dass nur bei 39% der Patienten der Blutdruck im Zielbereich lag. Die Ergebnisse zeigten keine Verbesserung in der Blutdruckbehandlung im Vergleich von EUROSPIRE I (1995-96) zu

EUROSPIRE II (1999-2000) - (A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease – I , II und III).

In Deutschland beläuft sich die Hypertonieprävalenz in der erwachsenen Bevölkerung mittlerweile auf zwischen 30 und 40%, jenseits des 50. Lebensjahres liegt sie bei über 50%, womit Deutschland weltweit einen vorderen Platz einnimmt (Wolf-Maier K, 2004). Dabei sind je nach Anlage der Studie (Epidemiologisch - Hausarztbasiert) nur 7-30% der Hypertoniker normoton eingestellt. Prämenopausal sind Frauen deutlich seltener von Hypertonie betroffen, danach deutlich schneller. Ab dem 65. Lebensjahr liegen die Hypertonieprävalenzen zwischen den beiden Geschlechtern in etwa gleich.

In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass es nur vorübergehend zu einer marginalen Verbesserung der Blutdruckkontrolle kam und seit den 90iger Jahren sogar wieder eine rückläufige Tendenz zu verzeichnen ist, wie die MONICA-Studie zeigte. Außerdem wissen nur etwa die Hälfte der Hypertoniker von ihrer Krankheit (Monica Study, 2000). Nur 25% der Hypertoniker sind aufgrund ihrer Hypertonie in Behandlung und bei weniger als 10% der Hypertoniker werden Blutdruckwerte von unter 140/90 mmHg erreicht, was die Hypertonie immer noch zu einer der gravierendsten chronischen Erkrankungen mit geringer Therapieerfolgsrate macht.

Unter den Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen stellt der Bluthochdruck einen der wichtigsten dar. Nach Angaben der deutschen Hochdruckliga werden 45 % der Todesfälle bei Männern und 50 % der Todesfälle bei Frauen durch Herz-Kreislaufkrankungen verursacht, welche mit arterieller Hypertonie zusammenhängen - koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Nierenversagen, Schlaganfall und arterielle Verschlusskrankheit, um nur einige zu nennen.

Andersons Analyse der Framingham-Studie hat gezeigt, dass zwischen der Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen pro 1.000 Patienten pro Jahr und der Höhe des Blutdrucks eine annähernd lineare Korrelation besteht (Anderson TW, 1978). Eine Erhöhung des Blutdrucks um jeweils 20/10 mmHg bedeutet eine Verdoppelung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos (insbesondere des Schlaganfalls) und zwar angefangen bei Werten von 115/75 mmHg. Nach Qureschi führt bereits eine Prähypertonie zu einer Verdreifachung des Herzinfarkttrisikos (Quershi AI, 2005).

Außerdem hat sich gezeigt, dass spätestens ab dem 60. Lebensjahr das kardiovaskuläre Risiko mit dem systolischen Blutdruck und dem Pulsdruck stärker als mit dem diastolischen oder mittleren Blutdruck assoziiert ist (Asmar R, 2003; Franklin SS, 2001).

Umgekehrt sinkt das Risiko eines Hochdruckpatienten, eine kardiovaskuläre Komplikation zu erleiden, mit abnehmenden Blutdruckwerten. So ist eine antihypertensive Therapie mit einer 35-40% Reduktion an Schlaganfällen und einer 20-25% Verminderung an Herzinfarkten assoziiert (Mancia G, 2007; Neil B, 2000).

Heute weiß man, dass mehr als 80% der hypertensiven Patienten zusätzliche Risikofaktoren aufweisen. Die Ermittlung von Komorbiditäten ist daher von integraler Bedeutung zur Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos hypertoner Patienten. So sterben nicht rauchende normotensive Männer mit einer Häufigkeit von drei Fällen pro 1000 Personen an koronaren Ereignissen (Hense HW, 2000). Bei männlichen normotensiven Rauchern ohne Dyslipidämie liegt es beim 1.5fachen. Bei männlichen Hypertonikern ohne Nikotinabusus und Dyslipidämie ist das Risiko bereits um das 2.7fache erhöht. Rauchende männliche Hypertoniker ohne Dyslipidämie haben gar ein 6.5fach erhöhtes Risiko. Und Patienten mit allen drei Risikofaktoren weisen ein um 11.1fach erhöhtes Risiko auf, an kardiovaskulären Komplikationen zu versterben.

### 1.2.3. Äthiopathologische Aspekte

Auf pathophysiologischer Ebene spielen bei der Hypertonieentstehung und -manifestation das sympathoadrenale System, die Renin-Angiotensin-Aldosteron Achse (RAAs) und das Endothel (endotheliale Dysfunktion) die entscheidenden Rollen. Seit den Untersuchungen von Stevo Julios ist bekannt, dass häufig in der Anfangsphase der Hypertonieentwicklung eine sympathoadrenerge Situation besteht, charakterisiert durch eine hyperkinetische oder hyperdynamische Kreislaufregulation, d.h. hohen Herzfrequenzen und ausgeprägten Blutdruckschwankungen bei hohen Herzminutenvolumina (Julius ST, 1993). Der hohe Sympathikotonus führt zu einer Vasokonstriktion im Arteriolengebiet und in dessen Folge zu einer Erhöhung des peripheren Widerstands (insbesondere über Alpharezeptoren vermittelt) sowie in erster Linie einem chronotrop vermittelten Herzfrequenzanstieg mit Herzminutenvolumen-Erhöhung, was im Ergebnis zu einem

Blutdruckanstieg führt. Bei einer chronifizierten sympathikotonen Regulationslage kommt es darüber hinaus zu maladaptiven kardiologischen und metabolischen Vorgängen mit Anstieg von Morbidität und Mortalität (Scholze J, 2008).

Neben dem vegetativen Nervensystem ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) in der Hypertoniepathogenese von herausragender Bedeutung. Im Rahmen der neuroendokrinen Aktivierung wirkt Angiotensin II über den AT<sub>1</sub> Rezeptor Blutdruck steigernd, wobei die Bildung von Angiotensin II nicht ausschließlich über Renin und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) verlaufen muß. Eine chronische Aktivierung der AT<sub>1</sub>- Rezeptoren bestimmt wesentlich die Prognose von Hypertonikern im Hinblick auf die Entwicklung von Endorganschäden (Scholze J, 2008).

Noch ist nicht vollständig geklärt, welche Rolle dem Gefäßendothel in der Hypertoniepathologie zukommt. Es wird jedoch angenommen, dass hypertensiv wirkende Faktoren wie z.B. Endothelin und endotheliale Vasodilatoren wie z.B. NO in einem Mißverhältnis stehen, was regionale Drucksteigerungen zur Folge hat. Sekundär führen diese im Rahmen einer generalisierten endothelialen Dysfunktion zur allgemeinen Blutdruckerhöhung. Andererseits besteht die Ansicht, dass sich arteriosklerotische Prozesse auf der Basis einer initialen endothelialen Dysfunktion bzw. Vorschädigung vollziehen.

### 1.3. Adipositas

#### 1.3.1. Definition - BMI vs. Taillenumfang

Adipositas, ein weiterer wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor, ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Der Körpermasseindex/ BMI (Body Mass Index), d.h. der Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), ist die Berechnungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation, auf die sich ursprünglich internationale Expertenkommissionen geeinigt haben. Übergewicht ist definiert als  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ , Adipositas als  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  (WHO, 2000; Evidenzbasierte Leitlinie, Prävention und Therapie der Adipositas, 2006).

Tab. 1.3.: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, 2000 EK IV)

Kategorie	BMI	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18.5	Niedrig
Normalgewicht	18.5 – 24.9	Durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25.0	gering erhöht erhöht hoch sehr hoch
Präadipositas	25 – 29.9	
Adipositas Grad I	30 – 34.9	
Adipositas Grad II	35 – 39.9	
Adipositas Grad III	≥ 40	

Das kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko wird im Rahmen des Übergewichts im besonderen Maße durch das Fettverteilungsmuster bestimmt. Die Fettdepots an den inneren Organen im Bauchraum (viszerales Fettgewebe) korrelieren besonders eng mit dem kardiovaskulären Risiko (Despres JP, 2000). Als einfache Methode zur Bestimmung des viszeralen Fettanteils und dessen Verteilung hat sich die Messung des Taillenumfangs erwiesen (Despres JP, 1991). Eine abdominale Adipositas liegt bei einem Taillenumfang von ≥ 88 cm bei Frauen bzw. ≥ 102 cm bei Männern vor (WHO, 2000). Die Messung des Taillenumfangs empfiehlt sich insbesondere bei Personen mit einem BMI von ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>.

Tab. 1.4.: Taillenumfang vs. Risiko für Adipositas-assoziierte metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen

Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen	Taillenumfang in cm	
	Männer	Frauen
Erhöht	≥ 94	≥ 80
Deutlich erhöht	≥ 102	≥ 88

Wie zahlreiche Studien belegen ist der Taillenumfang, trotz Korrelation mit dem BMI, diesem als unabhängiger Indikator bei der kardiovaskulären Risikobewertung überlegen (NHLBI, 2000). Lean et al. beurteilten sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Messung des Taillenumfangs für die Einteilung des Körpergewichts als sehr hoch. Nur 2% der Probandinnen wurden falsch klassifiziert, was den Taillenumfang zu einem geeigneten Maß für die Beurteilung von Übergewicht und insbesondere

viszeraler Adipositas macht (Lean, 1995). In der gängigen Literatur wird daher empfohlen, dass der Taillenumfang den BMI bei der Klassifikation von Übergewicht und Adipositas, insbesondere der abdominalen Fettverteilung, ablösen soll (Molarius, 2000).

### 1.3.2. Epidemiologische Aspekte

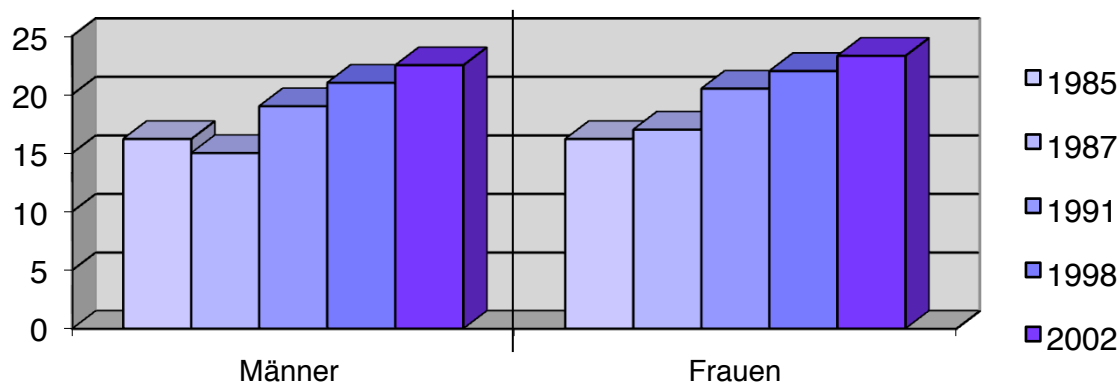
Unter den kardiologischen Risikofaktoren hat die Adipositas in den letzten Jahren weltweit am stärksten an Bedeutung gewonnen. Zahlreiche Studien belegen, dass Adipositas heute in Industriestaaten bereits endemische Ausmaße erreicht hat und warnen zugleich davor, dass Adipositas sich zu einem Hauptgesundheitsproblem des Jahrhunderts entwickelt.

Weltweit sind bereits nahezu eine halbe Milliarde Menschen übergewichtig. Repräsentative Zahlen für die USA wurden u.a. im Rahmen der National Health and Nutrition Examination Surveys erhoben (NHANES III). Dabei zeigte sich, dass in den 80ziger Jahren die Zahl der Adipösen massiv zunahm und zwar von 12.8% auf 27.7% bei den Männern und von 17.1% auf 34.0% bei den Frauen. 1994 galten 56% der Bevölkerung als übergewichtig oder adipös (Flegal KM, 1998), im Jahre 2000 waren es bereits 64.5% (Flegal KM, 2002). Nach Schätzungen des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) haben 30 % der US-Amerikaner einen BMI von über 30 kg/m<sup>2</sup> und gelten damit als adipös, wobei im besonderen Maße sozial Schwächere sowie benachteiligte Gruppen (Menschen indianischer Abstammung z.B.) stärker vom Übergewicht betroffen sind als der Rest der Bevölkerung (Ogden CL, 2004).

Deutschland ist eines der Länder mit der höchsten Prävalenz an Übergewicht und Adipositas in Europa (siehe Graphik 1.1.) und liegt mit mehr als 60% im Größenbereich der USA (Helmert U, 2004). Im Rahmen der HYDRA-Studie (2001) wurden 45.125 Patienten in 1912 Praxen untersucht, wobei festgestellt wurde, dass 37.9% der Patienten übergewichtig und 19.4% adipös waren. Wie Strube und Helmert zeigen konnten, stieg die Adipositasprävalenz von jeweils 16.2% für Männer und Frauen im Jahre 1985 auf 22.5% bei den Männern und 23.3% bei den Frauen im Jahre 2002 an (siehe Graphik 1.2.). Eine Befragung von 88 000 Männern und 90 000 Frauen im Alter von 20-74 Jahren im Kontext des Mikrozensus 1999/2003 kam zu ähnlichen

Ergebnissen (Statistisches Bundesamt, 2004). Heute gilt jeder zweite Bundesbürger als übergewichtig (BMI > 25) und mindestens jeder fünfte als adipös (BMI > 30) - Tendenz steigend (Ehksam R, 2004).

Abb. 1.1.: Prozentuale Entwicklung der Adipositasprävalenz in Deutschland für den Zeitraum 1985-2002

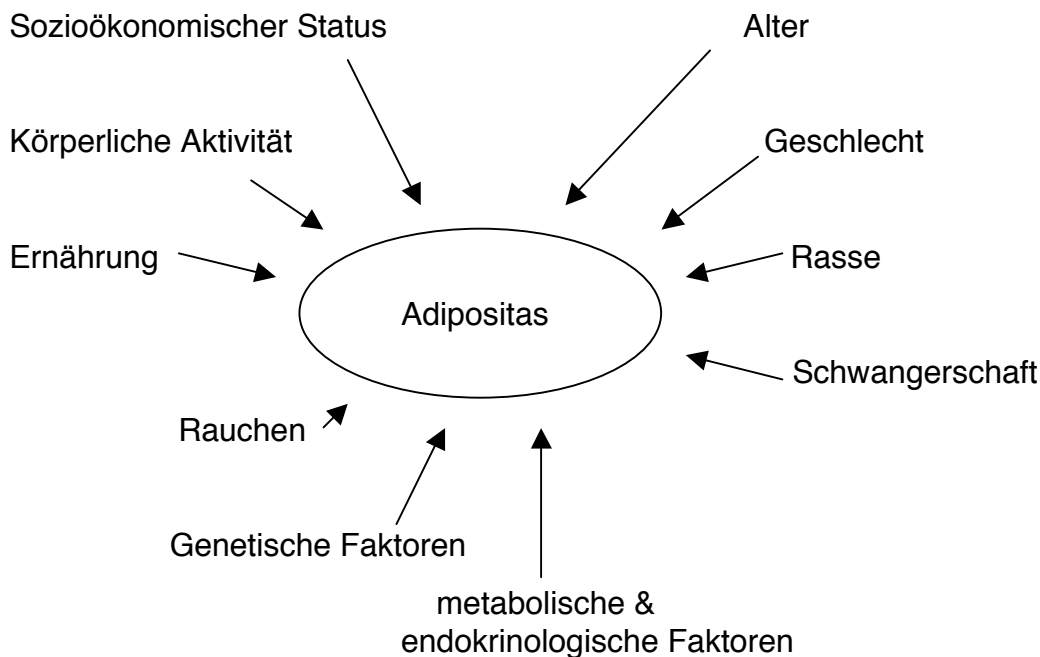


modifiziert nach Helmer U & Strube H: Ges-wesen 66, 409, 2004

### 1.3.3. Ätiopathologische Aspekte

Die Ursachen von Übergewicht und Adipositas sind multifaktoriell (Herpertz S & Senf W, 2003). Neben genetischen Faktoren spielen Fettgehalt der Nahrung, psychologische und soziokulturelle Faktoren sowie körperliche Inaktivität wesentliche Rollen. Des Weiteren kommen selten sekundäre Formen vor, d.h. bestimmte Erkrankungen, welche Übergewicht und Adipositas verursachen. Dies gilt für eine Reihe von seltenen genetischen Syndromen wie das Prader Willi-Syndrom, das Ahlstrom's Syndrom und das Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom, wobei bestimmte einzelne molekular-genetische Defekte eine massive Adipositas triggern. Zusätzlich können endokrine Störungen sekundär zu einer Adipositas führen, wie es z.B. beim Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom) und Hypothyreose mit positiver Energiebilanz der Fall sein kann. Funktionsstörungen des Hypothalamus bei Tumoren oder infolge Traumata können zu einer Störung der Appetitsteuerung führen und somit ebenfalls eine Adipositas auslösen.

Abb. 1.2.: Adipositasursachen nach Verhalten, Stoffwechsel und biol. Einflußgrößen



modifiziert nach Salbe & Ravussin, 2000

In den weitaus häufigsten Fällen wird Adipositas jedoch durch die oben genannten Umweltfaktoren (Bewegungsarmut, fettreiche Ernährung) in Zusammenspiel mit einer genetischen Prädisposition ausgelöst. Die körperliche Inaktivität führt dabei nicht nur zu einer positiven Energiebilanz, sondern auch zu Umbauprozessen der Skelettmuskulatur mit einer Verschlechterung des Skelettmuskelstoffwechsels (Well GD, 2008). Bei der genetischen Prädisposition ist das ob-Gen (obese-Gen = Adipositas Gen) von überragender Bedeutung. Es kodiert für Leptinrezeptoren im Hypothalamus, der über die Ausschüttung von Neuropeptid Y (NPY) die Nahrungsaufnahme stimuliert oder inhibiert und somit für die zentrale Steuerung von Hunger und Sättigung verantwortlich ist. Normalerweise führt Leptin zu einer Senkung von NPY im Hypothalamus und in dessen Folge zu einer Hemmung der Nahrungszufuhr, einer Steigerung der Thermogenese sowie einer Senkung des Plasmainsulins und des Cortisolspiegels. Bei adipösen Menschen werden häufig erhöhte Leptinspiegel im Blut sowie eine erhöhte Leptinsynthese im Fettgewebe gefunden, was auf eine Leptinresistenz im Hypothalamus hinweist. Als mögliche Erklärungen für die Leptinresistenz werden u.a. Störungen des Transports von Leptin über die Blut-Hirn-Schranke mit der Folge einer



frühzeitigen Sättigung von Leptin im Liquor, Defekte der Signalübertragung am Leptinrezeptor (obese-Gen) bis zu vollkommen funktionsunfähigen hypothalamischen Leptinrezeptoren diskutiert (Heufelder AE, 1997).

Das mit Adipositas verbundene Gesundheitsrisiko ist erheblich. Neben rascherer Ermüdbarkeit, Belastungsdyspnoe, Gelenkbeschwerden und einer Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls begünstigt Adipositas in Abhängigkeit vom Schweregrad das Auftreten einer Vielzahl von Erkrankungen, die statistisch gesehen mit einer Verkürzung der Lebenszeit verbunden sind (siehe Tab. 1.5). In diesem Zusammenhang sind vor allem Herzkreislauferkrankungen, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Typ 2 (Metabolisches Syndrom), Hyperlipidämie und Dyslipidämie, Hyperurikämie und Gicht zu nennen, aber auch Schlaganfall, respiratorische Störungen (Schlaf-Apnoe-Syndrom), Gallenblasen- und mehrere Krebserkrankungen. Des Weiteren sind Störungen des endokrinen Systems (verminderter Testosteronspiegel - hypogonadotropher Hypogonadismus, Polyzystisches Ovarialsyndrom - P COS), orthopädische Komplikationen und die gastroösophageale Refluxkrankheit mit Adipositas assoziiert.

Tab. 1.5.: Erhöhtes Risiko für Adipositas assoziierte Komorbiditäten mit steigendem BMI – Beispiele

<b>Erkrankung</b>	<b>BMI &lt;25</b>	<b>BMI 25-30</b>	<b>BMI 30-35</b>	<b>BMI &gt;35</b>
Arthrose	1.00	1.56	1.87	2.39
Herzerkrankungen	1.00	1.39	1.86	1.97
Diabetes Typ 2	1.00	2.42	3.35	6.16
Gallensteine	1.00	1.97	3.30	5.48
Bluthochdruck	1.00	1.92	2.82	3.77
Schlaganfall	1.00	1.53	1.59	1.75

Modifiziert nach der Lewin Gruppe, 1999: Centers of Disease Control. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III)

Im Rahmen der Cancer-Prevention-Study (1995) wurde festgestellt, dass die Krebserkrankungsrate bei Männern und Frauen mit einem BMI von über  $\geq 40$  um 52% bzw. 62 % im Vergleich zu Normgewichtigen deutlich erhöht war. Bei sowohl Männern als auch Frauen wurde eine signifikante Assoziation zwischen Body-Mass-Index und Karzinomen des Ösophagus, des Kolons und Rektums, der Leber, Gallenblase, Pankreas und Niere nachgewiesen. Selbiges gilt für das Non-Hodkin Lymphom und das

Multiple Myelom. Bei übergewichtigen Männern ist besonders das Risiko an Magen- oder Prostatakrebs zu erkranken erhöht, übergewichtige Frauen erkranken häufiger an Brust-, Uterus-, Zervix- und Ovarialkarzinome. Auf der Basis dieser Ergebnisse wird angenommen, dass Übergewicht und Adipositas in US-Amerika für 15% der an Krebs verstorbenen Männer und 20% der an Krebs verstorbenen Frauen verantwortlich ist.

#### 1.4. Die Adipositas-assoziierte Hypertonie und sekundäre metabolische Faktoren

Epidemiologische Studien belegen, dass nahezu jeder zweite Adipöse hyperten ist und jeder zweite Hypertoniker ist auch zugleich adipös. Nach der „Nurses' Health Study“ haben Adipöse in Abhängigkeit vom BMI 3 bis 4 mal häufiger einen erhöhten Blutdruck, in den oberen Gewichtskategorien sogar bis zum 6- bzw. 8fachen (Huang Z, 1998). Auch die INTERSALT- Studie zeigte, dass mit zunehmendem Gewicht der Blutdruck linear ansteigt (The Intersalt Study, 1989). Weitere groß angelegte Studien wie die HYDRA - und die FRAMINGHAM Studie kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Insbesondere die viszerale Adipositas korreliert dabei mit einer erhöhten Hypertonieprävalenz (Krotkiewski M, 1983).

Adipositas vermag Hypertonie zu induzieren und dessen Prognose und Behandlung zu beeinflussen. Neben einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS), Erhöhung des Blutvolumens und des Herzminutenvolumens gesellt sich nach einigen Jahren üblicherweise ein erhöhter peripherer Widerstand dazu. Dies erhöht den Blutdruck weiter und führt zu einer Verdickung der Wände des linken Ventrikels als auch zu einer Verschlechterung der systolischen und diastolischen Pumpfunktion (Alpert MA, 1995; Kortelainen ML, 1997). Im Endstadium besteht häufig eine Herzinsuffizienz mit entsprechender klinischer Symptomatik. Patienten mit extremer Adipositas (BMI > 40) sind hiervon besonders betroffen.

Neben der Hypertonie korreliert Adipositas auch mit sekundär metabolischen Veränderungen bzw. Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipidämien (z.B. Trygliceridämie). Untersuchungen zeigten, dass bei adipösen Hypertonikern die Insulinresistenz besonders häufig bei solchen mit abdominal viszeraler Fettvermehrung („männliche Apfelform“) vorkommt. Es ist davon auszugehen, dass viszerales Fett eine

erhöhte metabolische Aktivität gegenüber dem subkutanen Fett aufweist und infolgedessen eher eine Insulinresistenz verursacht. Mehr als 20% der über 20 jährigen US Amerikaner mit vergrößertem Taillenumfang (Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm) haben zugleich einen erhöhten Blutzucker (Balkau B, 2007). Die Zunahme des Taillenumfangs ist dabei annähernd linear assoziiert mit einer Erhöhung des Risikos, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln.

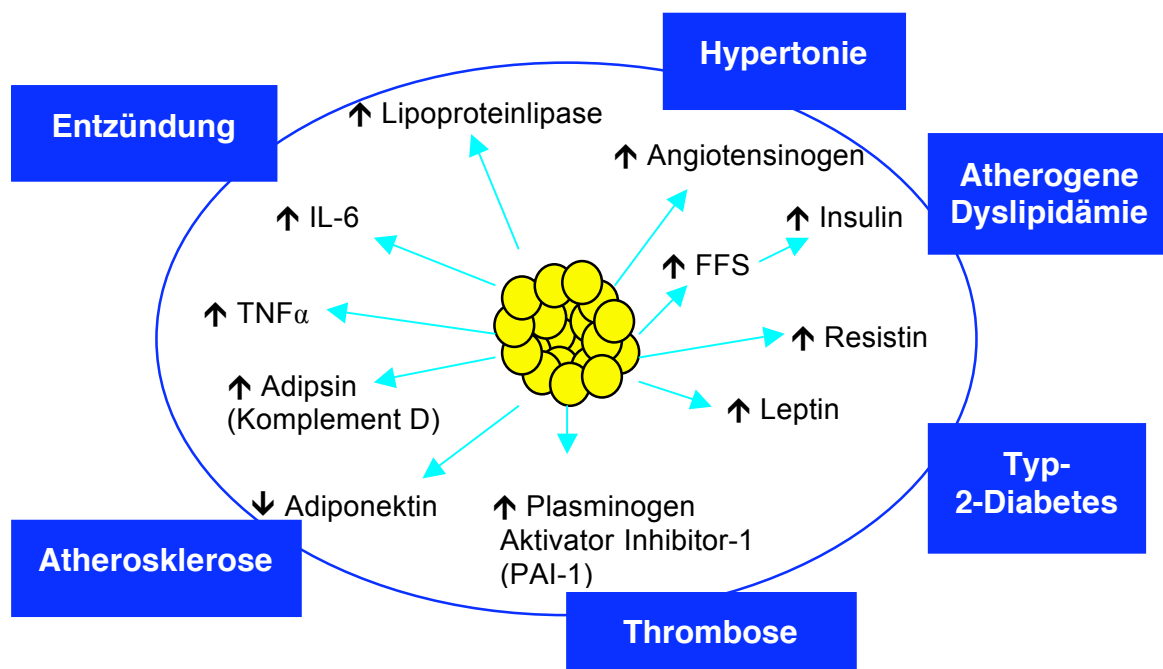
In zahlreichen Studien wurde auch eine eindeutige Korrelation zwischen Dyslipidämie und dem BMI nachgewiesen. So zeigte die PROCAM-Studie (Untersuchung von 12.000 männlichen Betriebsangehörigen), dass adipöse Personen etwa dreimal so häufig eine Hypertriglyzeridämie aufweisen wie normgewichtige Personen (Assman G, 1998; Assman G, 1999). In einem Subkollektiv von 4.500 Personen wurden in Beziehung zum erniedrigten HDL-Cholesterin nicht nur kardiovaskuläre Risikofaktoren evaluiert, sondern auch die koronare Herzkrankheit und deren klinische Begleiterkrankungen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Herztod erfaßt. Danach trug die Kombination Hypertriglyzeridämie und erhöhter LDL/HDL-Cholesterin-Quotient in erheblichem Masse zur Entstehung einer koronaren Herzkrankheit bei.

Beim gemeinsamen Auftreten bestimmter Stoffwechselstörungen wie z.B. Diabetes Typ II und Dyslipidämie in Kombination mit Adipositas spricht man vom sog. metabolischen Syndrom. 1988 wurde von Reavan das metabolische Syndrom als das Zusammentreffen von Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipoproteinämie und Hypertonie beschrieben (Reavans Syndrom). Das Zusammenspiel zwischen Adipositas und der oben genannten pro-atherogenen Faktoren hat naturgemäß einen ungünstigen Einfluß auf Morbidität, Mortalität und Lebensqualität (Flegal KM, 2002). So haben nach Murphy et al. adipöse Menschen (Body-Mass- Index, BMI  $\geq$  30) gegenüber Normgewichtigen (BMI 18,5-24,9), ein um 60% erhöhtes Risiko eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln (Murphy NF, 2006).

Lange Zeit ging man davon aus, dass von Adipozyten abgegebene freie Fettsäuren die zentrale Rolle in der Entwicklung pro-atherogener metabolischer Störungen (Dyslipidämie, Insulin-Resistenz, herabgesetzter Glukosemetabolismus) spielen (Boden, 1997). Heute weiß man, dass das Fettgewebe ein weitaus komplexeres multifunktionales Organ ist, welches im Austausch mit zahlreichen anderen Organen

den Energiehaushalt und das Körpergewicht reguliert. So sind mittlerweile weit über 100 Faktoren bekannt, die vom Fettgewebe produziert bzw. freigesetzt werden, eine Vielzahl von Funktionen erfüllen und in adipösen Patienten erhöht oder erniedrigt sind. Die wichtigsten und am besten untersuchten adipozytären Sekretionsprodukte sind in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

Abb. 1.3.: Kardiometabolische Wirkungen von Adipozytenprodukten



Modifiziert nach Lyon & Hsueh. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 8A:62S-68S; Trayhurn & Wood. *Br J of Nutrition.* 2004;92:347-355; Eckel *et al. Lancet.* 2005;365:1415-1428

TNF- $\alpha$  ist eines der Sekretionsprodukte, das bei adipösen Patienten in erhöhter Konzentration gefunden wird. Erhöhte TNF- $\alpha$  Spiegel im Fettgewebe sind assoziiert mit einer verstärkten Lipolyse, einem gestörten Insulin gebundenen Glukosetransport, einer reduzierten Expression der Lipoproteinlipase, einer Inhibition des adipozytären Rekrutments sowie möglicherweise einer Apoptoseinduktion in Adipozyten. Ob TNF- $\alpha$  substantiell zu einer Insulinresistenz beiträgt, ist derzeit noch ungeklärt. IL-6 ist ein weiteres Sekretionsprodukt, das bei Adipositas in erhöhter Konzentration gefunden wird. Es ist davon auszugehen, dass IL-6 eine integrale Rolle in der Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen spielt, da es die Produktion von Fibrinogen und C-reaktivem Protein in der Leber stimuliert, mit einem verminderten HDL-Spiegel

verbunden ist, zu einer verstärkten Thrombozytenaggregation führt und die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen induziert.

Neuere Studien belegen, dass das Fettgewebe alle Komponenten des Renin-Angiotensin Systems exprimiert (Karlsson C, 1998), wobei die Expression von Angiotensinogen in dem Fettgewebe adipöser Patienten höher ist als in dem normgewichtiger Personen (van Harmelen V, 2000b). So konnte gezeigt werden, dass eine pos. Korrelation zwischen dem Plasma-Angiotensinogenspiegel und dem BMI besteht (Umemura S, 1997) und das Angiotensinogen mit einer Blutdruckerhöhung assoziiert ist (Massiera I, 2001). Außerdem wurde festgestellt, dass Angiotensin II als Mediator des für Adipositas charakteristischen chronisch subakuten Entzündungsgeschehens fungiert (Hauner H, 2005).

Der Plasminogen-Aktivator Inhibitor -1 (PAI-1) ist ein weiterer Sekretionsfaktor, der insbesondere von viszeralen Fettzellen produziert wird und dessen Konzentration bei adipösen Patienten erhöht ist. Neuere Daten weisen darauf hin, dass PAI-1 nicht nur im Rahmen von thrombotischen Prozessen eine wesentliche Rolle spielt, sondern auch an der Adipositas-assoziierten Insulin-Resistenz direkt beteiligt ist.

Adiponektin ist ein Fettgewebe-spezifisches Sekretionsprotein, dessen Konzentration im Gegensatz zu anderen Adipokinen mit erhöhtem BMI vermindert ist. Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem Adiponektinspiegel und der Insulin-Resistenz bzw. dem Diabetes Typ 2 (Weyer C, 2001). Zusätzlich gibt es Hinweise, dass eine negative Assoziation zwischen Adiponektin und der Entwicklung eines metabolischen Syndroms und atherosklerotischer Prozesse besteht. Es wird sich zeigen, inwiefern Adiponektin im Hinblick auf Diabetes Typ II und Atherosklerose als ein zusätzlicher therapeutischer Angriffspunkt genutzt werden kann.

In Anbetracht zunehmender Hinweise auf die pathophysiologische Rolle adipozytärer Sekretionsprodukte bei der Adipositasentwicklung und Adipositas assoziierter sekundärer Stoffwechselstörungen und Herz-Kreislaufkrankungen, gewinnt die Frage der therapeutischen Einflußnahme auf die funktionelle Rolle dieser Faktoren zunehmend an Bedeutung. Es gilt als unumstritten, dass eine Gewichtsabnahme als erster Schritt im therapeutischen Management der Adipositas in den meisten Fällen zu einer Verbesserung bzw. Wiederherstellung normaler Sekretionsverhältnisse führt und somit insbesondere mit einer Reduktion des

kardiovaskulären Risikos verbunden ist (Hauner H, 2005).

Es ist wissenschaftlich erwiesen, dass eine Gewichtsabnahme in den meisten Fällen zu einer Blutdrucksenkung führt. So ist davon auszugehen, dass bei einer Reduktion von 1 kg Körpergewicht der systolische Blutdruck durchschnittlich um etwa 1,5 – 2 mmHg und der diastolische Blutdrucks um etwa 1,2 – 1,5 mmHg gesenkt werden kann. Masuo et al. beschrieben eine Blutdrucksenkung von über 10% in 64% der Fälle mit einer Gewichtsreduktion von mehr als 10% (Masuo K, 2001, Res. 24). Schotte und Stunkard zeigten, dass die Blutdrucksenkung abhängig ist vom Ausmaß der Gewichtsreduktion (Schotte DE, 1990). Eine Blutdruckabnahme ist vor allem zu erwarten, wenn der Taillenumfang als Ausdruck des viszeralen/abdominalen Fetts abnimmt (Kanai H, 1996).

Bereits bei einer moderaten Gewichtsabnahme von 5–10% des Ausgangsgewichts werden das kardiovaskuläre Risikoprofil, Morbidität, Mortalität und Lebensqualität günstig beeinflusst (Wirth A, 2000; Pasanisi, 2001). In einer finnischen Studie führte eine moderate Gewichtsreduktion von 3.5 kg unter 522 Glukoseintoleranten Personen innerhalb von zwei Jahren zu einer 58%igen Abnahme der Diabetesprävalenz (Tuomilehto J, 2001). Des Weiteren ist eine Gewichtsreduktion mit einer Steigerung der Fibrinolyse und somit mit einer Abschwächung der Blutgerinnungsneigung assoziiert (Rissanen P, 2001).

Überdies führt eine Gewichtsabnahme zu einer quantitativ und qualitativ günstigen Änderung des Lipidprofils. So führt eine Gewichtsabnahme von 10kg im Durchschnitt zu einer 20-15%igen Reduktion der Serum-Triglyzeridkonzentration. Eine Gewichtsabnahme von < 2 kg im Monat gefolgt von Gewichtskonstanz führt zu einer Zunahme des günstigen HDL-Cholesterins (William PT, 1994). Außerdem führt eine Gewichtsreduktion zu einer Abnahme kleiner dichter proarthorogener LDL-Partikel, einer Verminderung der im Fettgewebe produzierten vasoaktiven Substanzen (z.B. Angiotensinogen, Renin, Endothelin-1) sowie einer Abnahme der sympathischen Aktivität und Herzfrequenz (Wirth A, 2002).

## 1.5. Therapie der Adipositas-assoziierten Hypertonie: Nichtmedikamentöse Ansätze

Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie der adipösen Hypertoniker sind nichtmedikamentöse Maßnahmen. Die Gewichtsreduktion ist dabei von entscheidender Bedeutung. Sportliche Aktivitäten wie dynamische Ausdauersportarten (Radfahren, Schwimmen,...) sowie Änderung der Ernährungsgewohnheiten stehen im Vordergrund. Die Wirksamkeit regelmäßigen aeroben körperlichen Trainings ist dabei vergleichbar mit dem Effekt einer medikamentösen Therapie (Ketelhut RG, 2004). Häufig sind Patienten jedoch nicht in der Lage, ihren Lebensstil grundlegend zu ändern, so dass ein adäquater und langzeitlicher Therapieeffekt auf der Basis körperlichen Trainings und Änderung der Ernährungsgewohnheiten nicht allen gelingt. Doch selbst wenn Lebensstilmodifikationen nicht ausreichen, um eine gute Einstellung oder eine Prävention eines Bluthochdrucks zu gewährleisten, sollten sie weiterhin ein integraler Bestandteil des Therapiekonzepts bleiben, da sie die medikamentöse Dosierung zur Bluthochdruckbehandlung häufig zu reduzieren vermögen und zur Minimierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos beitragen.

### 1.5.1. Medikamentöse Hochdrucktherapie

Die verschiedenen antihypertensiven „first-line“ Medikamente lassen sich im Wesentlichen in fünf verschiedene pharmakologische Klassen unterteilen, die in der europäischen und deutschen Leitlinie für die primäre Therapie empfohlen werden: Beta-Blocker, Angiotensin-converting-enzyme-(ACE) Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), Diuretika, Kalziumantagonisten (CaA). Ihnen ist gemeinsam, dass sie in Endpunktstudien evidenzbasiert zu einer Verbesserung der Morbidität und Mortalität geführt haben. Bisher existieren keine speziellen Studienergebnisse zu den Effekten der antihypertensiven Medikamente der verschiedenen pharmakologischen Klassen im Hinblick auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in adipösen Patienten mit Hypertonie. Aus diesem Grunde orientiert sich die bisherige Behandlung der Adipositas-assoziierten Hypertonie weitgehend an pathophysiologischen Gesichtspunkten, insbesondere der erhöhten sympathischen Aktivität, des vermehrten intravaskulären Volumens, sowie der Renin-Angiotensin-Stimulation, die weitgehend regelhaft mit einer

Adipositas vergesellschaftet sind, sowie den Folge- und Begleiterkrankungen, wie z.B. Diabetes, KHK und Herzinsuffizienz (Scholze J, 2008).

#### 1.5.1.1. Kalziumantagonisten (CaA)

Kalziumantagonisten wurden in den 70-80er Jahren eingeführt und gehören heutzutage zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen (Freher M, 1999). Indikationen sind Hypertonie, stabile Angina pectoris, und kardiale Arrhythmien, letztere für Non-Dihydropyridine. Außerdem werden Kalziumantagonisten genutzt bei Patienten mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion, Raynaud-Erkrankung, Migräne, ösophagealen Spasmus, vorzeitigen Wehen und bipolaren Erkrankungen.

Kalziumantagonisten sind im Hinblick auf pharmakokinetische, pharmakologische und pathophysiologische Aspekte eine äußerst heterogene Substanzklasse und werden auf der Basis unterschiedlicher Andockstellen prinzipiell in drei Typen unterteilt: Phenylalkalamine, Benzothiazipine und Dihydropyridine (Dörffel Y, 2004). Den drei Gruppen ist gemeinsam, dass sie über eine Weitstellung der Arteriolen zu einer Senkung des peripheren Widerstands führen und infolgedessen die Perfusion der Organe (insbesondere der Niere und des Herzens) verbessern.

Kalziumantagonisten binden an den Kalziumkanal, blockieren ihn und hemmen dadurch den Kalziumeinstrom in die Zelle. Da für die Stärke der Kontraktion von Muskelzellen die Konzentration an intrazellulärem freien Kalzium von entscheidender Bedeutung ist, führt das durch Kalziumantagonisten vermittelte Absinken der intrazellulären Kalziumkonzentration zu einem Nachlassen der Muskelkontraktibilität. Ein verringerter Kalziumeinstrom führt am Herzmuskel zur Verringerung der Schlagkraft und Frequenz, was durch Benzothiazipine und vor allem Verapamil realisiert wird. Dadurch wird der myokardiale Sauerstoffbedarf verringert. An den Blutgefäßen geht die erniedrigte Anspannung der Gefäßmuskulatur mit einer Vasodilatation einher.

Des Weiteren wirken Kalziumantagonisten antiproliferativ, antioxidativ, antithrombotisch und antiatherosklerotisch. Eine Hemmung der Thrombozytenfunktion ist in Bezug auf die Vermeidung thromboembolischer Ereignisse bei Hypertonie- und KHK-Patienten tendenziell erwünscht. Die antiatherosklerotische Wirkung als ein



weiterer Vorteil der Kalziumantagonisten spiegelt sich u.a. in der Verbesserung der endothelialen Dysfunktion. Es konnte eine Verlangsamung der Intima-Media-Dickenprogression im Vergleich zu Betablockern/Diuretika bei Verapamil (Zanchetti A, 1998), Amlodipin (Pitt B, 2000), Lacidipin (Zanchetti A, 2002)) und Nifedipin (Brown MJ, 2000) im Karotis- bzw. Koronarstromgebiet festgestellt werden. Hinzu kommen antiproliferative und antiaggregatorische Eigenschaften, die bei der Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie genutzt werden. So führen alle Kalziumantagonisten im Rahmen einer Langzeitanwendung zur Reduktion einer bestehenden linksventrikulären Hypertrophie (Schmieder R, 2001). Kalziumantagonisten vom Benzothiazipin- und besonders Phenylalkylamin – (Verapamil-) typ haben überdies eine antiarrhythmogene Wirkung. Diese Eigenschaft wird u.a. bei der Behandlung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen genutzt.

Unter den Dihydroxyridinen wird das Wirkungs-, Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil entscheidend von den jeweiligen pharmakokinetischen Charakteristika (Anflutung, Halbwertszeiten und Rezeptoraktivität) determiniert (Dörffel Y, 2004). So führen z.B. kurz wirkende Dihydropyridine zu einem besonders schnellen Blutdruckabfall, was eine über Barorezeptoren und Noradrenalin vermittelte sympathikotone Gegenregulation mit entsprechender klinischer Symptomatik (Tachykardie, Palpitationen; in schweren Fällen: Angina Pectoris, Unruhezuständen und Tachykardien) nach sich ziehen kann. Herzrhythmusstörungen, Elektrolytverschiebungen (Hypokaliämie, besonders bei zusätzlicher Applikation von Antiasthmatica) und bei längerer Anwendung Proliferation glattmuskulärer und bindegewebiger Anteile sind weitere Nebenwirkungen bzw. Komplikationen, die bei der Anwendung kurz wirkender Dihydropyridine auftreten können (Dörffel Y, 2004). Da bei neueren Substanzen die genannten Nebenwirkungen nicht mehr vorkommen (z.B. Lercanidipin), sind heutzutage Dihydropyridine der zweiten bzw. dritten Generation insbesondere solche mit verzögertem Wirkungseintritt und langer Wirkungsdauer zu empfehlen (Grassi G, 2003).

Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp wirken vorwiegend selektiv an den Arteriolen, senken dort den peripheren Widerstand, reduzieren die Progression der Arteriosklerose und sind außerdem metabolisch neutral. Im Gegensatz zu Diuretika erhöhen sie nicht das Diabetesrisiko. So wurde nachgewiesen, dass langwirksame Kalziumantagonisten – Amlodipin, Manidipin und Lercanidipin – zu einer Verbesserung

bzw. Abschwächung der Insulin-Resistenz in adipösen Patienten mit Hypertonie führen (Ueshiba, 2004; Beer NA, 1993). Außerdem führen lang wirksame Kalziumantagonisten in adipösen Personen mit Hypertonie zu einem Anstieg der Serumwerte des u.a. anti-diabetisch und anti-adipös wirkenden DHEA (Dehydroepiandrosteron) (Beer NA, 1993). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Wirksamkeit der Kalziumantagonisten im Gegensatz zu der von  $\beta$ -Blockern invers mit dem Körperfett korreliert (Schmieder RE, 1993).

#### 1.5.1.2. Pharmakologische Kombinationstherapie

Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung des Bluthochdrucks (z.B. ESH/ESC) empfehlen eine „first-line“ Kombinationstherapie als Alternative zur Monotherapie, ab Hypertonie-Schweregrad 2 (siehe Tab. 1.2) mit Zielblutdruckwerten von <140/90 mmHg oder/und Patienten mit hohem bzw. sehr hohem kardiovaskulären Risiko, wobei ein Zielblutdruck von 130/85 mmHg angestrebt wird (Mancia G, 2007). So zeigten viele hypertensiologische Studien, dass der angestrebte Zielblutdruck im Rahmen einer pharmakologischen Monotherapie auch unter Dosisoptimierung bei durchschnittlich lediglich 20-50% der gesamten Bluthochdruckpopulation erreicht wird (Neutel JM, 2002; Materson BJ, 1995; Morgan TO, 2001). Die ASCOT-Studie zeigte, dass 9 von 10 Patienten zwei oder mehr Antihypertensiva benötigten, um eine Verminderung des Blutdrucks auf unter 140/90 mmHg zu erreichen (Dahlof B, 2005). Einen Beitrag zur Befürwortung der „first line“ Kombinationstherapie leisten allerdings auch primäre Monotherapie-Studien im Rahmen derer ein zusätzliches Antihypertensiva zur wirksamen Reduzierung des Blutdrucks benötigt wurde (z.B. ALLHAT, 2002).

Neben einer verbesserten Blutdruckreduktion ist eine Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie aber noch mit weiteren Vorteilen assoziiert. So kann eine Kombinationstherapie mit weniger Nebenwirkungen verbunden sein, was eine verbesserte Compliance zur Folge hat (Bangalore S, 2007). Zusätzlich gibt es Hinweise, wonach die Kombination von zwei Antihypertensiva mit unterschiedlichen, aber komplementären Wirkmechanismen effektiver vor schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen und der Entwicklung von Endorganschäden schützen, als es bei einem monotherapeutischen Vorgehen der Fall wäre (Mancia G, 2007). In

diesem Zusammenhang sind vor allem neuere Antihypertensiva wie Kalziumantagonisten (CaA), ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) hervorzuheben.

Insbesondere Dihydropyridin Kalziumantagonisten der 3. Generation haben sich im Rahmen der Kombinationstherapie als sehr effektiv erwiesen. Aufgrund ihres speziellen Wirkmechanismus eignen sie sich zur Kombination mit allen anderen Antihypertensiva, weshalb sie sich nach Ausschluß der Kontraindikationen (akutes Koronarsyndrom – Angina pectoris, Myokardinfarkt; chron. Herzinsuffizienz) für eine first-line Kombinationstherapie anbieten. Förderlich ist auch die Tatsache, dass Dihydropyridin Kalziumantagonisten der 3. Generation im Vergleich zu Kalziumantagonisten der 1. Generation aufgrund geringerer Nebenwirkungen (periphere Ödeme, Flush, Palpitationen) mit einer verbesserten Compliance assoziiert sind (Burnier M, 2007; Millar-Craig M, 2003).

In Kombination mit weiteren Antihypertensiva, insbesondere ACE-Hemmer, sind Dihydropyridin Kalziumantagonisten der 3. Generation äußerst wirksam (Puig JG, 2007). Dies gilt besonders im Hinblick auf den systolischen Blutdruck (Millar-Craig M, 2003). Neuere Daten demonstrieren die Überlegenheit von Kalziumantagonisten als auch ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor Blockern gegenüber Diuretika, Betablockern und Alpha-blockern in der quantitativen Senkung des systolischen Druckanteils, was sich auch an einer Reduktion des Pulsdrucks zeigt (Karpanou, 2002).

Ähnlich effektiv sind Kalziumantagonisten in der Behandlung der Adipositas-assoziierten Hypertonie (Scholze J, 2003). In einer prospektiven, doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten, randomisierten Studie konnte Scholze et al. zeigen, dass im Kontext einer Sibutramin vermittelten Gewichtsreduktionstherapie bei adipösen Patienten mit Hypertonie, ACE-Hemmer in Kombination mit Kalziumantagonisten metabolisch günstiger sind als ein auf  $\beta$ -Blocker und Diuretikum basierendes Behandlungskonzept (Scholze J, 2007). Im Gegensatz zu der  $\beta$ -Blocker-Diuretikum-Therapie führen ACE-Hemmer in Kombination mit Kalziumantagonisten zu keiner Verminderung der Sibutramin vermittelten Effekte – Gewichtsreduktion, Verbesserung der Glukosetoleranz und Reduktion der Lipidparameter (insbesondere der Triglyzeride).

## 2. STUDIENZIELE & MATERIAL UND METHODEN

### 2.1. Studienziele

Wie eingangs bereits näher erläutert sind Hypertonie und Übergewicht Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Dennoch gibt es kaum Daten über die Effekte antihypertensiver Medikamente der verschiedenen pharmakologischen Klassen im Hinblick auf Effektivität, Arzneimittelsicherheit sowie auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in übergewichtigen bzw. adipösen Patienten mit Bluthochdruck. Des Weiteren ist immer noch unklar, inwiefern Körpergewicht und Körperfettmasse pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte bei der Therapie der Adipositas-assoziierten Hypertonie beeinflussen. Aufgrund einer höheren Körperfettmasse benötigten übergewichtige Patienten mit Bluthochdruck möglicherweise höhere Dosen lipophiler Pharmaka als normgewichtige Patienten, um einen optimalen therapeutischen Effekt zu erzielen, da die Substanzen in einem höheren Verteilungsraum gelöst sind. Zur Bestimmung der optimalen Dosierungen und der Etablierung einer Leitlinie für die Behandlung übergewichtiger Personen mit Hypertonie wären hierzu fundierte Daten erforderlich.

Das primäre Ziel dieser prospektiven Doppelblindstudie bestand darin, den antihypertensiven Effekt in Bezug auf den systolischen Blutdruck und die optimale Dosierung eines langwirksamen, vasselektiven Kalziumantagonisten bei adipösen Patienten im Vergleich zu normgewichtigen Patienten zu untersuchen.

Sekundäre Zielsetzungen der Studie bestanden in der Bestimmung und im Vergleich folgender Parameter:

1. Bestimmung des Sicherheits- und Toleranzprofils der jeweiligen Dosierung über die 12wöchige Behandlungsdauer.
2. Vergleich der Änderungen des diastolischen Blutdrucks nach 4-, 8- und 12wöchiger Behandlungsdauer.
3. Vergleich der Normalisierungsrate des Blutdrucks nach 4-, 8- und 12wöchiger Behandlungsdauer.

4. Vergleich der Änderung des durchschnittlichen Blutdrucks und der Herzfrequenz mittels 24h Messungen (Ambulantes Blutdruck-Monitoring) nach 4- und 12wöchiger Behandlungsdauer.
5. Vergleich der Änderungen des Lipidprofils nach 4- und 12wöchiger Behandlungsdauer.

## 2.2. Material und Methoden

### 2.2.1. Lercanidipin als Prüfsubstanz: Pharkodynamische und pharmakokinetische Aspekte

Vorklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass Lercanidipin, als ein stark lipophiler, vasoselektiver Dihydropyridin Kalziumantagonist der 3. Generation, den Anforderungen der derzeitigen pharmakologischen Bluthochdrucktherapie entspricht (Gasser R, 1999; Bang LM, 2003; Barrios V, 2006). Aufgrund der Stoffwechselneutralität und einer signifikanten Anreicherung dieser Substanz im Zellmembranbereich, über die in vivo allerdings keinerlei exakte Daten zur Verfügung stehen, erscheint Lercanidipin günstig zur Behandlung der Adipositas-assoziierten Hypertonie. Es wurde daher bewußt Lercanidipin in verschiedenen Dosierungen (10 u. 20mg/d) gewählt, um im Verhältnis zu Normgewichtigen den Effekt und die optimale Dosierung eines Blutdruck senkenden Medikaments in der Behandlung von übergewichtigen Hypertonikern zu untersuchen.

Die zu testende Substanz Lercanidipin ist in Europa als auch auf anderen Kontinenten zugelassen. Als ein Kalziumantagonist der neuen Generation ist es charakterisiert durch größere Vasoselektivität, einen graduellen Beginn der antihypertensiven Wirkung, eine lange biologische Halbwertzeit durch Einbau dieser stark lipophilen Substanzen in die Doppelschicht der Zellmembran des arteriellen Gefäßsystems sowie ein verbessertes Sicherheits- und Toleranzprofil, was sich in einer signifikant höheren Persistenzrate (Persistenz = kontinuierliche Einnahme eines Pharmakons für eine spezifische Behandlungsdauer) im Vergleich zu anderen Kalziumantagonisten (insbesondere der 1. Gen.) widerspiegelt (Veronesi, 2007; Millar-Craig M, 2003).

Nach IUPAC wird Lercanidipin als (RS)-2-[(3,3,- Diphenylpropyl)methylamino]-1,1-dimethylethyl-methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat bezeichnet. Die Summenformel lautet  $C_{36}H_{41}N_3O_6$ . Das relative Molekulargewicht beträgt 648 (Testa R, Leonardi A, 2007). Lercanidipin blockiert selektiv den langsamen, spannungsunabhängigen L-Typ-Kalziumkanal in vaskulären glatten Muskelzellen, wobei das S-Enantiomer eine 100- bis 200-fach höhere Affinität als das R-Enantiomer besitzt (Corsini, 1996). Als Dihydropyridin Kalziumantagonist bindet Lercanidipin an das transmembranöse Segment 6 von IIS6 und IVS.6 (Hockerman GH, 1997) der  $\alpha_{1c}$  Untereinheit, die wiederum über Disulfidbrücken mit einer  $\alpha_{2\delta}$  Untereinheit und einer intrazellulären  $\beta$  Untereinheit verbunden ist. Dabei kommt es zu einer Reduktion des transmembranösen Kalziumeinstroms und in dessen Folge zu einer Abnahme an intrazellulärem Kalzium mit einer Verminderung der elektromechanischen Kopplung. Dies führt vor allem an den Arteriolen zu einer Relaxation der Gefäßmuskulatur und somit zu einer Abnahme des arteriellen Widerstands. Lercanidipin wirkt daher in erster Linie nachlastsenkend. Der Blutdruck und damit der systolische Energiebedarf des Herzens kann bei empfohlener Dosis vermindert werden. Da Lercanidipin als Dihydropyridin im Gegensatz zu den Kalziumkanalantagonisten Diltiazem und Verapamil die direkte negativ chronotrope Wirkung auf den Sinusknoten und die negativ dromotrope Wirkung am Atrioventrikular (AV)-Knoten des Herzens fehlt, kann es tendenziell zu einer geringen Herzfrequenzerhöhung führen, die aufgrund des langsamen Wirkungseintrittes jedoch nicht signifikant und relevant ist.

Es konnte an Hypertonie-Tiermodellen gezeigt werden, dass Lercanidipin die Entwicklung glomerulärer und vaskulärer Verletzungen verzögert (Sabbatini, 2000; Rosenthal, 2007). Auch beim Menschen kam es nach einer sechs Monate langen Behandlung mit Lercanidipin zu einer verbesserten Nierenfunktion (Robles NR, 1998). Es ist zu vermuten, dass die positive Wirkung von Lercanidipin dabei zumindest teilweise durch den erniedrigten Blutdruck bedingt ist, wobei auch eine vom Blutdruck unabhängige pharmakologische Wirkung auf zellulärer Ebene besteht. So konnte gezeigt werden, dass Lercanidipin die Expression intrazellulärer Adhäsionsmoleküle (ICAM) sowie P- und E-Selectin reduziert (Menne J, 2006; Cominacini L, 1999).

Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker haben anti-atherogene Eigenschaften, da sie die Stickoxidsynthetase in vitro und in vivo zu steigern scheinen (Berkels R, 2003).

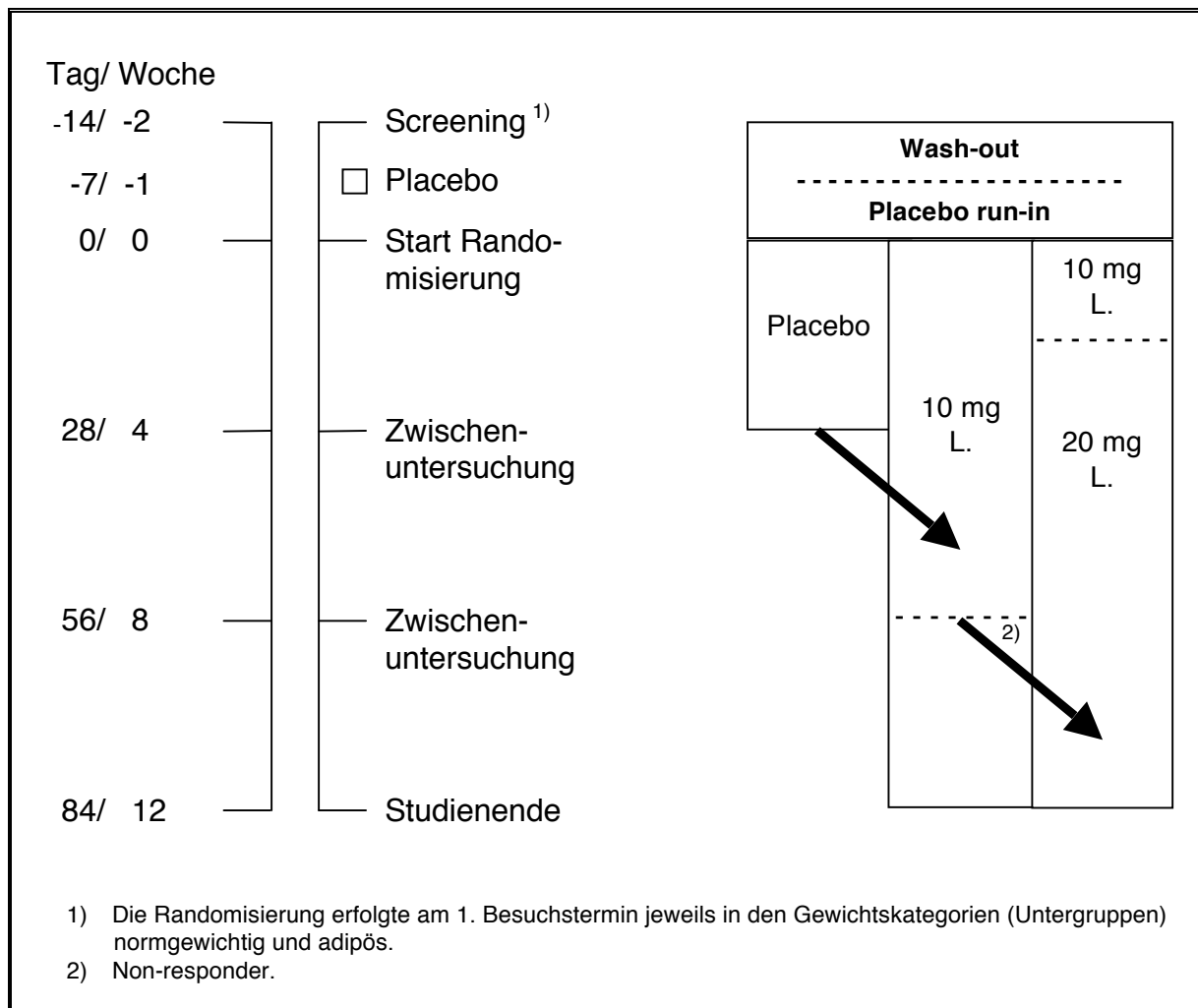
Taddei et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass Lercanidipin durch seine antioxidative Wirkung die Verfügbarkeit des Stickoxids (NO) verbessert (Taddei S, 2003). Eine mögliche Erklärung wäre die Tatsache, dass Lercanidipin zu einer Produktionssenkung des Stickoxid-Antagonisten asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) führt (Menne J, 2006).

Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) wird für S-Lercanidipin innerhalb von 1.5 bis 3 Stunden nach peroraler Gabe erreicht. Bei älteren Menschen wird  $C_{max}$  nach cirka 5 Stunden erreicht. Lercanidipin unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus, was dessen Bioverfügbarkeit auf etwa 10 Prozent reduziert. Die Metabolisierung erfolgt vorwiegend in der Leber, wobei CYP 3A4 und CYP 2D6 inhibiert werden, was jedoch in der therapeutischen Dosierung keine klinische Relevanz hat. Bei Patienten mit abnehmender Nierenfunktion ist die Kinetik von Lercanidipin signifikant verändert. Es wird von bis zu 70 Prozent höherem Plasmaspiegel bei dialysepflichtigen Patienten berichtet. Die Einnahme sollte vor dem Essen erfolgen, da die Applikation innerhalb von zwei Stunden nach dem Essen die perorale Bioverfügbarkeit um das bis zu Vierfache erhöhen kann (Corifeo® Fachinformation, 2002).

### 2.2.2. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um einen prospektiven, multizentrischen, doppelt verblindeten, randomisierten, Placebo kontrollierten Parallelgruppenvergleich (Lercanidipin 10 mg vs. 20 mg) bei normgewichtigen und adipösen Hochdruckpatienten über eine maximale Behandlungsdauer von 12 Wochen mit 14tägiger Wash-out Phase. Studienleiter (principle investigator) war Prof. Dr. J. Scholze, Direktor der medizinischen Universitäts-Poliklinik der Charité. Die Medikamente wurden von UCB GmbH/Kerpen in Deutschland zur Verfügung gestellt. Die Durchführung der Studie erfolgte in 21 Prüfzentren. Die Studie wurde in strenger Einhaltung mit der International Conference on Harmonization (ICH), Guidelines for Good Clinical Practice (GCP), der Deklaration von Helsinki und lokaler Gesetze und Bestimmungen durchgeführt. Die zentrale Zustimmung erfolgte von der Berliner-Ethikkommission.

Abb. 2.1.: Flow-Chart



Nach dem Screening Besuch (Besuch 1) mussten alle Patienten eine zweiwöchige therapiefreie Phase einhalten. In der ersten Woche wurden alle Antihypertensiva und andere nicht erlaubte Begleitmedikationen ausgeschlichen. Ab der zweiten Woche (Besuch 2), der Placebo run-in Periode, mussten alle nicht erlaubten Pharmaka abgesetzt werden. Alle Patienten erhielten beim 2. Besuch die Placebo Studienmedikation für die folgende Woche.

Die doppelt verblindete Behandlungsperiode begann mit dem Tag/Woche 0. Die Patienten wurden randomisiert einem der drei Studienarme zugewiesen und mussten eine Kapsel der Studienmedikation einnehmen, nachdem alle protokollarisch vorgesehene Untersuchungen und Messungen durchgeführt wurden. Die insgesamt 85 normgewichtigen und 103 adipösen Patienten waren dabei wie folgt auf die drei



Studienarme verteilt: Unter den Normgewichtigen fielen 26 auf den Placebo-, 30 auf den L10- und 29 auf den L20 Studienarm. Von den adipösen Patienten wurden 33 dem Placebo-, 35 dem L10- und wiederum 35 dem L20 Studienarm zugewiesen.

Die Länge der Studie betrug insgesamt 84 Tage. Dabei erhielt Gruppe A Placebo für 4 Wochen (Woche 1-4) und Lercanidipin 10 mg pro Tag per os für die folgenden 4 Wochen (Wochen 5-8). Danach blieb die Dosis bei 10 mg/Tag oder wurde auf 20 mg/Tag angehoben (Wochen 9-12) in Patienten, bei denen eine ausreichende Blutdruckantwort (Reduktion sBD < 20 oder <140 mmHg) im Vergleich zum vorherigen Besuch ausblieb.

Gruppe B erhielt 10 mg/Tag Lercanidipin. Danach blieb die Dosis bei entweder 10 mg/Tag oder wurde auf 20 mg/Tag angehoben (Wochen 9-12) im Falle einer unzureichenden Blutdruckreduktion (Kriterien siehe unter Placebo, Gruppe A).

Gruppe C (20 mg) erhielt 10 mg/Tag per os für die ersten 2 Wochen, um der Empfehlung in Hinblick auf die initiale Maximaldosierung von Lercanidipin Folge zu leisten (Leonetti G, 1999). Die Zieldosis von 20 mg Lercanidipin pro Tag wurde ab Woche 3 verabreicht.

### 2.2.3. Einschlusskriterien

Die Patienten mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen werden zu können:

- Erwachsene, männlichen oder weiblichen Geschlechts, Alter: 18-75 Jahre.
- BMI: 18.0 – 24.9 oder 30.0 – 39.9 kg/m<sup>2</sup> am 1. Besuchstermin und bestätigt am 3. Besuchstermin.
- Arterielle Hypertonie mit Schweregrad I oder II nach WHO: 140 mmHg ≤ sBD ≤ 179 mmHg und dBD ≤ 109 mmHg am Ende der Placebo run-in Phase (Tag 0).
- Alle Patienten mussten Deutsch gut verstehen.
- Patienten mussten als compliant gelten und nach Befinden der Prüfer in der Lage sein, die Studie nach Protokoll durchzuführen.
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung.

#### 2.2.4. Ausschlusskriterien

Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen bzw. von der Studie ausgeschlossen:

- Sekundäre Hypertonie.
- Vorgeschichte oder Vorliegen klinisch relevanter kardiologischer Erkrankungen (z.B. – symptomatische ischämische Herzerkrankung, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, Herzinsuffizienz NYHA Stadium III und IV, linksventrikuläre Obstruktion, hypertrophe Kardiomyopathie, klinisch relevante Arrhythmien, Funktionsstörung der Herzklappen.)
- Vorgeschichte oder Vorliegen klinisch relevanter zerebraler Erkrankungen (z.B. zerebrale Hämorrhagien, transitorische ischämische Attacke oder Apoplex innerhalb der letzten 6 Monate.)
- Diabetes Typ 1 oder Insulin abhängiger Diabetes Typ 2, Nüchternblutzucker von  $\geq 160$  mg/dl.
- Vorliegen anderer klinisch relevanter Erkrankungen (hepatische, renale, metabolische, autoimmune oder hämatologisch, neurologisch, psychiatrisch assoziierte Störungen) oder Erkrankungen, welche die Absorption, Verteilung, Verstoffwechslung oder Exkretion, der Prüfsubstanz stören würden.
- Schwangerschaft, Stillzeit, nicht gesicherte Antikonzeption.
- Alkohol -, Drogen- und/oder Medikamentenabusus.
- Patienten, die zur Reduktion des Körpergewichts eine hypokalorische Diät durchführen.
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit, ausbleibender Antwort oder Kontraindikationen im Hinblick auf CaAs oder ACE Hemmer oder bekannter Überempfindlichkeit gegenüber verwandten Medikamenten.
- Vorgeschichte oder Vorliegen eines angioneurotischen Ödems.
- Patienten, die schon einmal mit der Testsubstanz behandelt wurden.
- Patienten, die einer nicht erlaubten medikamentösen Begleitbehandlung bedürfen.

- Partizipation in einer weiteren Studie und/oder Behandlung mit einer experimentellen Substanz innerhalb des letzten Monats vor dem 1. Besuchstermin.
- Patienten, die während der Wash-out oder Placebo run-in Periode eine hypertensive Krise entwickeln.
- Vorliegen klinisch relevanter abnormaler Laborwerte am 1. Besuchstermin, sowie deren Bestätigung am 3. Besuchstermin.

#### 2.2.5. Abbruchkriterien

In dem Falle, dass ein Patient die Studie vorzeitig abbrach, musste der Prüfer folgendes tun:

- Wenn möglich, den entsprechenden Patienten am jeweiligen Besuchstermin im Anschluß an den Abbruch evaluieren und die übrig gebliebene Prüfmedikation einsammeln.
- Den abschließenden Evaluierungsbogen des Fallberichts ausfüllen.

Die Prüfer waren darauf bedacht, die Anzahl der Studienabbrecher zu minimieren und ein Maximum an Information über solche Patienten einzuholen (Telefonanrufe, Briefe, usw.), welche die Studie vorzeitig abbrachen.

Folgende Gründe konnten für einen vorzeitigen Abbruch angegeben werden:

- Abbruch auf Wunsch des Patienten.
- Der Prüfer kam zu dem Urteil, aus Sicherheitsgründen dem jeweiligen Patienten die weitere Studienteilnahme zu entziehen.
- Mangelnde Compliance: Der/Die jeweilige Patient(in) nimmt nicht autorisierte Medikamente ein oder der/die Patient(in) verpaßt den oder die Besuchstermin(e).
- Ein unerwünschtes Ereignis wird von dem Patienten als unerträglich wahrgenommen.
- Mangelnde Kooperationsbereitschaft.
- Der/Die Patient(in) entwickelt eine Krankheit, die nach Ansicht des Prüfers, die Studienergebnisse verfälschen könnte.
- Der/Die Patient(in) nimmt an einer weiteren klinischen Studie teil.

- Mangelnde Wirksamkeit der Prüfsubstanz und die Notwendigkeit den Patienten einer anderen Behandlung zu unterziehen.

Im Falle des Eintretens eines unerwünschten Ereignisses war der Prüfer dazu verpflichtet, den Patienten bis zum Ende des unerwünschten Ereignisses weiter zu beobachten und dem Studienleiter sowie dem Sponsor einen abschließenden Fallbericht zu übermitteln.

Alle Studienabbrecher wurden im Hinblick auf die ITT (intention to treat) Populationsanalyse in Erwägung gezogen, wenn sie wenigstens eine Dosis der Prüfsubstanz eingenommen hatten.

Sobald ein Patient randomisiert wurde, konnte er/sie im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs nicht mehr durch einen anderen Patienten ersetzt werden. Patienten, welche die Studie noch während der Wash-out oder der Placebo run-in Periode abbrachen, mussten jedoch durch andere Patienten ersetzt werden.

Tab. 2.1.: Ablauf der Studie und Erhebung der Daten

	Wash-out	Placebo run-in		Behandlungsperiode		
Besuche	1 Screening	2	3 <sup>1)</sup>	4	5	6 Endpunkt
Woche	-2	-1	0	4	8	12
Tag	-14	-7 ± 1 Tag	0 ± 1 Tag	28 ± 3 Tage	56 ± 3 Tage	84 ± 3 Tage
Einwilligungserklärung	x					
Demographische Daten	x					
Klinische Vorgeschichte	x					
Vorherige Medikamente	x					
Begleitmedikation	x	x	x	x	x	x
Körperliche Untersuchung	x	x	x	x	x	x
Größe, Gewicht, Taillenumfang	x		x			x
EKG	x	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>	x <sup>2)</sup>
Vitalzeichen	x	x	x	x	x	x
24stündige <sup>3)</sup> ABDM			x	x		x
Labor <sup>4)</sup>	x		x	x	x	x
Einschluß-, Ausschlußkriterien	x	x	x			
Studienmedikationsausgabe		x	x	x	x	
Aufzeichnung unerwünschter Ereignisse			x	x	x	x
Wiedergabe Studienmedikation und Compliance check			x	x	x	x
Wirksamkeits-, Toleranzmessung						x

1) Start Studienmedikation.

2) Optional, nur bei klinischer Indikation.

3) Erstes ABDM bereits unter erster Medikation. Wiedergabe des ABDM Geräts nach 24stündiger Messung am Morgen im Anschluß an Visite vor Applikation der Studienmedikation.

4) V1: Hämatologie, Krea, Blutzucker, ALAT, ASAT, GGT, Schwangerschaftstest.

V3 und V4: komplettes Labor.

V4 und V5: Lipidprofil, Blutzucker und CRP.

Die Erstuntersuchung erfolgte am 1. Besuchstermin (Woche -2). Es erfolgten Größen-, Gewicht-, Taillenumfangs- und Blutdruckbestimmung, EKG mit Herzfrequenzbestimmung (12-Kanal Extremitäten- und Brustwandableitungen) und Laboruntersuchungen (Hb, Hk, rotes Blutbild, weißes Blutbild, Thrombozyten, Kreatinin, Blutzucker, ALAT, ASAT, GGT, Schwangerschaftstest). Außerdem erfolgte eine körperliche Untersuchung. Darüber hinaus wurden Ein- und Ausschlußkriterien geprüft.

Die Einteilung der Patienten in die beiden Gewichtssubkollektive erfolgte anhand der Bestimmung des BMI, d.h. dem Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat ( $\text{kg/m}^2$ ). Insgesamt wurden 85 normgewichtige (BMI 18.5 – 24.9  $\text{kg/m}^2$ ) und 103 adipöse Patienten (BMI 30.0-40.0  $\text{kg/m}^2$ ) mit milder bis moderater Hypertonie in die Studie aufgenommen.

Nach Bestimmung des Körpergewichts im Rahmen der Erstuntersuchung, wurden die beiden Subkollektive (normgewichtige und adipöse Patienten) mittels einer Randomisierungsliste nach dem Zufallsprinzip einem der 3 Studienarme zugewiesen. Die Randomisierungsliste wurde von der statischen Service GmbH, Rohrbach erstellt. Weder Patienten noch Prüfer hatten Zugang zu der Randomisierungsliste, bevor die Studie entblindet wurde. Jede Medikamentschachtel war zur Identifikation mit einer spezifischen Codenummer versehen. Die Randomisierung erfolgte am 1. Besuchstermin.

Im Anschluß an die Randomisierung wurde die Behandlung zum Zeitpunkt 0 mit den Prüfpräparaten begonnen. Die Patienten wurde angewiesen, die Medikamente jeden Morgen wenigstens 15 Minuten vor dem Frühstück mit etwas Wasser einzunehmen. Den Patienten war es nicht erlaubt, Grapefruitsaft zusammen mit der Prüfsubstanz zu konsumieren, da dies über eine Inhibition des Cyt P450 abhängigen Abbauweges in der Leber, zu einer Erhöhung der freien Substanz und somit zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt hätte. Außerdem durften keine hypokalorischen Diäten im Verlauf der Studie begonnen werden, da das Körpergewicht der Patienten während der Ausführung der Studie notwendigerweise keinen wesentlichen Schwankungen unterliegen sollte.

Jeder Patient wurde anhand einer spezifischen Kodierungsnummer identifiziert, welche die Studiennummer, die Nummer des jeweiligen Zentrums und die Randomisierungsnummer beinhaltete. Nur für die Wash-out und Placebo run-in Phase

wurde eine sequentielle run-in Nummer anstatt der Randomisierungsnummer verwendet.

Wenn zusätzlich zu den Studienpharmaka eine weitere medikamentöse Behandlung erfolgte, wurde dies genau dokumentiert und in den Studienfallbericht aufgenommen bzw. bei Erfüllung der Ausschlußkriterien von der Studie ausgeschlossen. Das Dokument enthielt Angaben über den Namen des Medikaments, Dosis, Applikationsdatum/en, sowie die Indikationsstellung. Den Patienten war es nicht erlaubt, weitere Medikamente ohne Wissen des Prüfers einzunehmen. Die folgenden medikamentösen Begleitbehandlungen waren nicht zur Studie zugelassen, sie mussten ab spätestens dem 1. Besuchstermin abgesetzt oder ausgeschlichen werden:

- Weitere Medikamente mit antihypertensivem Potential.
- Antiarrhythmika.
- Medikamente mit Angriffspunkt ZNS (Neuroleptika, Antidepressiva, Antiepileptika,...)
- Orale Kortikoide.
- Cimetidin  $\geq$  800 mg/Tag.
- Immunsuppressiva, Zytostatika.
- Makrolide, z.B. Erythromycin.
- Systematische Antimykotika.
- Antiadipositas Medikamente, Appetitzügler.
- Midazolam.
- Terfenadin und Astemizol.

#### 2.2.6. Beschreibung der Methoden

Am 1. Besuchstermin (Woche -2) wurden zunächst demographische Daten (Geburtsdatum, Geschlecht, Ethnie) und die allgemeine medizinische Vorgeschichte (einschließlich Details im Hinblick auf die Hypertonie, Vor- und Begleitbehandlung) erhoben. Die sich anschließende körperliche Untersuchung erfolgte nach allgemeinen Standards. Untersucht wurden: Haut, Augen, Hals-Nase-Ohren, kardiovaskuläres System, Atemwegssystem, Nervensystem, Gastro-intestinales System, abführende Harnwege, muskuloskeletales-, endokrinologisches- und metabolisches System. Im

Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden außerdem Größe (ohne Schuhe, unter Auf- oder Abrundung auf den nächst gelegenen ½ Zentimeter), Körpergewicht (unbekleidet oder leichter Bekleidung, ohne Schuhe, unter Auf- oder Abrundung auf das nächst gelegene 1/10 Kilogramm) und Taillenumfang (unter Auf- oder Abrundung auf den nächst gelegenen ½ Zentimeter) bestimmt und dokumentiert. Der jeweilige Body-Mass Index (BMI) wurde errechnet anhand der Körpergewichts- und Größenangabe.

#### 2.2.7. Elektrokardiogramm (EKG):

Das 12-Kanal EKG mit Extremitäten- und Brustwandableitungen nach Wilson, Einthoven und Goldberger erfolgte in Ruhe und in liegender Position.

#### 2.2.8. Blutdruck und Herzfrequenz:

- Die Herzfrequenz wurde palpatorisch in Ruhe bestimmt.
- Der Blutdruck wurde dreimal auskultatorisch am Oberarm des sitzenden Patienten gemessen. Die erste Messung erfolgte nach 3minütiger physischer und emotionaler Ruhe. Die zwei sich anschließenden Messungen erfolgten jeweils in 1minütigem Abstand. Für die erste Blutdruckmessung im Rahmen des 1. Besuchstermins wurden beide Arme verwendet, für alle weiteren Messungen wurde derjenige Arm verwendet, der am 1. Besuchstermin den höheren Blutdruck aufwies. Der Durchschnitt der jeweils letzten beiden Blutdruckmessungen wurde zur Bestimmung des Blutdrucks herangezogen. Der Blutdruck eines Patienten wurde von immer ein und demselben Prüfer bzw. study nurse bestimmt. Zur Blutdruckbestimmung wurde die übliche Manschettenmethode nach Riva Rocci (1896) und Korotkoff (1905) verwendet. Die Manschettenmethode dokumentierte den Blutdruck mit einer Genauigkeit von etwa 2 mmHg, er wurde mmHg genau abgelesen. Der jeweilige Pulsdruck wurde von den Blutdruckbestimmungen abgeleitet und errechnet als: PP (Pulse Pressure) =  $RR_{\text{sys.}} - R_{\text{diast.}}$ .



### 2.2.9. Ambulante Blutdruckbestimmung (ABDM):

Die ambulante Blutdruck-Langzeitmessung (ABDM) über 24 Stunden ist eine allgemein anerkannte und kostengünstige Methode in der Hypertoniediagnostik und -behandlung. Der Vorteil des ABDM gegenüber Einzelmessungen liegt in der hohen Messdichte (über den Tag alle 15 Min., Nachts alle 30 Min.), was eine genaue Bestimmung der Blutdruckschwankungen über einen 24stündigen Zeitraum zuläßt. Außerdem läßt sich beurteilen, ob eine manifeste Hypertonie besteht und wie der Tag-Nacht-Rhythmus verläuft. Ein zusätzlicher Vorteil des ABDM besteht darin, dass die Messungen nicht an einen stationären Aufenthalt gebunden sind.

Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte die automatische 24 Stunden Blutdruckmessung am Tag 0, 28 und 84 (0., 4. und 12. Woche) nach Einnahme der Prüfsubstanz. Dabei wurden folgende Parameter registriert: systolischer Blutdruck ( $RR_{\text{sys}}$ ), diastolischer Blutdruck ( $RR_{\text{diast}}$ ) und Herzfrequenz (Hf.) Am Tage zwischen 7 Uhr morgens und 22 Uhr abends wurden die Messungen alle 15 Minuten wiederholt, in der Nacht zwischen 10 Uhr abends bis 7 Uhr morgens alle 30 Minuten. Die Patienten mussten das 24 Stunden-Blutdruckmessgerät am folgenden Tag nach Beendigung der Messung zurückgeben. Die ABDM Aufzeichnungen wurden als verwertbar angesehen, wenn wenigstens 45 gültige Messungen im Zeitraum von 24 Stunden erfolgten. War dies der Fall, wurde der jeweilige Durchschnittswert des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz für die unterschiedlichen Zeiträume (Tag- und Nachtphase sowie 24h) ermittelt.

### 2.2.10. Labor

Folgende Laborparameter wurden im Rahmen dieser Studie in Abhängigkeit vom jeweiligen Besuchstermin untersucht:

- Hämatologie: Hb, Hk, rotes Blutbild, weißes Blutbild, Thrombozyten.
- Elektrolyte/Leberenzyme/Nierenparameter: Kalium, Kreatinin, Harnsäure, ALAT, ASAT und  $\gamma$ GT.
- Lipidprofil: Cholesterol, Triglyzeride, HDL und LDL.
- Speziallabor: hs-CRP, Blutzucker, HBA<sub>1c</sub>.

- Urinanalyse: pH, Ketone, Protein, Glukose, Erythrozyten, Leukozyten, Urobilinogen, Nitrate, Bilirubin.
- Schwangerschaftstest: bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Die Blutentnahme erfolgte morgens nach 12stündiger Nüchternheit. Die relevanten Laborgerätschaften wurden von der Bioscientia GmbH, Ingelheim bereitgestellt.

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt maximal 64 ml venöses Blut aus dem Unterarm jedes Patienten entnommen:

- Jeweils 10 ml am 1., 3. und 6. Besuchstermin zur Untersuchung der Routineparameter (Hämatologie, Elektrolyte, Nierenwerte, Leberwerte).
- Jeweils 7.5 ml am 4. und 5. Besuchstermin zur Bestimmung der Lipidparameter und hs-CRP.
- Jeweils 2.7 ml am 1., 3., 4., 5. und 6. Besuchstermin zur Bestimmung des Blutzuckers.
- Jeweils 2.7 ml am 1. und 6. Besuchstermin zur Bestimmung des HBA<sub>1c</sub>.

Zur Urinanalyse und Schwangerschaftstestung (im letzten Fall nur bei Frauen im gebärfähigen Alter) wurden drei Urinproben am 1., 3. und 6. Besuchstermin eingeholt. Die anschließende Analyse der Urinproben erfolgte in dem jeweiligen Zentrum.

Die Analysen der Blutproben (Hämatologie, Nierenwerte, Leberwerte, Lipidprofil etc.) wurden einheitlich zentral von der Bioscientia GmbH, Ingelheim ausgeführt.

#### 2.2.11. Definition des unerwünschten Ereignisses (UE)

Als unerwünschtes Ereignis (UE) wurde jedes im Verlauf der Studie auftretende Ereignis angesehen, welches das Wohlbefinden des Testpatienten beeinträchtigte. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher jedwede Beschwerde, bzw. medizinisches Problem oder pathologischer Befund sein. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Studienmedikation und dem Auftreten der Beschwerden war dabei nicht zwingend notwendig.

Um eine sichere Sammlung der Daten zu gewährleisten, mussten alle unerwünschten Ereignisse, die sich während der Studie ereigneten (einschließlich

jedweder protokollarisch festgelegten Vor- und Nachbehandlungszeiten), dokumentiert werden. Eingeschlossen waren unerwünschte Ereignisse, die nach dem 1. Besuchstermin erstmalig auftraten oder mit der Verschlechterung einer bestimmten Beschwerde assoziiert waren. Ereignisse, die bereits vor dem 1. Besuchstermin auftraten, waren ausgeschlossen.

Im Falle des Vorliegens eines unerwünschten Ereignisses im Zeitraum der Studiausführung musste dem Sponsor und dem Studienleiter ein abschließender Fallbericht übermittelt werden.

Außerdem musste der Prüfer den Patienten dazu anhalten, jedwedes unerwünschte Ereignis, das innerhalb der ersten 30 Tage nach Abschluß der Studie auftrat, zu berichten.

Eine unerwartete Zunahme der Intensität eines unerwünschten Ereignisses, welche nicht mit der natürlichen Entwicklung der jeweiligen Beschwerde oder Abweichung korrelierte, hätte zu einer zusätzlichen Dokumentation des unerwünschten Ereignisses geführt.

Eine Schwangerschaft hätte auch in der Sektion – unerwünschte Ereignisse – des Fallberichts dokumentiert werden müssen. Die Weiterführung der Schwangerschaft wäre anhand eines standardisierten Schwangerschaftsbogens weiter beobachtet worden. Der Bericht des Prüfers hätte über die Gesundheit der Mutter und des Kindes Auskunft gegeben.

Jedwede Applikation von mehr als drei Kapseln pro Tag wäre als eine Überdosis angesehen worden. Mögliche Symptome wären wie ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert, beobachtet und behandelt worden.

Eine Überdosis ohne Symptomanzeichen wäre in der Sektion – Studienmedikation – dokumentiert worden.

Als schwerwiegend wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse klassifiziert:

- UE mit tödlichem Ausgang.
- UE mit unmittelbar lebensbedrohlichem Charakter.
- UE, das zu einer Krankenhauseinweisung oder einer Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts führt.
- UE, das eine bleibende Behinderung, Arbeitsunfähigkeit oder bedeutende Beeinträchtigung des Patienten erzeugt.

- UE, das zu kongenitalen Mißbildungen oder anderen Geburtsdefekten führt.

Neben unerwünschtem Ereignis und schwerwiegendem unerwünschten Ereignis galten folgende weitere Sicherheitsvariablen: Daten der körperlichen Untersuchung, Laboruntersuchungen (einschließlich hs-CRP, Blutzucker, HBA<sub>1c</sub>), EKG und Herzfrequenz.

## 2.2.12. Statistische Verfahren

Die primäre Datenerfassung und -eingabe erfolgte durch das jeweilige Prüfzentrum. Die erfaßten Daten wurden an die medicore INT. AG übermittelt und dort ausgewertet. Alle Daten wurden jeweils zweimal von zwei unabhängigen Personen eingegeben. Die erste Dateneingabe erfolgte durch die medicore. Die zweite Eingabe erfolgte durch die d.s.h. statistical services GmbH, welche eine unabhängige Einrichtung ist, die auf vertraglicher Grundlage für die medicore arbeitet. Jedwede Diskrepanzen oder Fehler, die während der Dateneingabe, dem Vergleichstest oder während der Datenauswertung erfaßt wurden, mussten aufgearbeitet werden. Dazu bedurfte es der Unterzeichnung und der Datierung durch den jeweiligen Prüfer.

Um genaue, einheitliche und verlässliche Ergebnisse zu erzielen wurden computerisierte Methoden (SAS Version 9.1) zur Datenauswertung herangezogen. Die gesamte Database wurde nach erfolgter Korrektur der SAS<sup>®</sup> zur statistischen Analyse übermittelt.

Die Daten wurden folgenden statistischen Methoden unterzogen:

Varianzanalyse, Berechnung des symmetrischen 95% Konfidenzintervalls für Behandlungseffekte, t-Test,  $\chi^2$  Test, exakter Test nach Fisher, deskriptive Verfahren.

Die Compliance wurde im Rahmen der Besuchstermine mittels Zählung der zurückgebrachten Kapseln sowie dem Ausfüllen des Compliancebogens wiederholt überprüft.

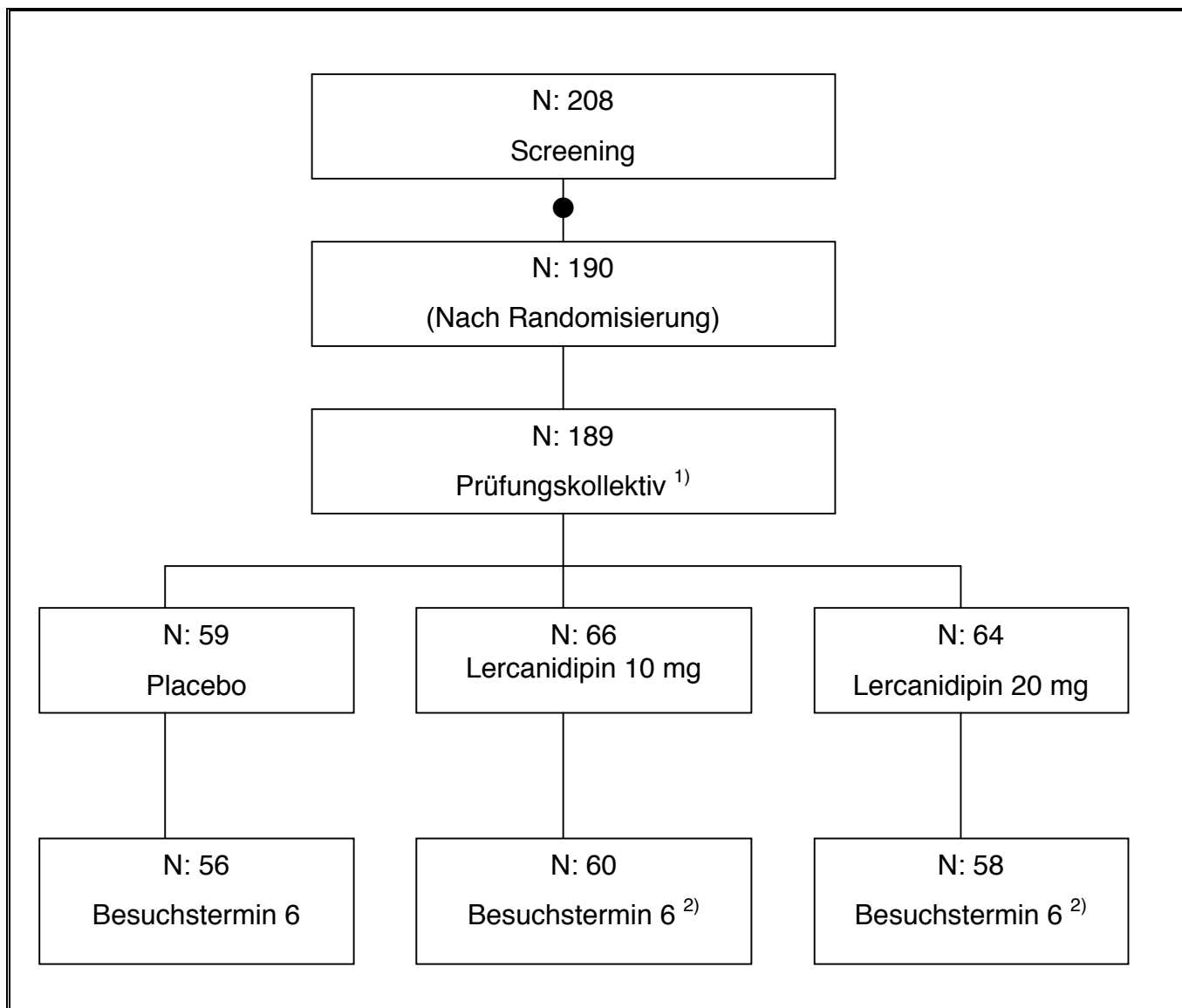
Die statistische Auswertung aller ermittelten Parameter umfaßte die Berechnung folgender Meßzahlen: arithmetischer Mittelwert, Median (Zentralwert), mittlere Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerte. Der p-Wert wurde als Maß für das

Signifikanzniveau herangezogen. Als signifikant galten in jedem Falle Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ( $p < 0.05$ ).

### 2.2.13. Studienkollektive und Protokollverletzungen

In die Studie wurden ursprünglich 190 Patienten aufgenommen. Eine Patientin (Patientin 3 von Zentrum 19) verweigert nach dem 3. Besuchstermin die Einnahme der Prüfsubstanz und wurde daher von der Datensammlung zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Prüfsubstanz ausgeschlossen. Von den 189 Patienten entfielen 59 Patienten auf die Gruppe A (Placebo), 66 Patienten auf die Gruppe B (Lercanidipinkapsel 10 mg) und 64 Patienten auf die Gruppe C (Lercanidipinkapsel 20 mg).

Abb. 2.2.: Patienten - Gruppeneinteilung



(● = Randomisierung)

<sup>1)</sup> Patient 3 von Zentrum 19 wurde vom Prüfungskollektiv ausgeschlossen, da keine Einnahme der Prüfsubstanz erfolgte.

<sup>2)</sup> Ein Patient aus dem L 10 mg Studienarm und ein weiterer aus dem L 20 mg Studienarm brachen die Studie vorzeitig ab, erschienen aber dennoch zum 6. Besuchstermin.

Insgesamt 18 (9.5%) der 190 randomisierten Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, davon 6 (3.2%) vor dem 4. Besuchstermin: Patientin 3 von Zentrum 19; vier Patienten wurden behandelt, brachen die Studie jedoch vor dem 4. Besuchstermin ab und ein weiterer Patient (Patient 7 von Zentrum 20), der bereits nach dem 3. Besuchstermin schwer zu führen war, erschien nach 35tägiger Behandlung nicht zu den Nachuntersuchungen. Jeder vorzeitige Abbruch wurde unter Verwendung aller

relevanten Daten des jeweiligen Patienten auf Plausibilität und Einheitlichkeit untersucht.

Tab. 2.2.: Liste der Studienabbrecher vor dem 4. Besuchstermin

Zentrum#	N	Studien-arm	Behandlungs-dauer (Tage)	Abbruch-Grund (AG)	Neudefinition (AG)
1	3	L 10	6	UE – Hypertonie	Ø Wirkung
	7	L 10	5	UE – Palpitationen	
2	1	Placebo	4	Rückzug Einwilligungserklärung	
13	1	L 10	17	UE – Ödem	
19	3	Placebo	0	Andere Gründe	
20	7	L 10	35	Nichterscheinen zur Nachuntersuchung	

Vor Abschluß der Datenbank und Entblindung der Studie generierte die DSH eine Liste mit Protokollabweichungen. Die Protokollabweichungen wurden unterteilt in kleinere Protokollabweichungen und wesentliche Protokollverletzungen. Wesentliche Protokollverletzungen waren Deviationen, die zu einer Abweichung der Resultate primärer und sekundärer Wirksamkeitsvariablen geführt hätten. Patienten mit wesentlichen Protokollverletzungen wurden daher von der per Protokollpopulation ausgeschlossen.

Alle anderen Protokollabweichungen waren definiert als kleinere Abweichungen. Patienten ohne oder nur mit kleineren Protokollabweichungen wurden in die per Protokollpopulation aufgenommen und in die Datenanalyse nach dem per Protokoll Prinzip eingeschlossen.

Die meisten Protokollabweichungen fanden sich in Bezug auf die Applikation der Studienmedikation, der geplanten Dosistitration und den Besuchsterminen.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Analysegruppen: Intention-to-treat Population vs. Per Protokoll Population

Die Wirksamkeitsparameter wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip und der Per-Protokoll Analyse ausgewertet. Die Intention-to-treat Population beinhaltet alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Prüfsubstanz erhalten hatten, das heißt, auch Teilnehmer, die im Laufe der Studie ausschieden, blieben in ihrer jeweiligen Gruppe (Placebo, L10, L20) eingeschlossen. Die Zahl aller ursprünglich zur Studie zugelassenen Probanden nach erfolgter Randomisierung lag bei 190. Ein Patient (Patient 3 von Zentrum 19) nahm überhaupt keine Studienmedikation ein und wurde daher vom Prüfungskollektiv ausgeschlossen. Zusätzlich zu Patient 3 von Zentrum 19 wurde ein weiterer Patient (Patient 7 von Zentrum 20) von der Endauswertung ausgeschlossen, da der Patient nach 35tägiger Behandlung nicht regelmäßig zu den Nachuntersuchungen erschien (nach dem 3. Besuchstermin erfolgten keine Blutdruckmessungen mehr). Zur Endauswertung nach dem Intention-to-treat Prinzip wurden daher 188 Patienten herangezogen. Tabellen und Abbildungen beziehen sich im folgenden auf die ITT-Population.

Die Per-Protokoll Analyse beinhaltet alle Patienten, welche die Studie gemäß dem Studienprotokoll abschlossen. Patienten mit Verletzungen der Ein- oder Ausschlusskriterien oder wesentlichen Protokollverletzungen wurden nicht zur Endauswertung herangezogen.

Insgesamt 17 Probanden wiesen wesentliche Protokollverletzungen auf. Die Patienten (3 von Zentrum 19 und 7 von Zentrum 20) wurden von der Intention-to-treat Population ausgeschlossen. Zusätzlich zu den bereits genannten Probanden wurden 15 weitere von der Per-Protokoll Analyse ausgeschlossen.

Tab. 3.1.: Die Verteilung der Probanden, Intention-to-treat- vs. Per-Protokoll

Analyseverfahren	Placebo	L10	L20	Anzahl (N)
ITT	59	65	64	188
PP	54	59	60	173



### 3.2. Demographische Daten und Baseline-Charakteristika: Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden die Daten von 101 männlichen und 87 weiblichen Patienten nach dem ITT – Prinzip ausgewertet. Das durchschnittliche Alter lag bei 54 Jahren ( $\pm 12.8$ ) und der durchschnittliche BMI lag bei 28.9 ( $\pm 5.3$ ). Zwischen den verschiedenen Studienarmen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verteilung des Alters, des Gewichts, der Größe, des BMI oder des Geschlechts.

Tab. 3.2.: Darstellung von Alter, Größe, Gewicht, BMI und Geschlecht in den Therapiegruppen

Kriterien	Parameter	Placebo	L10	L20
Alter (Jahre)	Anzahl	59	65	64
	Median	55.0	54.0	54.5
	Mittelwert	52.6	54.6	54.7
	Standardabw.	13.3	12.1	13.3
Größe (cm)	Anzahl	59	65	64
	Median	172.0	169.0	170.0
	Mittelwert	171.5	169.5	170.5
	Standardabw.	10.4	9.1	9.7
Gewicht (kg)	Anzahl	59	65	64
	Median	81.0	80.0	79.9
	Mittelwert	85.2	82.3	84.4
	Standardabw.	18.2	16.5	19.0
BMI	Anzahl	59	65	64
	Median	30.4	30.7	30.6
	Mittelwert	29.0	28.6	29.0
	Standardabw.	5.3	5.1	5.4
Geschlecht	Weiblich	25	34	28
	Männlich	34	31	36

#### 3.2.1. Body-Mass-Index (BMI)

Die Analyse der demographischen Daten hinsichtlich des Body-Mass-Index ( $\text{kg/m}^2$ ) ergab keine signifikanten Größenunterschiede (171.7 cm in der Gruppe mit dem niedrigeren BMI und 169.4 cm in der Gruppe mit dem höheren BMI) oder Geschlechtsunterschiede (38 Frauen bzw. 47 Männer in der Gruppe mit dem niedrigeren BMI und 49 Frauen bzw. 54 Männer in der Gruppe mit dem höheren BMI; p

= 0.77). Dagegen bestanden signifikante Unterschiede zwischen den beiden BMI-Gruppen hinsichtlich des durchschnittlichen Alters ( $p = 0.02$ ) und entsprechend dem Studiendesign des durchschnittlichen Körpergewichts ( $p = 0.0001$ ).

Tab. 3.3.: Verteilung der Durchschnittswerte von Größe, Geschlecht, Alter und Gewicht auf BMI Klassen

Kriterium	BMI 18.0 – 24.9 kg/m <sup>2</sup> N = 85	BMI 30.0 – 40.0 kg/m <sup>2</sup> N =103
Größe	171.7 cm	169.4 cm, n.s.
Geschlecht	38 Frauen 47 Männer	49 Frauen, n.s. 54 Männer, n.s.
Alter	51.6	56.0, $p=0.02$
Gewicht	69.7kg	95.7kg, $p=0.0001$
Ø BMI	23.63	33.34

### 3.2.2. Allgemeine Vor- und Begleiterkrankungen

An Vor- und Begleiterkrankungen wurden im gesamten Prüfungskollektiv am häufigsten vaskuläre Erkrankungen inklusive Hypertonie per definitionem (100%), Stoffwechselerkrankungen (circa 60%), muskuloskeletale Beschwerden und Bindegewebserkrankungen (20%- 30%) sowie gastrointestinale Beschwerden (circa 11%) festgestellt. Jede der Erkrankungs- bzw. Symptomgruppen war in seinem Auftreten in Bezug auf die 3 verschiedenen Studienarme annähernd gleich verteilt.

Tab. 3.4.: Verteilung der häufigsten Begleit- und Vorerkrankungen

	Placebo (N = 59)	L10 (N = 65)	L20 (N = 64)
Kardiologische Erkrankungen	3 (5%)	4 (6.2%)	5 (7.8%)
Endokrine Erkrankungen	7 (11.9%)	6 (9.2%)	4 (6.3%)
Gastrointestinale Erkrankungen	10 (16.9%)	8 (12.3%)	11 (17.2%)
Erkrankungen der Leber	6 (10.2%)	10 (15.4%)	7 (10.9%)
Immunologische Erkrankungen	2 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)
Stoffwechselerkrankungen	35 (59.3%)	39 (60.0%)	39 (60.9%)
Muskuloskeletale und Bindegewebserkrankungen	18 (30.5%)	14 (21.5%)	14 (21.9%)
Erkrankungen der Niere	2 (3.4%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)

### 3.2.3. Spezifische Vor- und Begleiterkrankungen

Die Verteilung spezifischer chronischer Erkrankungen wie Diabetes, COPD, koronare Herzerkrankung, Herzversagen und metabolische Erkrankungen, die im Rahmen der allgemeinen Anamnese und körperlichen Untersuchung erhoben wurden, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Es kam zu keinen signifikanten Unterschieden in den Behandlungsgruppen.

Tab. 3.5.: Verteilung spezifischer chronischer Erkrankungen

	Placebo (N = 59)	L10 (N = 65)	L20 (N = 64)
COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankungen)	2 (3.4%)	3 (4.6%)	3 (4.3%)
Koronare Herzerkrankung	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Diabetes Mellitus Typ 2	8 (13.6%)	7 (10.8%)	7 (11.7%)
Herzinsuffizienz	0 (0.0%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)
Metabolische Störungen (Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie/Gicht)	22 (37.3%)	24 (36.9%)	28 (39.4%)

### 3.2.4. Vor- und Begleiterkrankungen im Hinblick auf BMI Klassen

Wie die Auflistung zeigt, waren in der Adipositasgruppe insgesamt mehr Begleiterkrankungen vorhanden, d.h. sie weisen eine höhere Morbiditätsrate auf. Der auffälligste Unterschied in der Verteilung der Begleiterkrankungen zwischen normgewichtigen und adipösen Patienten besteht in dem hohen Anteil an Stoffwechselerkrankungen (Diabetes Mellitus) in der Gruppe mit dem hohen BMI Index (78.6% in Adipositas-Gruppe vs. 37.6% in der Gruppe mit normalen BMI;  $p < 0.05$ ). Muskuloskeletale Beschwerden und Bindegewebserkrankungen machten den zweitgrößten Anteil aus (26.2% in der Gruppe mit Adipositas vs. 22.4% in der normgewichtigen Gruppe), gefolgt von neurologischen Erkrankungen.

Tab. 3.6.: Verteilung der häufigsten Begleiterkrankungen in Bezug auf BMI

	BMI 18.0 – 24.9 kg/m <sup>2</sup> (N = 85)	BMI 30.0 – 40.0 kg/m <sup>2</sup> (N = 103)
Kardiologische Erkrankungen	4 (4.7%)	8 (7.8%) n.s.
Endokrine Erkrankungen	6 (7.1%)	11 (10.7%) n.s.
Gastrointestinale Erkrankungen	14 (16.5%)	15 (14.6%) n.s.
Erkrankungen der Leber	10 (11.8%)	13 (12.6%) n.s.
Immunologische Erkrankungen	1 (1.2%)	3 (2.9%) n.s.
Stoffwechselerkrankungen	32 (37.6%)	81 (78.6%), p<0.05
Muskuloskeletale und Bindegewebserkrankungen	19 (22.4%)	27 (26.2%) n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	7 (8.2%)	16 (15.5%) n.s.

### 3.2.5. Medikamentöse Vorbehandlung bei Hypertonie

Insgesamt wurden 94 Patienten (50% der Studienpopulation) vor Beginn der Studie mit antihypertensiven Medikamenten behandelt. Ein höherer Patientenanteil mit antihypertensiver Prämedikation entfiel dabei auf die L10 Gruppe (57%) im Vergleich zu Placebo (48%) und L20 (45%), wobei keine signifikanten Unterschiede vorhanden waren.

Tab. 3.7.: Anzahl der Patienten mit anti-hypertensiver Prämedikation

Anti-hypertensive Prämedikation	Placebo (48%) (N = 59)	L10 (57%) (N = 65)	L20 (45%) (N = 64)
Ja	31 (52.5%) n.s.	28 (43.1%) n.s.	35 (54.7%) n.s.
Nein	28 (47.5%) n.s.	37 (56.9%) n.s.	29 (45.3%) n.s.

### 3.2.6. Baseline Messungen - Blutdruck und Herzfrequenz

Am -14. Tag und am 0. Tag wurde durch den jeweiligen Prüfarzt der systolische und diastolische Blutdruck gemessen sowie im Rahmen der EKG- Untersuchungen die Herzfrequenz der Patienten ermittelt. Die Resultate der Untersuchungen am Ende der Screening-periode (Tag 0) sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Die Daten zeigen, dass die Blutdruck- und Herzfrequenzwerte zwischen den 3 verschiedenen Studienarmen vergleichbar sind. Selbiges trifft mit Ausnahme der Herzfrequenzrate ( $p = 0.03$ ) auch auf die beiden BMI Klassen zu.

Tab. 3.8.: Baselinewerte – Blutdruck und Herzfrequenzrate

Kriterium	Parameter	Placebo	L10	L20
Systol. Blutdruck (P-L10: p = 0.06 P-L20: p = 0.51 L10-L20: p = 0.21)	Anzahl	59	65	64
	Median	152.0	156.0	153.0
	Mittelwert	153.1	156.4	154.3
	Standardabw.	9.5	10.6	8.4
Diast. Blutdruck (P-L10: p = 0.86 P-L20: p = 0.93 L10-L20: p = 0.78)	Anzahl	59	65	64
	Median	93.0	94.0	95.0
	Mittelwert	94.3	94.1	94.4
	Standardabw.	5.7	7.8	5.6
Herzfrequenz (P-L10: p = 0.23 P-L20: p = 0.81 L10-L20: p = 0.33)	Anzahl	59	65	64
	Median	74.0	73.0	74.0
	Mittelwert	73.5	75.4	73.9
	Standardabw.	8.6	9.2	7.9

Tab. 3.9.: Baseline Blutdruck und Herzfrequenzrate bezogen auf BMI Klassen

Kriterium	Parameter	BMI 18.0 – 24.9 kg/m <sup>2</sup> (N=85)	BMI 30.0 – 40.0 kg/m <sup>2</sup> (N=103)
Systol. BD (p = 0.09)	Median	152.0	156.0
	Mittelwert	153.1	156.4
	Standardabw.	9.5	10.6
Diastol. BD (p = 0.64)	Median	93.0	94.0
	Mittelwert	94.3	94.1
	Standardabw.	5.7	7.8
Herzfrequenz <b>p = 0.03</b>	Median	73.0	74.0
	Mittelwert	73.5	75.4
	Standardabw.	8.6	9.2

### 3.3. Systolischer Blutdruck – Vergleich Baseline vs. 28. Behandlungstag

Tab. 3.10.: Gruppenvergleich: Änderung des systolischen Blutdrucks – Baseline vs. 28. Behandlungstag

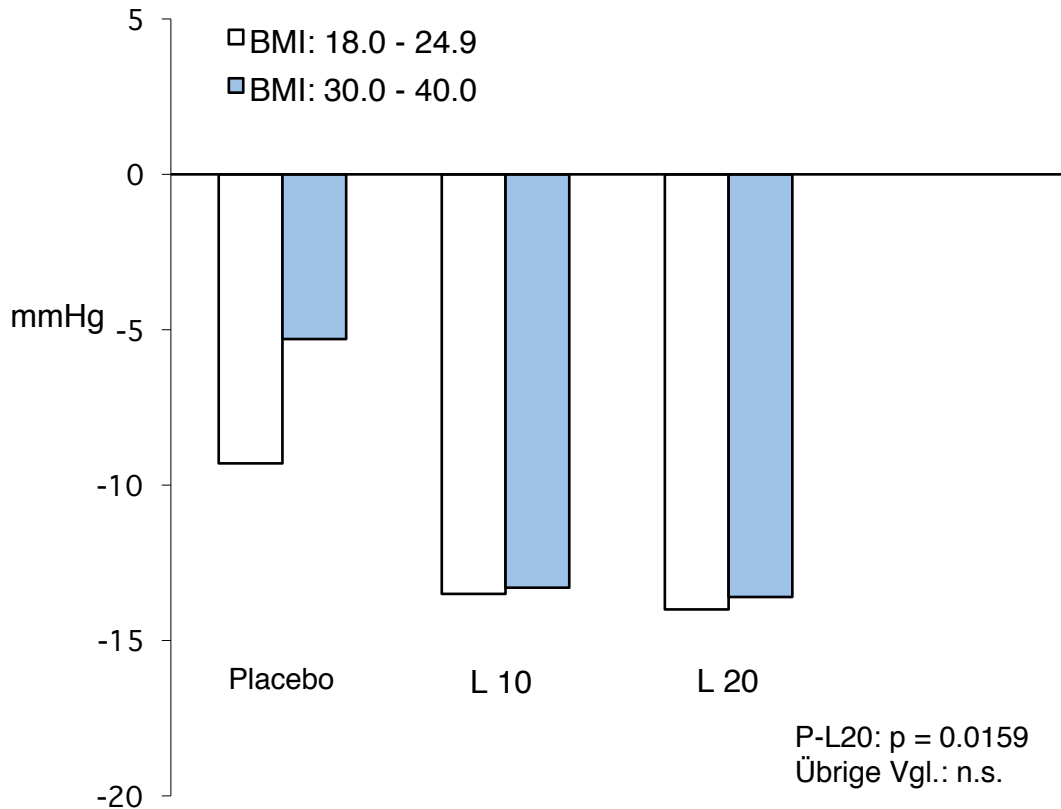
Besuchstermin#	Parameter	Placebo	L10	L20	Signifikanzen Tag 28 L10/20 vs. Placebo
Tag 0	Anzahl	59	65	64	
	Median	152.0	156.0	153.0	
	Mittelwert	153.1	156.4	154.3	
	Standardabw.	9.5	10.6	8.4	
Tag 28	Anzahl	59	65	64	
	Median	145.0	139.0	140.0	P-L10: n.s.
	Mittelwert	146.0	143.0	140.4	P-L20: <b>p = 0.0032</b>
	Standardabw.	13.1	13.2	10.9	L10-L20: n.s.

In allen Behandlungsarmen kam es zu signifikanten Blutdruckabfällen. Unter 10 mg Lercanidipin sank der systolische Blutdruck im Median um 17 mmHg vs. 7 mmHg in der Placebogruppe und bei den Mittelwerten um 13.4 vs. 7.1 mmHg. Die hohe Standardabweichung dürfte die Ursache dafür sein, dass sich die Blutdruckwerte nach 4 Behandlungswochen nicht signifikant zwischen der L10 und der Placebogruppe unterscheiden ( $p = 0.0562$ ). Auffällig ist die deutliche Blutdrucksenkung in der Placebogruppe, was auf einen ausgeprägten Placeboeffekt hindeutet.

Nach vierwöchiger Behandlungsdauer sank der systolische Blutdruck unter Behandlung mit Lercanidipin 20 mg im Mittel um 13.9 mmHg. Der Unterschied zwischen Lercanidipin 20 mg und Placebo war mit  $p = 0.0032$  hoch signifikant.

Die unter der Therapie erreichten Blutdruckwerte unter Lercanidipin 20 mg unterscheiden sich nicht signifikant von Lercanidipin 10 mg ( $p = 0.3243$ ).

Abb. 3.1.: Änderung des systolischen Blutdrucks in Bezug auf BMI Klassen – 28. Behandlungstag vs. Baseline: Placebo, Lercanidipin 10 mg und 20 mg



Normgewichtige Patienten wiesen unter Placebo, Lercanidipin 10 mg und Lercanidipin 20 mg systolische Blutdruckabfälle im Mittel von jeweils 9.3, 13.5 und 14 mmHg auf. Die korrespondierenden Werte bei adipösen Hypertonikern betragen 5.3, 13.3 und 13.6 mmHg. Ein signifikanter Unterschied war zwischen Lercanidipin 20 mg und Placebo in der adipösen Gewichtskategorie nach vierwöchiger Behandlungsdauer festzustellen ( $p = 0.0159$ ). Alle übrigen BMI-Gruppen-Vergleiche im Hinblick auf die systolischen Blutdruckabfälle der einzelnen Prüfsubstanzen nach 4 wöchiger Behandlungsdauer ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### 3.4. Sekundäre Wirksamkeitsparameter: Diastolischer Blutdruck – Vergleich Baseline vs. nach vierwöchiger Behandlung (Tag 28)

Tab. 3.11.: Änderung des diastolischen Blutdrucks: Baseline vs. nach vierwöchiger Behandlung – Placebo, Lercanidipin 10 und 20 mg

Besuchstermin#	Parameter	Placebo	L10	L20	Signifikanzen Tag 28 L10/20 vs. Placebo
Tag 0	Anzahl	59	65	64	
	Median	93.0	94.0	95.0	
	Mittelwert	94.3	94.1	94.4	
	Standardabw.	5.7	7.8	5.6	
Tag 28	Anzahl	59	65	64	P-L10: <b>p = 0.0442</b> P-L20: <b>p = 0.0003</b> L10-L20: n.s.
	Median	91.0	87.0	85.0	
	Mittelwert	90.7	87.8	85.8	
	Standardabw.	6.9	9.7	8.6	

Unter Lercanidipin 10 mg kam es mit 6.3 mmHg (94.1 mmHg vs. 87.8 mmHg) zu einer signifikanten Abnahme des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu 3.6 mmHg unter Placebo (P-L10: p = 0.0442).

Im Vergleich zu Placebo kam es zu einer hoch signifikanten Abnahme des diastolischen Blutdrucks am 28. Behandlungstag mit Lercanidipin 20 mg, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Patienten im L 20 Studienarm für die ersten 2 Wochen der aktiven Behandlungsphase Lercanidipin 10 mg gemäß den Empfehlungen zur initialen Maximaldosierung erhielten. Der diastolische Blutdruck reduzierte sich um 8.6 mmHg von 94.4 auf 85.8 mmHg (P-L20: p = 0.0003). Die Analyse der Per Protokoll Population ergab identische Ergebnisse.

Die durch den jeweiligen Prüfarzt ermittelten Änderungen des diastolischen Blutdrucks ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen Lercanidipin 10 mg und Lercanidipin 20 mg am 28. Behandlungstag. Die mittleren Druckdifferenzen betragen im Median in der L10 Gruppe 7 mmHg und in der L20 Gruppe 10 mmHg, was eine tendenziell stärkere aber statistisch nicht signifikante Blutdruckabnahme unter der höheren Lercanidipindosierung anzeigt.



## 3.4.1. Herzfrequenz – Vergleich Baseline vs. nach vierwöchiger Behandlung (Tag 28)

Tab. 3.12.: Änderung der Herzfrequenz: Baseline vs. nach vierwöchiger Behandlung – Placebo, Lercanidipin 10 und 20 mg

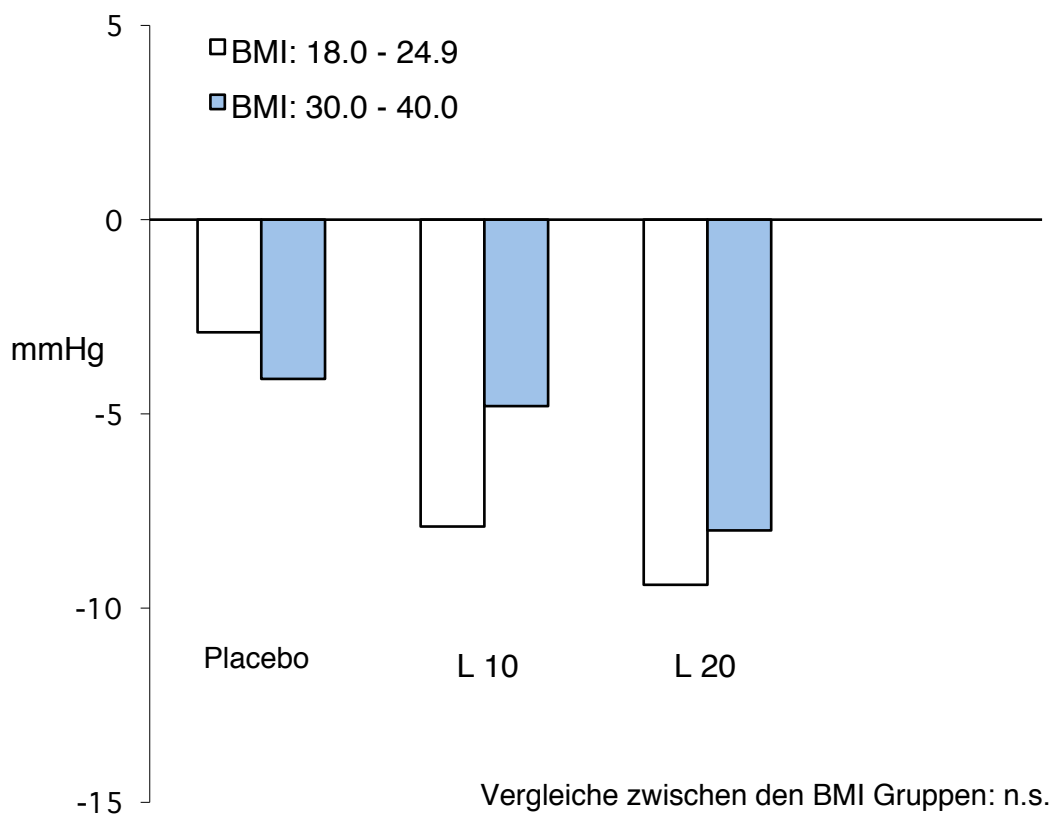
Besuchstermin#	Parameter	Placebo	L10	L20	Signifikanzen Tag 28 L10/20 vs. Placebo
Tag 0	Anzahl	59	65	64	
	Median	74.0	73.0	74.0	
	Mittelwert	73.5	75.4	73.9	
	Standardabw.	8.6	9.2	7.9	
Tag 28	Anzahl	59	65	64	P-L10: n.s. P-L20: n.s. L10-L20: n.s.
	Median	71.0	74.0	75.0	
	Mittelwert	72.8	76.5	75.7	
	Standardabw.	7.9	9.8	9.6	

Die über EKG ermittelte Herzfrequenz fiel über den Zeitverlauf in der Placebogruppe im Mittel um 0.7 Schag/min leicht ab und stieg in der Lercanidipin 10 und 20 mg Gruppe um 1.1 Schlag/min bzw. 1.8 Schläge/min an. Alle diese Veränderungen erreichten nicht die Signifikanzschwelle, auch nicht im Gruppenvergleich ( $p > 0.05$ ). Die Analyse der Per Protokoll Population ergab identische Ergebnisse.

### 3.4.2. Blutdruck und Herzfrequenz in Bezug auf BMI Klassen – Vergleich Baseline vs. 28. Behandlungstag

Wie in den folgenden Abbildungen dargestellt, ergab der BMI-Gruppen-Vergleich in Bezug auf diastolischen Blutdruck und Herzfrequenz Änderungen, die bezogen auf die Gewichtsgruppen jedoch alle statistisch nicht signifikant waren ( $p$  jeweils  $> 0.05$ ).

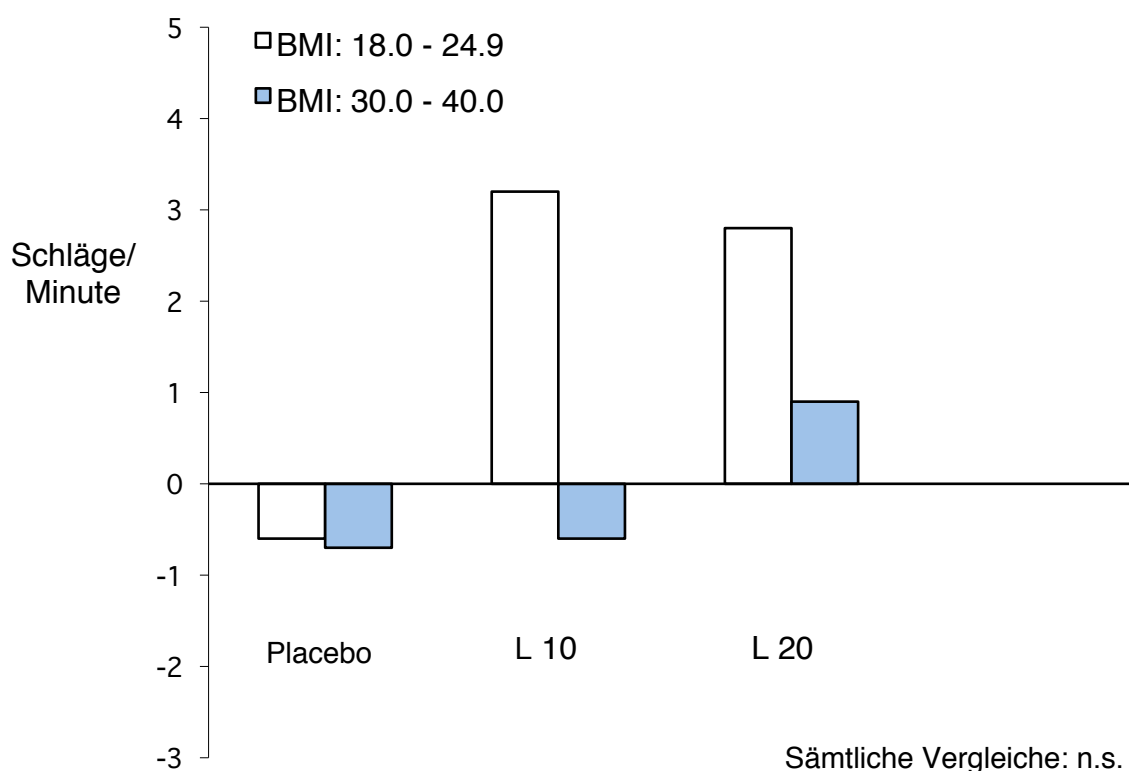
Abb. 3.2.: Änderung des diastolischen Blutdrucks in Bezug auf BMI Klassen - 28. Behandlungstag vs. Baseline: Placebo, Lercanidipin 10 mg und 20mg



Sowohl bei normgewichtigen als auch adipösen Hypertonikern wurde in allen drei Studienarmen ein Abfall des diastolischen Blutdrucks festgestellt, der nur innerhalb jedoch nicht zwischen den Behandlungsarmen signifikant war. In der normgewichtigen Gewichtsgruppe lag der Blutdruckabfall unter Placebo bei 2.9 mmHg (93.8 vs. 90.9) und unter 10 sowie 20 mg Lercanidipin bei jeweils 7.9 (95.2 vs. 87.3) und 9.4 mmHg (94.4 vs. 85.0). Bei adipösen Patienten wurde tendenziell ein geringerer Abfall des diastolischen Blutdrucks beobachtet, mit Ausnahme des Placeboarms; 4.1 mmHg (94.6

vs. 90.5), wobei die Differenz zwischen normgewichtigen und adipösen Patienten unter der niedrigeren Lercanidipindosierung ausgeprägter ist. So sank der diastolische Blutdruck unter Lercanidipin 10 mg um 4.8 mmHg (93.1 vs. 88.3) und unter Lercanidipin 20 mg um 8 mmHg (94.4 vs. 86.4) - Diff. Norm/Adip: 3.1 mmHg unter L10 vs. 1.4 mmHg unter L20.

Abb. 3.3.: Änderung der Herzfrequenz in Bezug auf BMI Klassen - 28. Behandlungstag vs. Baseline: Placebo, Lercanidipin 10 mg und 20 mg

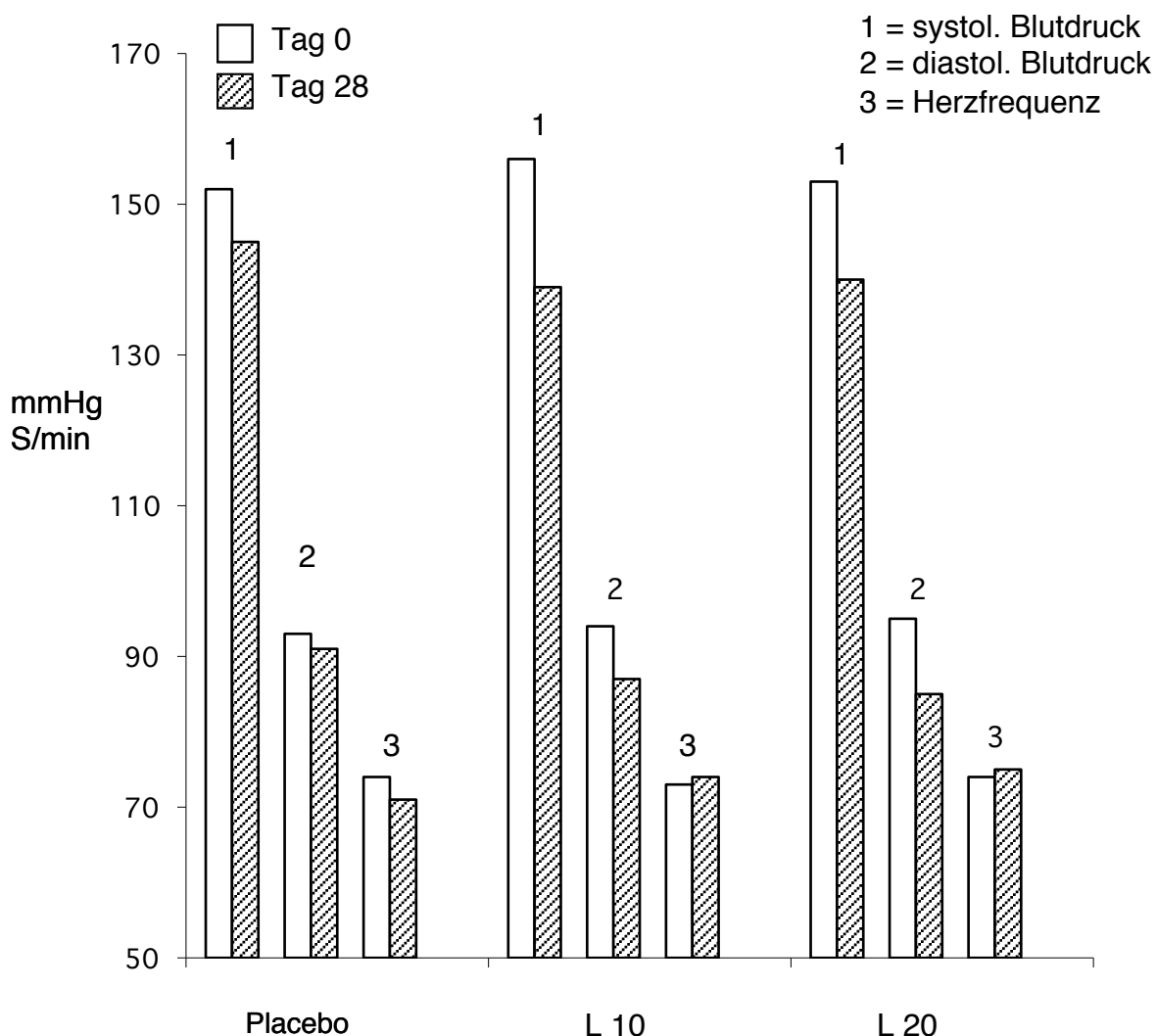


Die Analyse der Herzfrequenzrate am 28. Behandlungstag zeigt tendenzielle Unterschiede zwischen der normgewichtigen und der adipösen Gewichtsgruppe unter Lercanidipin, wobei weder innerhalb noch zwischen den BMI Klassen signifikante Unterschiede bestanden ( $p$  jeweils  $\leq 0.05$ ). Im Vergleich zu adipösen Patienten wurde bei den normgewichtigen Hypertonikern ein weitaus deutlicherer, wenn auch insgesamt statistisch nicht relevanter Anstieg der Herzfrequenz sowohl unter Lercanidipin 10 mg mit 3.2 S/min (75.1 vs. 78.3) als auch unter Lercanidipin 20 mg mit 2.8 S/min (71.3 vs. 74.1) festgestellt. Bei der adipösen Gewichtsgruppe betrug der Anstieg der Herzfrequenz unter Lercanidipin 20 mg dagegen nur 0.9 S/min (76.0 vs. 76.9), unter

Lercanidipin 10 mg kam es mit  $-0.6$  S/min (75.6 vs. 75.0) sogar zur einer minimalen Senkung der Herzfrequenz. Unter Placebo verhielten sich die beiden Gewichtsklassen dagegen ähnlich, ein geringfügiger Abfall war in beiden Gewichtsklassen feststellbar:  $-0.6$  S/min (71.8 vs. 71.2) bei den Normgewichtigen,  $-0.7$  (74.8 vs. 74.1) bei den Adipösen.

Abb. 3.4.: Zusammenfassende Übersicht des Gesamtkollektivs; Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenzrate – 28.

Behandlungstag vs. Basline: Placebo, Lercanidipin 10 mg und 20 mg



Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach vierwöchiger Behandlungsdauer ein signifikanter Unterschied zwischen Lercanidipin 20 mg und Placebo hinsichtlich der systolischen Blutdrucksenkung bestand ( $p = 0.0032$ ), wohingegen 10 mg Lercanidipin aufgrund der hohen Variabilität innerhalb der L10 Behandlungsgruppe sich nicht signifikant von Placebo unterschied. Die absoluten systolischen Blutdruckdifferenzen waren zwischen L10 und L20 nicht signifikant unterschiedlich. Die Analyse der drei verschiedenen Studienarme nach vierwöchiger Behandlung im T-test ergab statistisch signifikante Senkungen für jede einzelne Behandlungsgruppe.

Sowohl unter 10 als auch 20 mg Lercanidipin kam es zu einer signifikanten Senkung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu Placebo, wobei es in der Lercanidipin 10 und 20 mg Behandlungsgruppe zu einem minimalen, statistisch jedoch nicht signifikanten Anstieg der Herzfrequenzrate kam.

Der systol. Blutdruckunterschied am 28. Behandlungstag war bei den beiden Gewichtgruppen in Bezug auf die drei Studienarme nicht signifikant unterschiedlich. Auch zeigten sich bei den adipösen unter 10mg Lercanidipin keinerlei Veränderungen der Herzfrequenz. Interessant in diesem Zusammenhang ist jedoch das Ergebnis, dass nur unter 20mg Lercanidipin ein signifikanter Blutdruckabfall versus Placebo verifiziert wurde. Im Hinblick auf den diastolischen Blutdruck und die Herzfrequenz ergab der BMI-Gruppen-Vergleich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p$  jeweils  $> 0.05$ ). Die Drucksenkung war sowohl unter 10 und 20 mg bei adipösen Patienten tendenziell geringer im Vergleich zu den Normgewichtigen, wobei bei adipösen Patienten die 20 mg Dosierung relativ wirkungsvoller im Vergleich zur 10 mg Dosierung war.

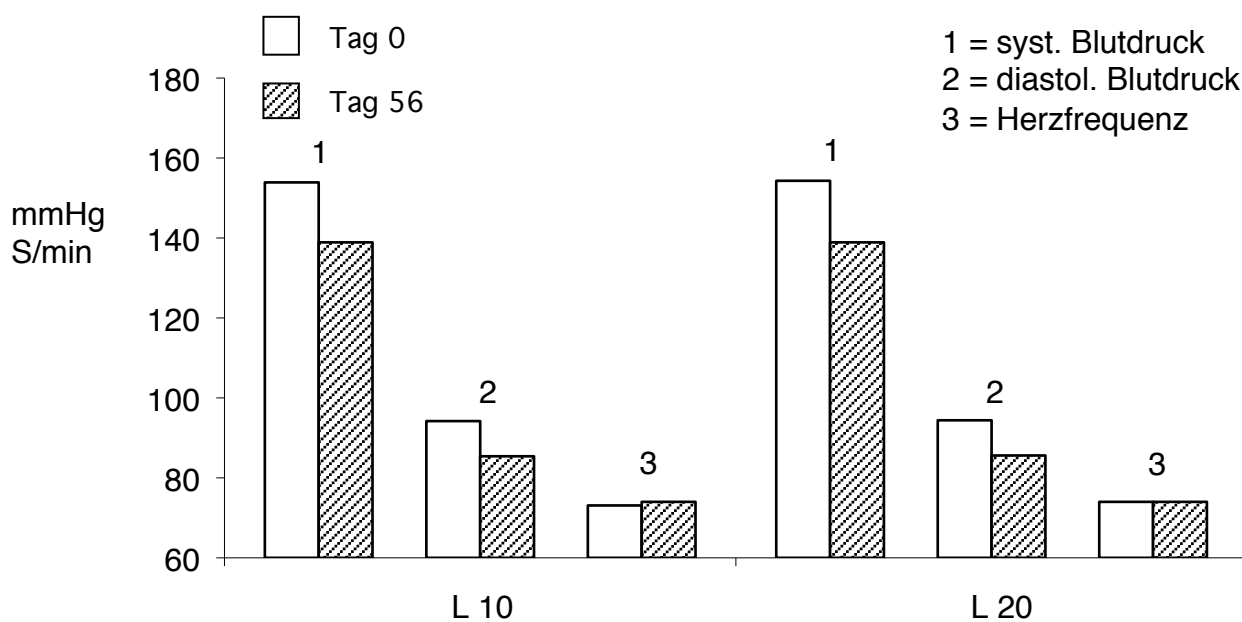
### 3.4.3. Ergebnisse nach acht- und zwölfwöchiger Behandlung (Tag 58 und Tag 84)

Nach 4 Wochen wurde die Placebogabe (Gruppe A) beendet und im weiteren 10 mg Lercanidipin verblindet verabreicht.

Nach 8 Wochen kamen in die Auswertung der L-10 Gruppe alle der ursprünglichen Gruppe A Patienten sowie die responder aus der ursprünglichen Gruppe B (RRsyst  $\geq 20$  oder absolut  $\leq 140$  mmHg). Bei non-repondern (RRsyst  $< 20$  oder absolut  $> 140$  mmHg) wurde die Dosis nach der 8. Woche auf Lercanidipin 20 mg angehoben (siehe Abb. 2.1; Seite 32).

In die Auswertung der Lercanidipin 20 mg Gruppe kamen nach 8 Wochen alle der ursprünglichen Gruppe C Patienten und nach 12 Wochen alle responder der ursprünglichen Gruppe C, zuzüglich der Gruppe B Patienten deren Dosis ab der 8. Woche (Tag 56) auf Lercanidipin 20 mg angehoben wurde.

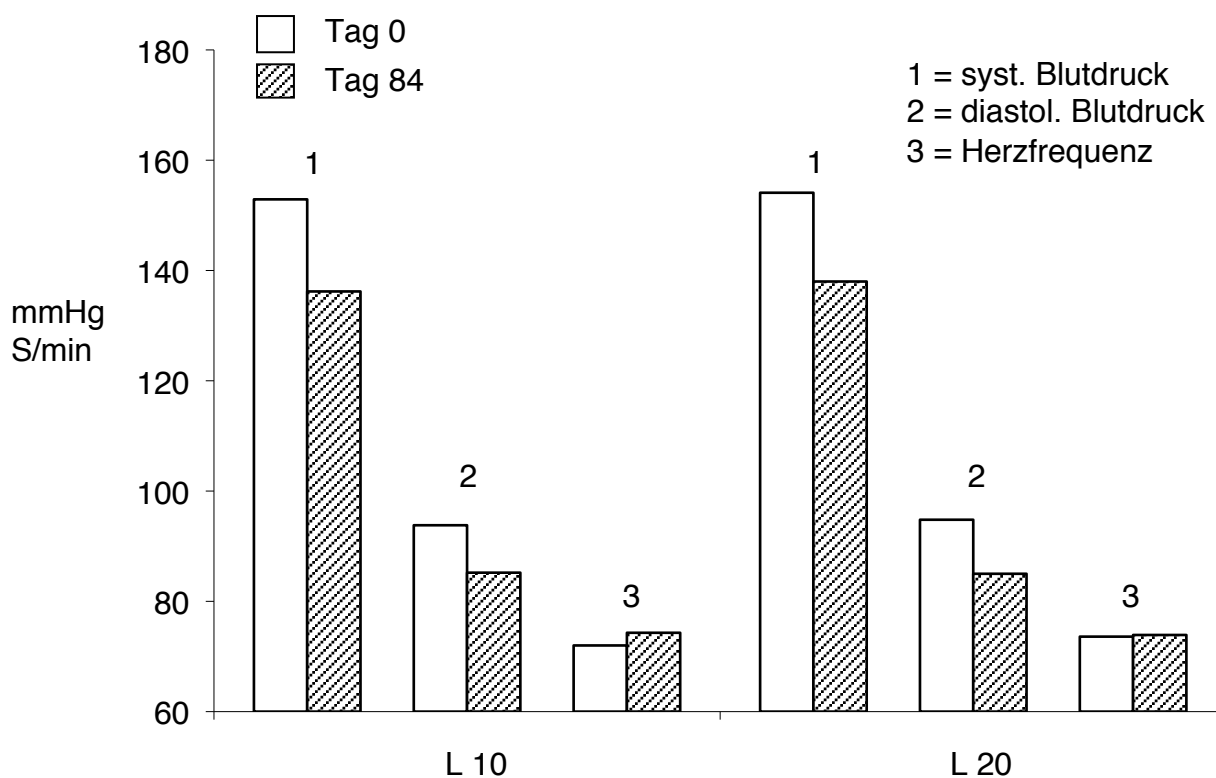
Abb. 3.5.: Zusammenfassende Übersicht des Gesamtkollektivs; Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenzrate – 56. Behandlungstag vs. Baseline: Lercanidipin 10 mg vs. 20 mg



L 10 vs. L20:  
Systol./ diastol. Blutdruck und Herzfrequenz: n.s.

Die Ergebnisse zeigen, dass nach achtwöchiger Behandlung keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Lercanidipin 10 mg und dem Lercanidipin 20 mg Studienarm bestehen, weder im Hinblick auf den systolischen und diastolischen Blutdruck, noch auf die Herzfrequenzrate ( $p$  jeweils  $> 0.05$ ). Im Mittel betrug die Blutdrucksenkung unter der 10 mg Lercanidipindosis 15/8.8 mmHg vs. 15.4/8.8 mmHg unter 20 mg Lercanidipin. Dem dürfte jedoch eine methodisch bedingte „bias“ zugrunde liegen, angesichts der Tatsache, dass von der Gruppe B nur die responder auf 10 mg Lercanidipin berücksichtigt wurden. Wahrscheinlich kann insgesamt von einer stärkeren Blutdrucksenkung der 20 mg Dosis ausgegangen werden, allerdings mit einer großen Varianz in der Ansprechrate.

Abb. 3.6.: Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenzrate – Tag 84 vs. Baseline: Lercanidipin 10 mg vs. 20 mg

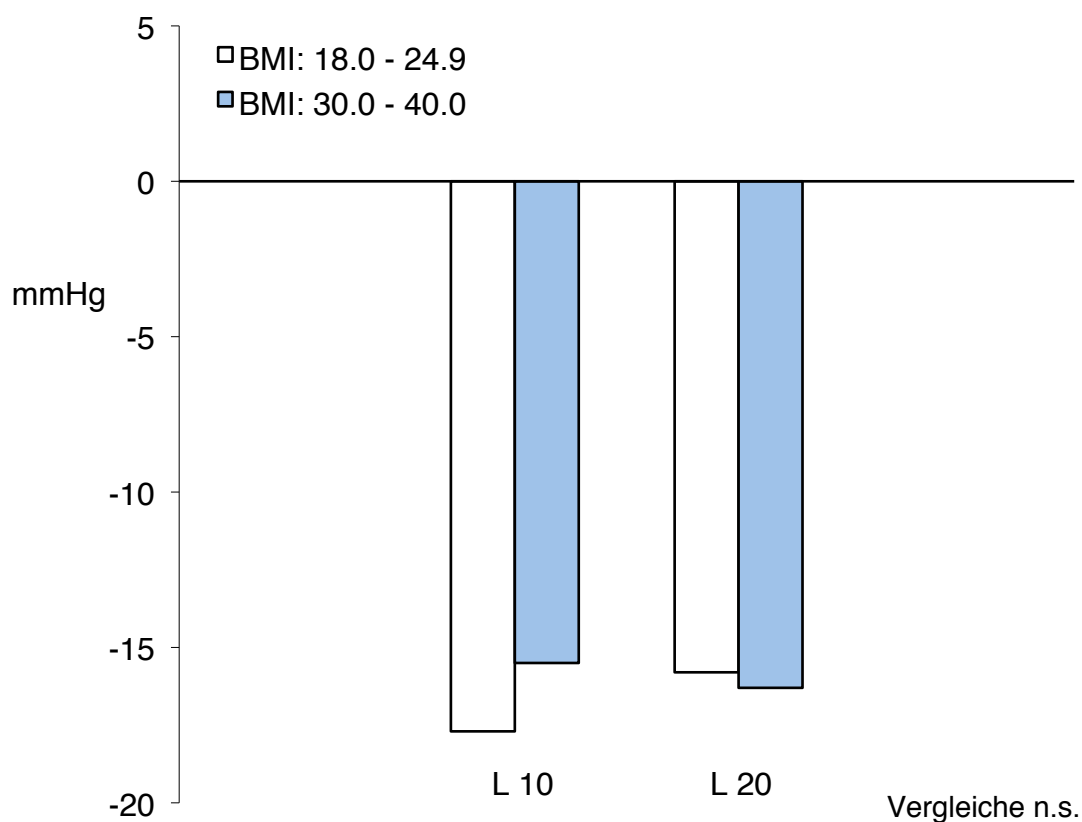


L10 vs. L20:  
Systol./diastol. Blutdruck und Herzfrequenz: n.s.

Im Gesamtvergleich der Monotherapiegruppen nach 12 Wochen betrug die Blutdrucksenkung aller Patienten unter 10 mg Lercanidipin im Mittel 16.7/8.6 vs. 16.1/9.8 mmHg bei den Patienten, die am Schluss 20 mg Lercanidipin erhielten. Aufgrund der methodischen Bias (auf 10 mg blieben nur die responder, wogegen die Patienten auf 20 mg sich aus respondern plus 10 mg non-respondern zusammensetzen mit dementsprechend höherer Standardabweichung) ist keine antihypertensive Überlegenheit der höheren Lercanidipindosis zu erkennen. Obwohl hier nicht explizit geprüft, scheint die Dosisverdopplung bei den 10 mg Lercanidipin non-responder Patienten in der Monotherapie nicht effektiv zu sein.

Nach 12 wöchiger Behandlung kommt es weder unter 10 noch 20 mg Lercanidipin zu einer relevanten Herzfrequenzsteigerung (im Median beide Gruppen + 0.5 S/min).

Abb. 3.7.: Systolischer Blutdruck in Bezug auf BMI Klassen – Tag 84 vs. Baseline:  
Lercanidipin 10 mg und 20 mg

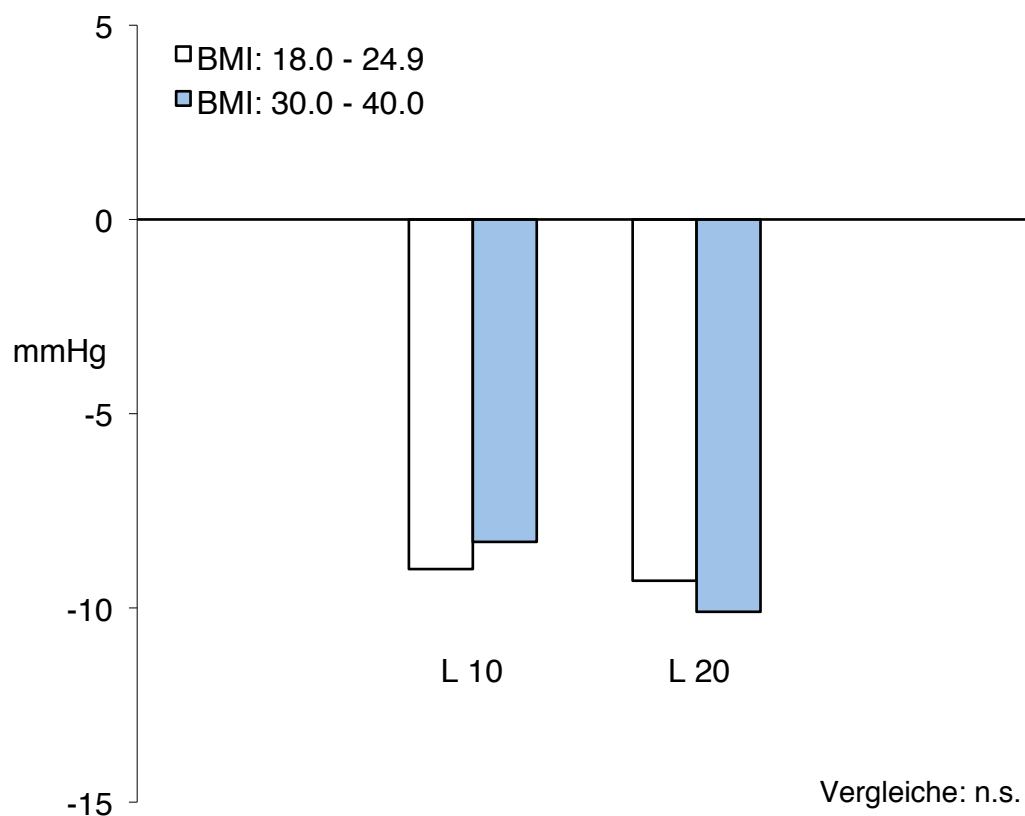


Normgewichtige Patienten wiesen unter Lercanidipin 10 mg und Lercanidipin 20 mg systolische Blutdruckabfälle im Mittel von jeweils 17.7 und 15.8 auf. Die



korrespondierenden Werte bei adipösen Hypertonikern betragen 15.5 und 16.3 mmHg. Auffallend ist, dass normgewichtige Hypertoniker unter der niedrigeren Dosierung stärkere Blutdruckabfälle aufweisen, ein widersprüchliches Ergebnis, was mit der beschriebenen methodischen Problematik und den jetzt kleineren Untersuchungszahlen zusammenhängen dürfte. Insgesamt ergab der BMI-Gruppen-Vergleich im Hinblick auf die systolischen Blutdruckabfälle der einzelnen Prüfsubstanzen nach 12wöchiger Behandlungsdauer keine statistisch signifikanten Unterschiede.

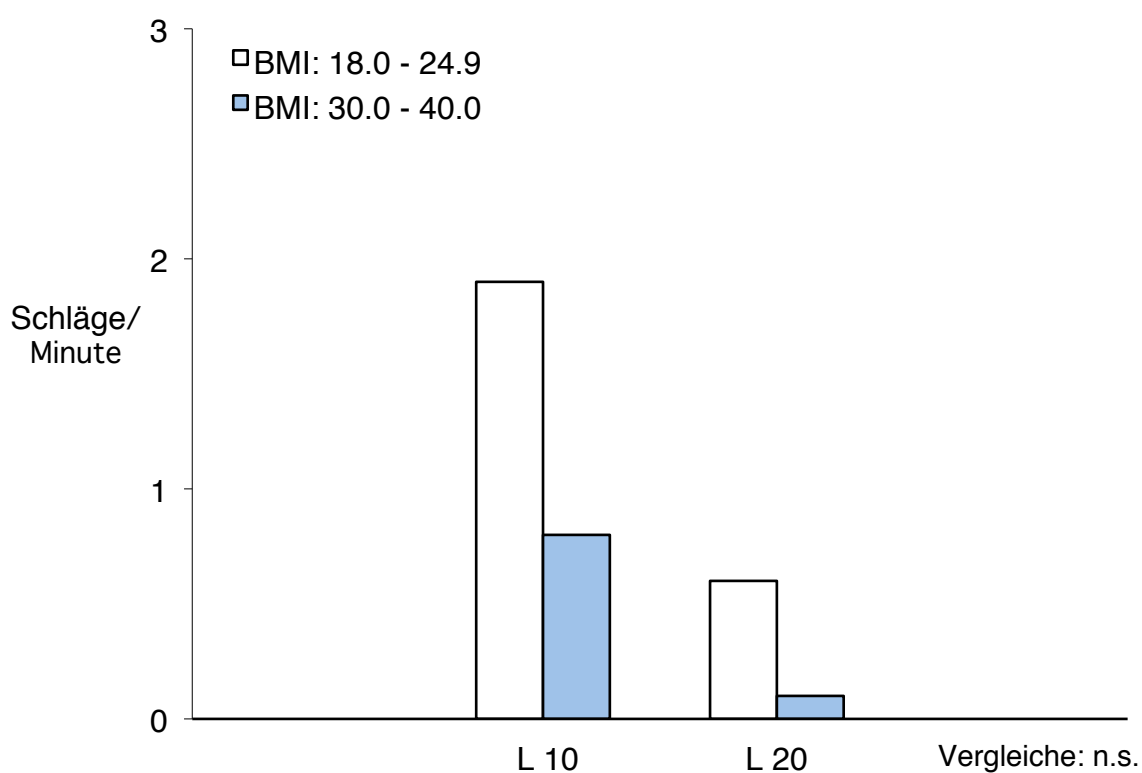
Abb. 3.8.: Diastolischer Blutdruck in Bezug auf BMI Klassen – Tag 84 vs. Baseline:  
Lercanidipin 10 mg und 20 mg



In der normgewichtigen Gruppe kam es unter Lercanidipin 10 und 20 mg zu diastolische Blutdruckabfälle von jeweils 9 und 9.3 mmHg. Bei adipösen Patienten lagen die korrespondierenden Werte unter Lercanidipin 10 und 20 mg bei jeweils 8,3 und 10.1 mmHg. Die Analyse der Messwerte für den diastolischen Blutdruck ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen normgewichtigen und adipösen

Patienten. Betrachtet man den systolischen und diastolischen Blutdruck unter Berücksichtigung der methodischen Bias zusammen ergibt sich zumindest im Trend das Ergebnis, dass die Lercanidipinverdopplung bei normgewichtigen Patienten mit keinem Zusatznutzen verbunden ist, wohingegen adipöse Hypertoniker von der 20 mg Dosis profitieren.

Abb. 3.9.: Herzfrequenz in Bezug auf BMI Klassen – Tag 84 vs. Baseline: Lercanidipin 10 mg und 20 mg



Die Analyse der Herzfrequenz am 84. Behandlungstag zeigt tendenzielle Unterschiede zwischen der normgewichtigen und der adipösen Gewichtsgruppe unter Lercanidipin. Im Vergleich zu adipösen Patienten wurde bei den normgewichtigen Hypertonikern ein deutlicherer, wenn auch insgesamt minimaler statistisch nicht relevanter, Anstieg der Herzfrequenz sowohl unter Lercanidipin 10 mg mit 1.9 S/min als auch unter Lercanidipin 20 mg mit 0.6 S/min festgestellt. Bei der adipösen Gewichtsgruppe betrug der Anstieg der Herzfrequenz unter Lercanidipin 10 und 20 mg, jeweils 0.8 und 0.1 S/min. Der BMI-Gruppen-Vergleich ergab auch im Hinblick auf die

Herzfrequenz nach 12wöchiger Behandlungsdauer keine statistisch signifikanten Unterschiede.

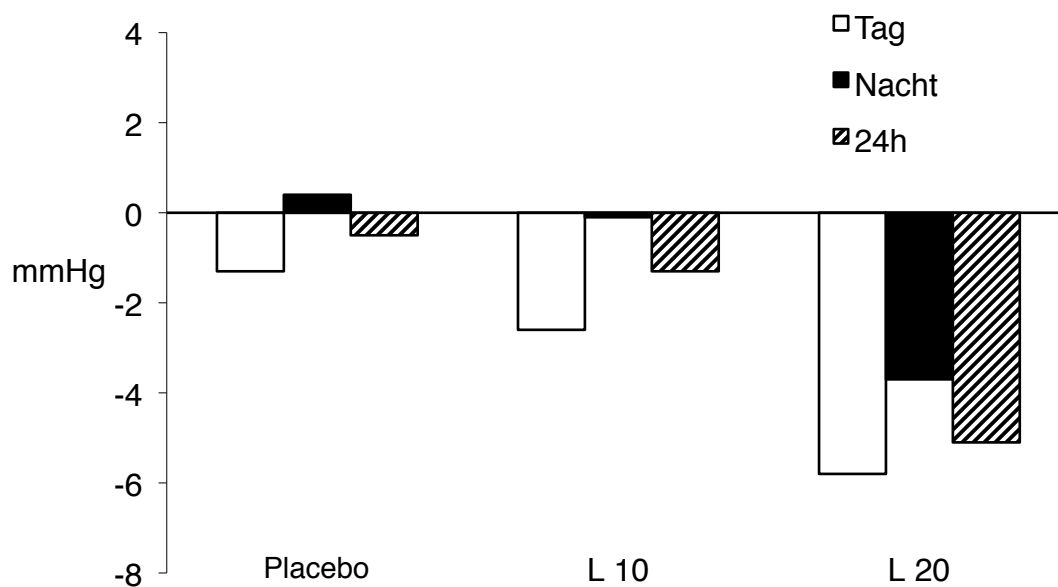
#### 3.4.4. 24 Stunden ambulantes Blutdruckmonitoring (ABDM)

Zur Objektivierung der Office-Blutdruckmessungen sah das Protokoll vor, dass eine 24stündige ambulante Blutdruckmessung am Ende des 3. 4. und 6. Besuchstermins nach Einnahme der Prüfsubstanz zu erfolgen hatte. Am Tage (von 7 Uhr morgens bis abends 22 Uhr) erfolgten die Messungen alle 15 Minuten, in der Nacht (von 22 Uhr bis 7 Uhr morgens) alle 30 Minuten.

Die Ergebnisse der ambulanten Blutdruckmessungen wurden nur unter den folgenden Bedingungen in die Studienanalyse/-auswertung aufgenommen:

- 45 Messungen mussten über einen Zeitraum von 24 Stunden erfolgen, um den individuellen 24stündigen Blutdruckmittelwert zu ermitteln.
- 40 Messungen mussten während des Tageszeitraumes erfolgen, um den individuellen tageszeitlichen Blutdruckmittelwert zu ermitteln.
- 9 Messungen mussten während der Nachtzeit erfolgen, um den individuellen nachtzeitlichen Blutdruckmittelwert zu ermitteln.

Abb. 3.10.: Änderung des systolischen Blutdrucks im ABDM – Tag 28 vs. Baseline:  
Durchschnittswerte der Tag, Nacht und 24 h Messungen für Placebo, Lercanidipin 10  
mg und 20 mg



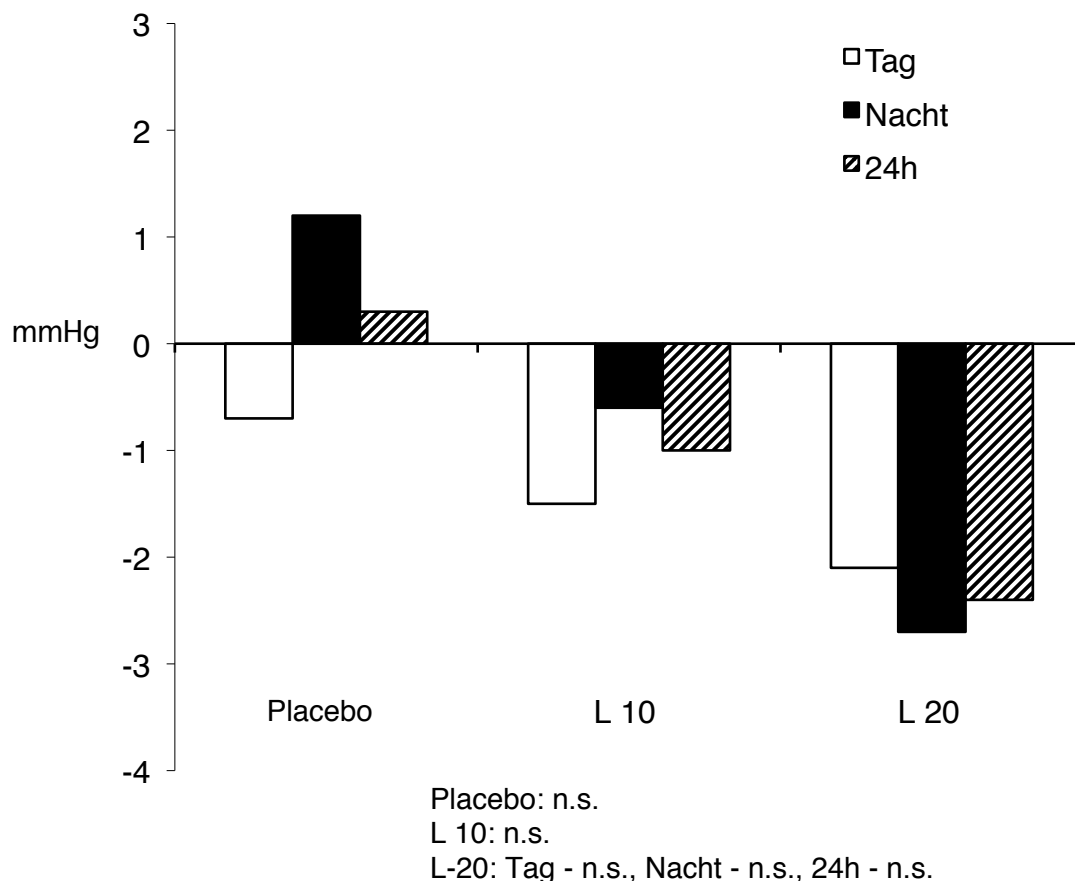
Placebo: n.s.

L10: n.s.

L-20: Tag - p 0.0062, Nacht - n.s., 24h - p 0.049

Bei der Auswertung der systolischen Tag/Nacht – und 24h ABDM Durchschnittswerte fiel auf, dass nach 4 Behandlungswochen (Tag 28) lediglich in der Lercanidipin 20 mg Gruppe ein signifikanter Abfall des systolischen Blutdrucks nachweisbar war (Tag - p = 0.0062, 24h - p = 0.049). Die Behandlung mit Placebo führte zu geringfügigen jedoch nicht relevanten Änderungen des systolischen Blutdrucks -1.3 (Tag), 0.4 (Nacht), -0.5 mmHg (24h). Die größten durchschnittlichen Abfälle mit jeweils -2.6 (L10) und -5.8 mmHg (L20) wurden im Rahmen der Tagesmessungen festgestellt.

Abb. 3.11. : Änderung des diastolischen Blutdrucks im ABDM – Tag 28 vs. Baseline: Durchschnittswerte der Tag, Nacht und 24 h Messungen für Placebo, Lercanidipin 10 mg und 20 mg

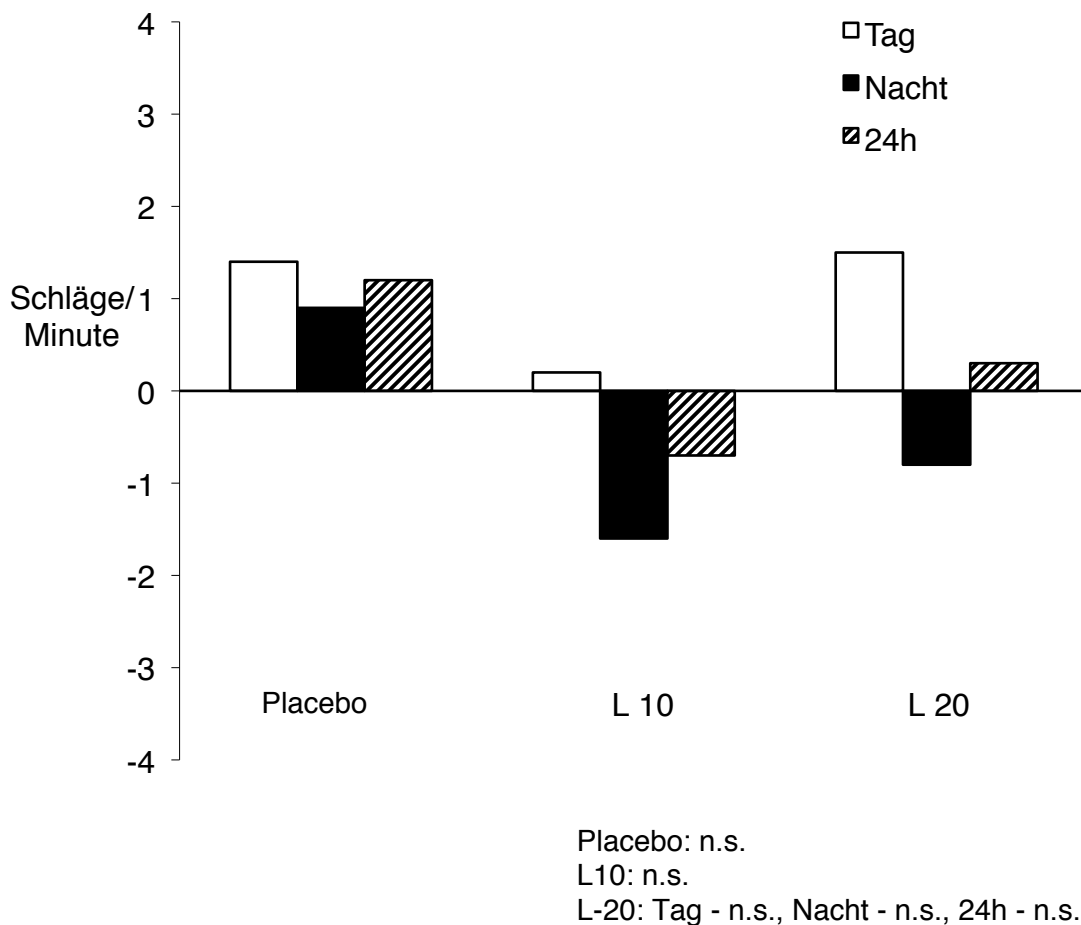


Es kam nur zu minimalen Änderungen des diastolischen Blutdrucks im Rahmen der Tag, Nacht und 24h Messungen in der Lercanidipin 10 und 20 mg Gruppe, wobei tendenziell die größeren diastolischen Abfälle in der Lercanidipin 20 mg feststellbar sind: -1,5 (Tag), -0.6 (Nacht) und -1 mmHg (24h) unter Lercanidipin 10 mg vs. -2.1 (Tag), -2.7 (Nacht) und -2.4 (24h) unter Lercanidipin 20 mg. Auch unter Placebo änderten sich die 3 ABDM-Druckanteile des diastolischen Blutdrucks nicht relevant.

Insgesamt fällt auf, dass die Blutdruckänderungen im Rahmen der 24h-Blutdruckmessungen im Vergleich zu den Office-Werten deutlich geringer ausfallen. Erwähnenswert ist außerdem, dass im ABDM im Gegensatz zu den deutlichen

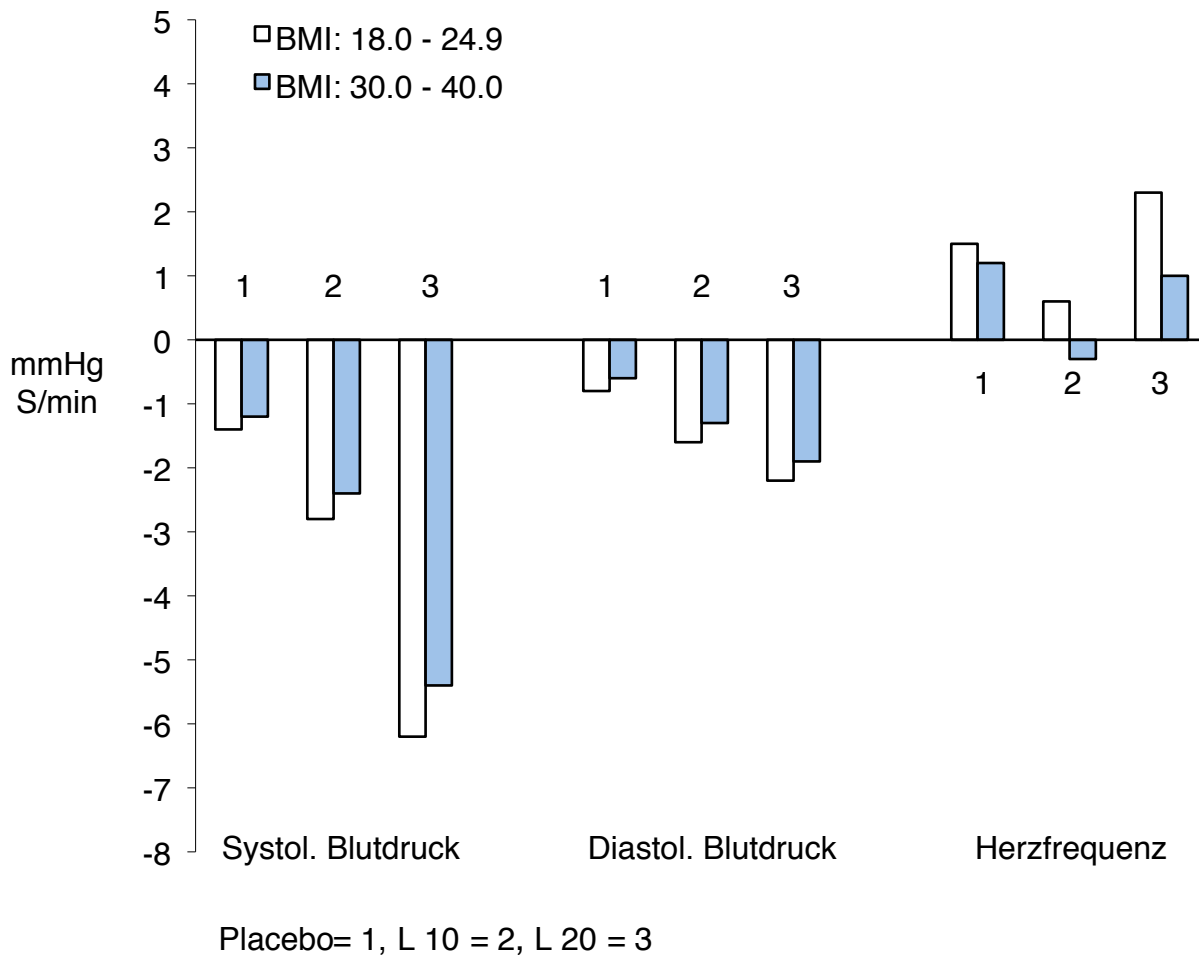
Blutdruckabfällen in der Placebogruppe der Office-Messungen insgesamt kein Placeboeffekt nachweisbar war.

Abb. 3.12.: Änderung der Herzfrequenzrate im ABDM – Tag 28 vs. Baseline:  
Durchschnittswerte der Tag, Nacht und 24 h Messungen für Placebo, Lercanidipin 10 mg und 20 mg



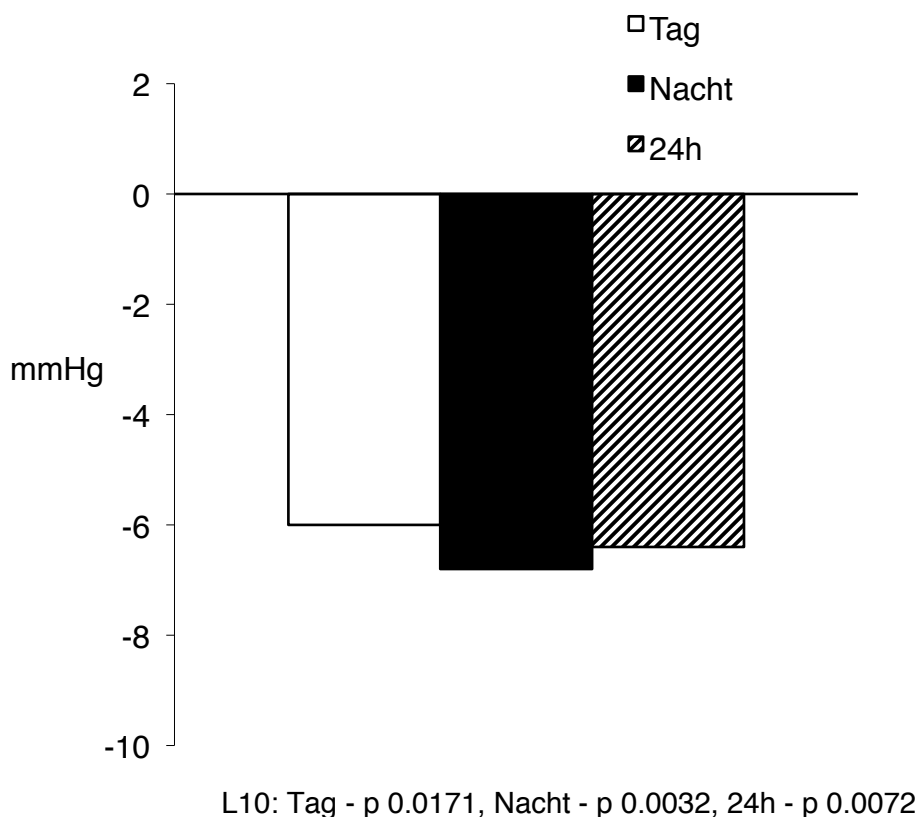
Es wurden keine signifikanten Änderungen der Herzfrequenzrate nach vierwöchiger Behandlungsdauer im Rahmen der ambulanten Messungen (ABDM) beobachtet. Unter Lercandipin 10 mg standen über dem gesamten 24-Stundenverlauf sogar negative Vorzeichen vor den Differenzen (L10: -0.6 S/min).

Abb. 3.13.: Änderung des tageszeitlichen systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz im ABDM in Bezug auf BMI Klassen: Baseline vs. Tag 28 – Placebo, Lercanidipin 10 und 20 mg



Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden BMI Klassen hinsichtlich des tageszeitlichen syst./diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz festgestellt. Mit Ausnahme der Herzfrequenz unter Placebo korrelieren insgesamt die Blutdruckänderungen und Herzfrequenzänderungen im ABDM mit den Office-Werten. Im Vergleich zu den Office-Werten fallen jedoch die ABDM Werte auch im Hinblick auf den BMI-Gruppen-Vergleich deutlich geringer aus. Der Trend in der Blutdruckbeeinflussung ist bei Betrachtung der Abb. 3.13 aber offensichtlich dosisabhängig, d.h. unter der höchsten Dosierung kommt es zu der stärksten Blutdrucksenkung.

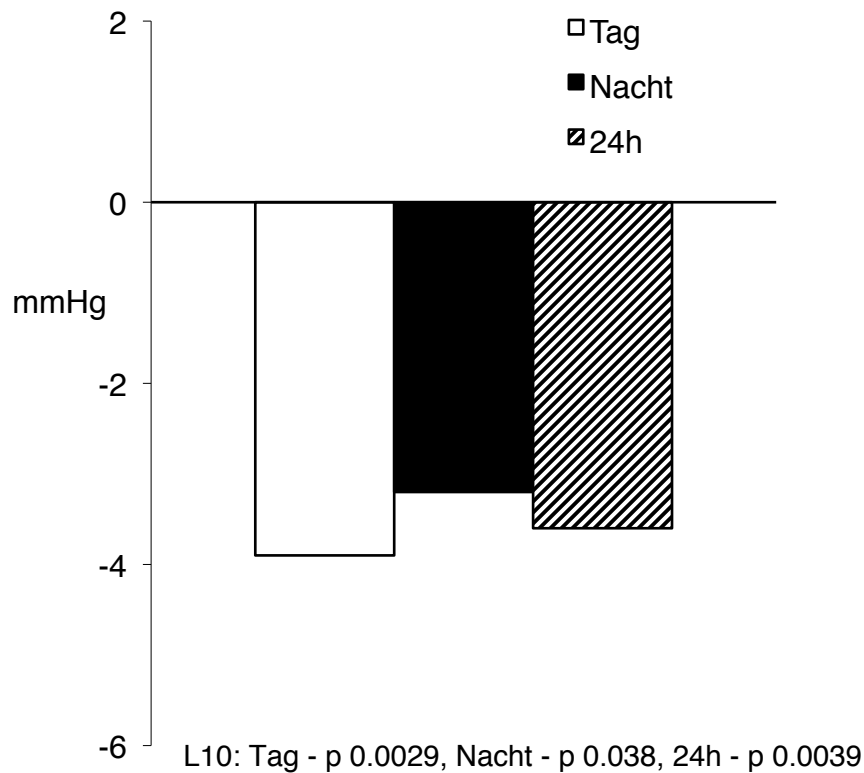
Abb. 3.14.: Änderung des systolischen Blutdrucks im ABDM – Tag 84 vs. Baseline:  
Durchschnittswerte der Tag, Nacht und 24 h Messungen für Lercanidipin 10 mg



Die Anzahl von auswertbaren ABDM's war in der L20 Gruppe leider zu gering, um diese noch einer statistischen Bearbeitung zugänglich zu machen. Daher konnte in dieser Auswertung nur die 10 mg Behandlungsgruppe berücksichtigt werden (n=40). Diese umfasst per definitionem die responder unter L 10 und die Gruppe A (Placebo→10mg Lercanidipin). Dabei betragen die Tages-, Nacht- und 24h Blutdruckabfälle insgesamt systolisch durchschnittlich 6.4 mmHg (Standardabweichung: 14.5). Die genauen Differenzen der L10 Gruppe waren: 6 mmHg tags; 6.8 mmHg nachts und 6.4 mmHg über 24 Stunden, was sämtlich signifikant war.

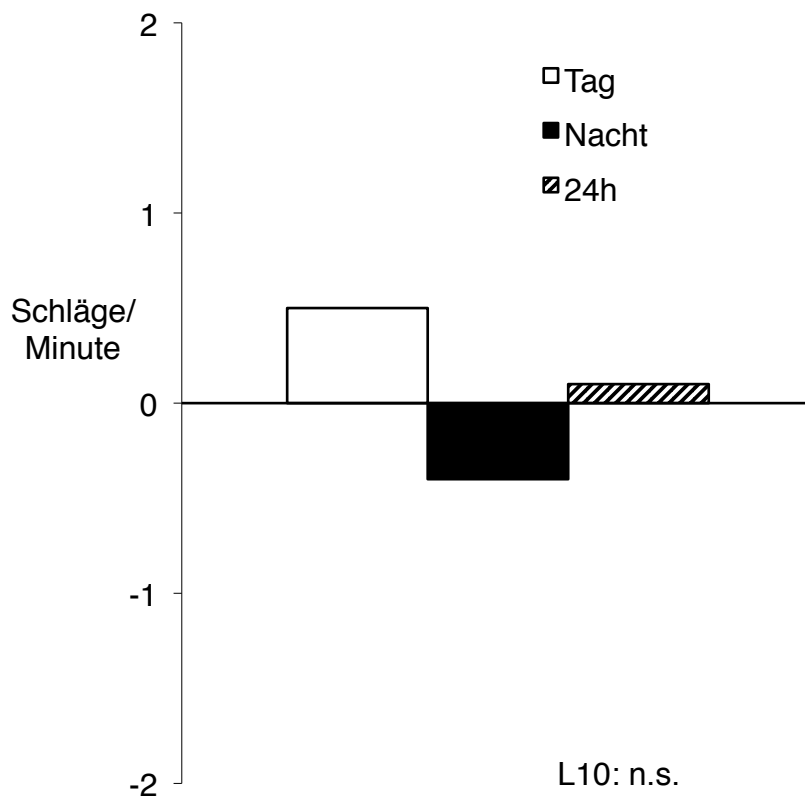


Abb. 3.15.: Änderung des diastolischen Blutdrucks im ABDM – Tag 84 vs. Baseline:  
Durchschnittswerte der Tag, Nacht und 24 h Messungen für Lercanidipin 10 mg



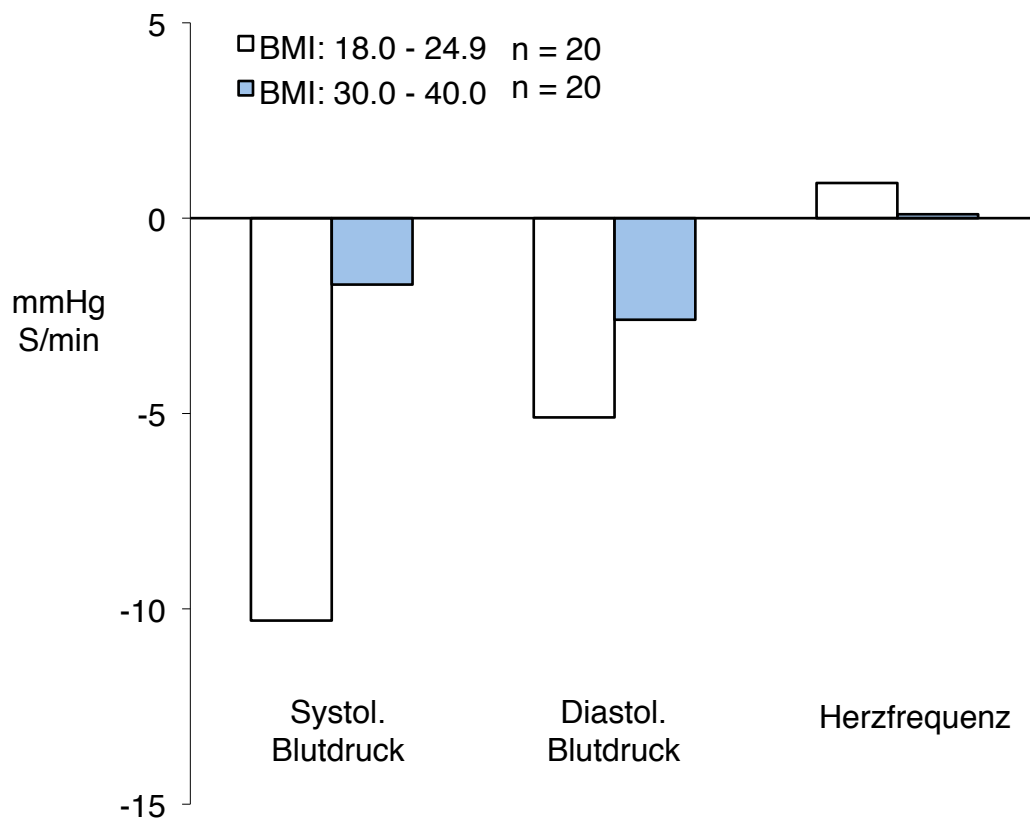
Die Auswertung der diastolischen Tages-/Nacht- und 24 h Durchschnittswerte im ABDM ergab, dass nach zwölfwöchiger Behandlung in der Lercanidipin 10 mg Gruppe, analog zu den systolischen Werten, signifikante Senkungen festzustellen sind (Tag = -3.9 mmHg, Nacht = -3.2 mmHg, 24h = -3.6 mmHg; p jeweils <0.05).

Abb. 3.16.: Änderung der Herzfrequenzrate im ABDM – Tag 84 vs. Baseline:  
Durchschnittswerte der Tag, Nacht und 24 h Messungen für Lercanidipin 10 mg



Es wurden keine statistisch signifikanten Änderungen der Herzfrequenz im Rahmen der ambulanten Messungen (ABDM) nach zwölfwöchiger Behandlungsdauer beobachtet (Tag-, Nacht-, 24h- $p > 0.05$ ). Die Herzfrequenz stieg lediglich tagsüber leicht an (L10: +0.5), wohingegen die Mittelwerte nachts sogar minimal unter den Ausgangswerten lagen.

Abb. 3.17.: Änderung des tageszeitlichen systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz im ABDM in Bezug auf BMI Klassen – Tag 84 vs. Baseline: Lercanidipin 10 mg



Bei visueller Betrachtung würde man konstatieren, dass normgewichtige Patienten deutlich effektiver auf 10 mg Lercanidipin reagieren als adipöse Hypertoniker, was die tageszeitlichen systolischen Werte betrifft. Allerdings wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden BMI Klassen hinsichtlich des tageszeitlichen syst./diastolischen Blutdrucks festgestellt. Dabei sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Anzahl der Patienten bei hoher Variabilität in den Behandlungsgruppen (Standardabweichung systol. und diastol. Blutdruck sowie HF: 15.2, 7.7 und 9.6) wahrscheinlich zu klein war. Bei der zeitlich differenzierten Betrachtung (stündliche Zeitintervalle) fällt auf, dass die Drucksenkung unter 10 mg Lercanidipin hauptsächlich nur innerhalb der ersten 12 Stunden nach Applikation stattfindet. Eine an der Herzfrequenz nachvollziehbare sympathogene Gegenregulation findet nicht statt.

Abb. 3.18.: Darstellung der durchschnittlichen ambulanten Blutdruckwerte (systolisch und diastolisch) im stündlichen Intervall unter Behandlung mit Lercanidipin 10 mg - Baseline vs. Tag 86.

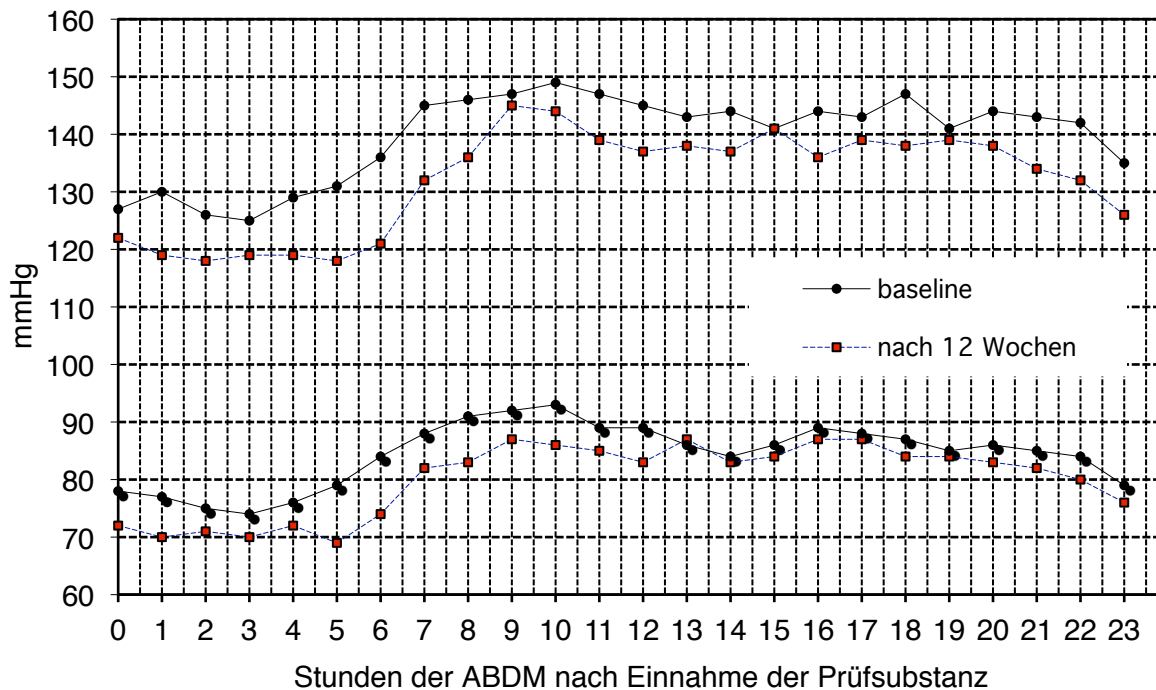
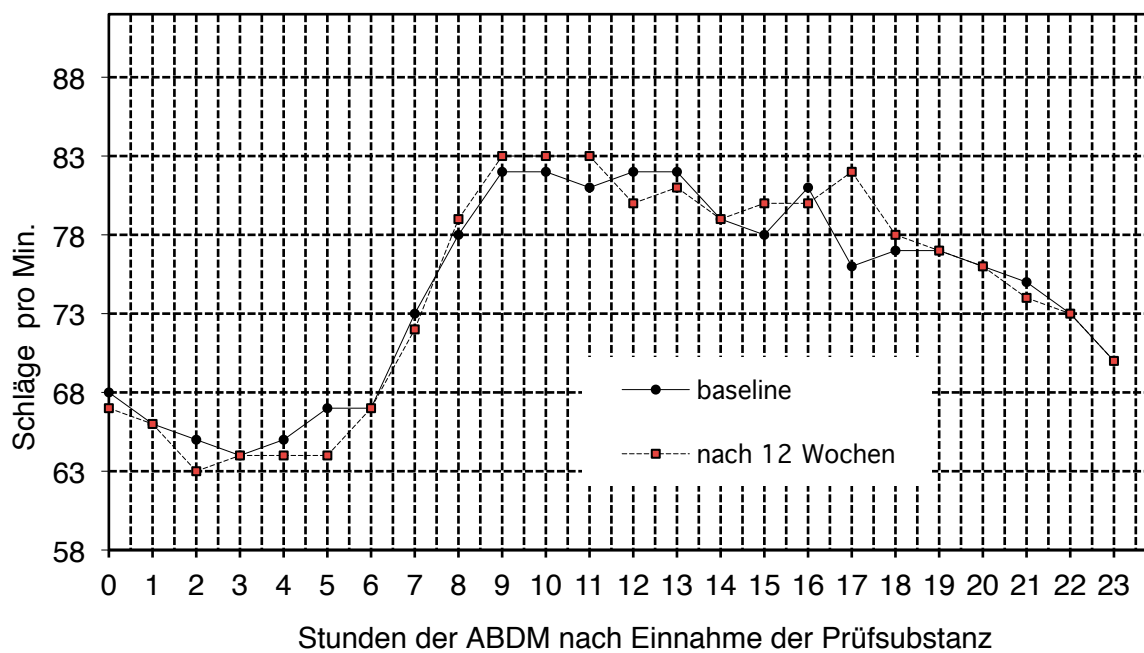


Abb. 3.19.: Darstellung der durchschnittlichen Herzfrequenzrate im stündlichen Intervall unter Behandlung mit Lercanidipin 10 mg - Baseline vs. Tag 86.



### 3.4.5. Blutdrucknormalisierungen

Der Blutdruck wurde definitionsgemäß als normalisiert gewertet, wenn der systolische Blutdruck unter  $< 140$  mmHg und der diastolische unter  $< 90$  mmHg sank. Der Prozentsatz der Patienten mit normalisierten Blutdruckwerten wurde jeweils nach 4, 8 und 12wöchiger Therapie analysiert. Nach 4wöchiger Behandlung lagen die Normalisierungsraten der ITT Population bei 32.2% (Placebo), 43.1% (L10) und 46.9% (L20), nach 8wöchiger Behandlung bei 60.9% (L10) und 63.5% (L20 mg) und nach 12wöchiger Behandlung bei jeweils 60%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Normalisierungsraten nur nach einmonatiger Behandlungszeit exakt der Definition entsprechen. Die 8 und 12 Wochendaten der Gruppe B (Lercanidipin 10 mg) sind zu hoch berechnet, da aufgrund des Studiendesigns in Gruppe B nur die „responder“ berücksichtigt wurden bzw. die non-responder in die Gruppe C (Lercanidipin 20 mg) aufrückten.

Abb. 3.20.: Normalisierungsraten von normgewichtigen und adipösen Hypertonikern nach 4., 8. und 12wöchiger Behandlung in %: Lercanidipin 10 mg

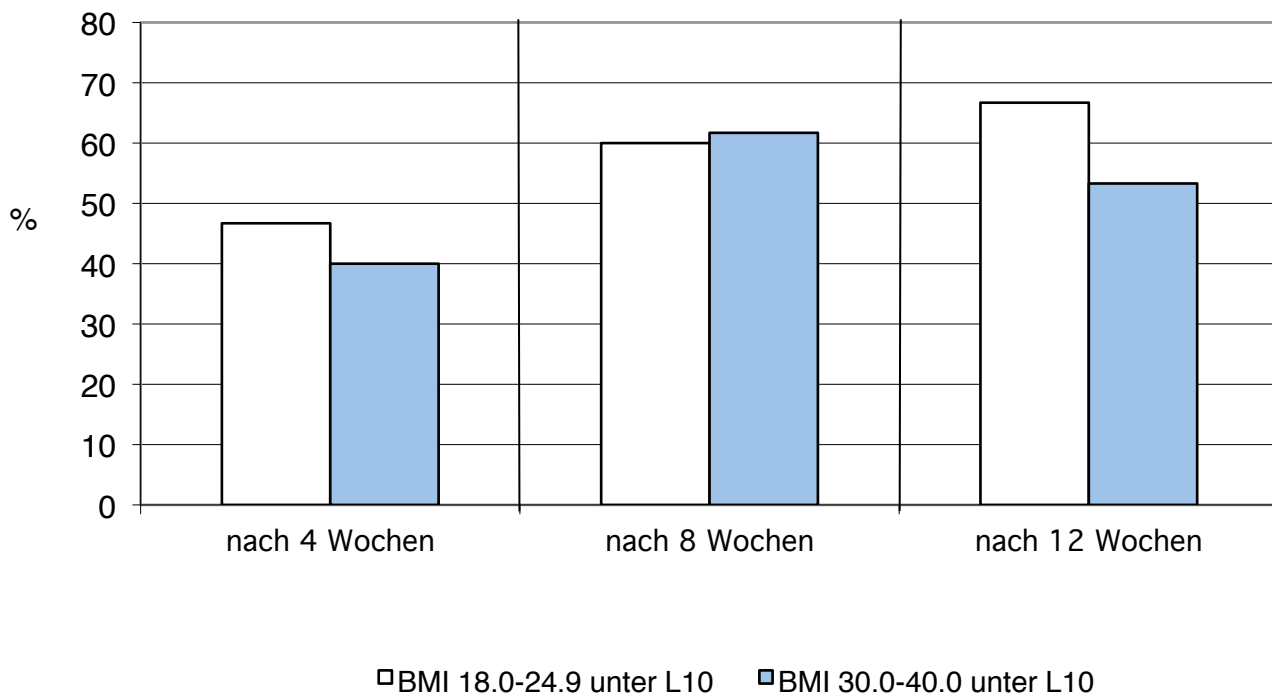
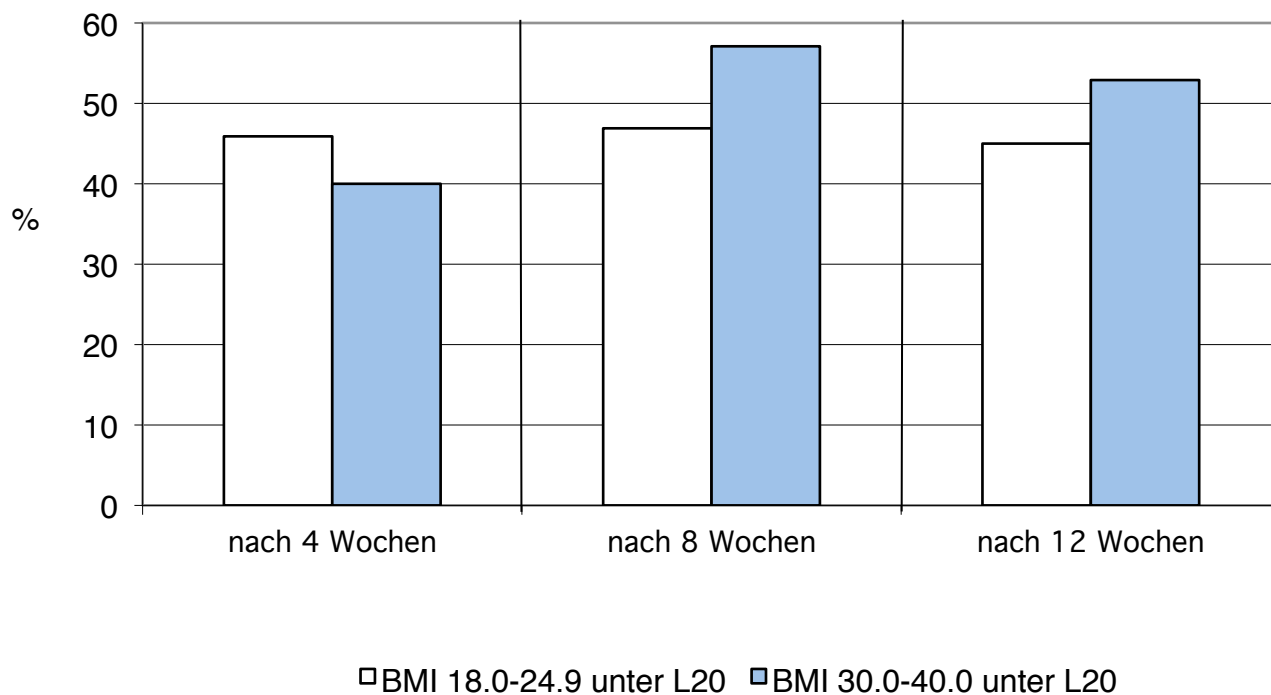


Abb. 3.21.: Normalisierungsraten von normgewichtigen und adipösen Hypertonikern nach 4., 8. und 12wöchiger Behandlung in %: Lercanidipin 20 mg



Auffallend ist, dass normgewichtige Patienten primär effektiver als adipöse Patienten auf Lercanidipin mit einer Blutdrucknormalisierung reagieren. Im weiteren Studienverlauf reagierten adipöse Patienten tendenziell besser auf die 20 mg Dosis als normgewichtige Hypertoniker.

### 3.4.6. Änderung der Lipidparameter vom Ausgangswert

Ein weiterer sekundärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung der Lipidparameter (Cholesterol, HDL und LDL) - Basiswert vs. nach 12wöchiger Behandlung.

Tab. 3.13.: Lipidparameter – Basiswert vs. Tag 84, Lercanidipin 10 mg vs. 20 mg

Parameter	Besuchstage	L 10 mg N = 58		L 20 mg N = 57	
		Mittelw.	Stand. Abw.	Mittelw.	Stand. Abw.
Cholesterol	Tag 0	210.7	35.0	215.2	38.8
	Tag 84	210.3	39.9	221.3	38.0
Triglyzeride	Tag 0	155.4	118.0	177.4	99.1
	Tag 84	166.5	123.9	175.2	130.9
HDL	Tag 0	57.7	16.9	59.2	18.8
	Tag 84	58.1	16.9	61.7	19.6
LDL	Tag 0	131.8	32.0	132.6	37.7
	Tag 84	129.9	34.4	137.9	31.9

Die Ergebnisse zeigen keinerlei statistisch signifikante Änderung des Lipidprofils nach 12wöchiger Behandlung mit Lercanidipin 10 mg oder 20 mg ( $p \leq 0.05$ ). Lercanidipin kann daher in Bezug auf die Lipid-/ Cholesterinfraktion als stoffwechselneutral eingestuft werden.

### 3.4.7. Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Gesamtanzahl der unerwünschten Ereignisse lag bei 96, wobei 38 auf die Lercanidipin 20 mg Gruppe fielen, 36 auf die Lercanidipin 10 mg Gruppe und 22 auf die Placebogruppe. Prozentual verteilen sie sich auf die Gruppen Placebo, Lercanidipin 10 und 20 mg mit jeweils 22, 30.3 und 34.4%, wobei die kürzere Behandlungsdauer der Placebogruppe (Woche 1-4) zu berücksichtigen ist. 4 Patienten in der Lercanidipin 20 mg Gruppe (6.3%) mussten die Studie infolge des Auftretens wenigstens eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig abbrechen, in der Lercanidipin 10 mg Gruppe war dies bei 5 Patienten (7.6%) der Fall, in der Placebogruppe führte wenigstens ein unerwünschtes Ereignis bei 2 Patienten (3.4%) zu einem vorzeitigen Abbruch der

Studie (Tab. 3.14). Sowohl bei der Anzahl der UE als auch der von UE betroffenen Patienten schnitten im Vergleich zu Placebo die Lercanidipinkollektive bei deutlich längerer Behandlungsdauer nur geringfügig schlechter ab. Die prozentualen Unterschiede zu Placebo werden erst relevant, wenn man die nach Einschätzung der Untersucher Medikamenten-induzierten UE's betrachtet. Die höheren UE-Zahlen unter dem Kalziumantagonist Lercanidipin beruhen vornehmlich auf allgemein bekannten Kalziumantagonisten assoziierten Nebenwirkungen, wie Ödemen (3 = 4.7%), Palpitationen, Unruhe, Hitzewallungen (Flush). Die Gruppen mit 10 mg und 20 mg unterschieden sich dabei jedoch nicht relevant voneinander (Tab. 3.15).

Tab. 3.14.: Verteilung unerwünschter Ereignisse auf die drei verschiedenen Studienarme – Placebo, L10, L20

		Placebo (N = 59)	L10 (N = 66)	L20 (N = 64)	Total (N = 189)
Patient (Pt.)	Anzahl der Pt.'n mit UE	13 (22.0%)	20 (30.3%)	22 (34.4%)	55 (29.1%)
	Anzahl der Pt.'n mit Medikamenten assoziierten UE	1 (1.7%)	6 (9.1%)	9 (14.1%)	16 (8.5%)
	Anzahl der Studienabbrecher infolge UE	2 (3.4%)	5 (7.6%)	4 (6.3%)	11 (5.8%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Anzahl UE	22 (37.2%)	36 (54.5%)	38 (59.4%)	96 (50.8%)
	Anzahl Medikamenten assoziierter UE	1 (1.6%)	10 (15.1%)	11 (17.2%)	22 (11.6%)
	Anzahl der UE mit der Folge des Studien-Abbruchs	3 (5.0%)	8 (12.1%)	4 (6.3%)	15 (7.9%)

Während der Studie kam es weder zu Todesfällen noch zu anderen schweren unerwünschten Ereignissen mit Hospitalisationsfolgen.



Tab. 3.15.: Anzahl der konkreten unerwünschten Ereignisse (UE) in der jeweiligen Gruppe über die gesamte Studienzeit

Symptom	Placebo (N = 59)	L10 (N = 66)	L20 (N = 64)
Palpitationen	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)
Schwindel	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ödem	0 (0.0%)	1 (1.5%)	2 (3.2%)
Abgeschlagenheit	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)
Kopfschmerz	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Depression	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Unruhe	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Polyurie/Polydipsie	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Ekzanthem	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Hitzewallung	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Blutdruckanstieg	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)

In den ersten 4 Behandlungswochen wiesen 11.9% aller Patienten in der Placebo-, 18.2% in der 10 mg Lercanidipin- und 15.6% in der 20 mg Lercanidipin UE auf. In der 5. - 8. Behandlungswoche halbierte sich die UE Inzidenz in der 10 mg Lercanidipin-Gruppe (7.9%) verglichen mit 12.7% UE in der 20 mg L-Gruppe, die allerdings in einem relevanten Patiententeil in dieser Behandlungsphase von 10 mg auf 20 mg Lercanidipin auftitriert wurde.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die UE in den Verumgruppen vorwiegend zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhungen auftraten, aber sämtlich nicht ernsthaft gesundheitsgefährdend waren. Lercanidipin wurde demnach insgesamt gut vertragen und war in der Anwendung sicher.

#### 3.4.8. Sicherheitsprofil - Zusammenfassung

Insgesamt lag die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei 96, davon fielen 38 auf die Lercanidipin 20 mg Gruppe, 36 auf die Lercanidipin 10 mg Gruppe und 22 auf die Placebogruppe. 22 (34.4%) Patienten, die mit Lercanidipin 20 mg behandelt wurden, 20 (30.3%) Patienten in der Lercanidipin 10 mg Gruppe und 13 (22.0%) Patienten in der Placebogruppe erfuhren wenigstens ein unerwünschtes Ereignis. 4 (6.3%) Patienten in der Lercanidipin 20 mg Gruppe, 5 (7.6%) Patienten in der

Lercanidipin 10 mg Gruppe und 2 (3.4%) Patienten in der Placebogruppe brachen die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. In der Lercanidipin 20 mg Gruppe handelte es sich dabei konkret um Palpitationen (1Fall), periphere Ödeme (2 Fälle) und Depression (1Fall.) In der Lercanidipin 10 mg Gruppe führten Palpitationen, Abgeschlagenheit, Ödem, Pollakisurie, Hautausschlag, Hitzewallungen und Bluthochdruck zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie. Von den Ergebnissen lässt sich nicht ableiten, dass die Gruppe mit der höheren Dosierung eine höhere Anzahl unerwünschter Ereignisse aufweist. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war in unserer Studie weitgehend dosisunabhängig.

Fluktuationen des Mittelwerts bezogen auf Vital- und Laborparameter wurden im Verlaufe der Studie in allen drei Studienarmen beobachtet. Es bestanden jedoch weder klinisch relevante Abweichungen, noch signifikante Trends. Außerdem bestanden keine wesentlichen klinischen Unterschiede zwischen den Studienarmen im Hinblick auf die durchschnittliche Änderung der Baseline-Werte, dies trifft auch auf die BMI-Klassen-Vergleiche zu ( $p \geq 0.05$ ).

### 3.4.9. Verträglichkeitsprofil aus Patienten- und Prüfersicht

Am  $84 \pm 3$  Studientag (6. Besuchstermin) beurteilten der Proband und der Prüfer die Verträglichkeit mittels einer 4-Punkte-Skala.

Tab. 3.16.: Einschätzung der Verträglichkeit durch Patient und Prüfer

Subj. Einschätzung	L10 (N = 66)	L20 (N = 64)
<b>Patient</b>		
Keine Angaben	3 (4.5%)	4 (6.2%)
Exzellente	19 (28.8%)	14 (21.9%)
Gut	35 (53.0%)	31 (48.4%)
Akzeptabel	5 (7.6%)	11 (17.2%)
Nicht akzeptabel	4 (6.1%)	4 (6.3%)
<b>Prüfer</b>		
Keine Angaben	3 (4.5%)	4 (6.2%)
Exzellente	18 (27.3%)	15 (23.4%)
Gut	39 (59.1%)	32 (50.0%)
Akzeptabel	5 (7.6%)	12 (18.8%)
Nicht akzeptabel	1 (1.5%)	1 (1.6%)

81.8% der Patienten und 86.4% der Prüfer beurteilten in einer subjektiven Einschätzung Lercanidipin 10 mg als exzellente bzw. gut verträglich. In der 20 mg Lercanidipin-Gruppe betrug die diesbezügliche Einschätzung 70.3% bei den Patienten und 73.4% bei den Prüfern. Die Anzahl der Einschätzung „nicht akzeptabel“ lag bei den Patienten in beiden Behandlungsgruppen mit durchschnittlich 6.2% geringfügig höher als bei den Prüfern mit 1.5%, was einer Differenz mit unterschiedlichen Einschätzungen von 3 Patienten entspricht. Insgesamt ist die Übereinstimmung von Prüfern und Patienten hinsichtlich der Verträglichkeit der Medikation erstaunlich hoch.

## 4. DISKUSSION

### 4.1. Datenausgangslage

Hypertonie und Übergewicht sind eng mit einander verknüpft: Übergewicht kann Hypertonie triggern, und sowohl Übergewicht als auch Hypertonie sind Risikofaktoren für die Entwicklung maladaptiver kardiovaskulärer, metabolischer, renaler, cerebraler, prothrombotischer und inflammatorischer Antworten (Aneja A, 2004). Die Pharmakotherapie spielt eine wichtige Rolle im Management der Hypertonie und des Übergewichts, da sich mittels physischer Ertüchtigung, kalorischer Restriktion und Verhaltensumstellung oftmals keine befriedigenden Resultate erzielen lassen. Bedauerlicherweise basieren die derzeitigen Therapieempfehlungen der Adipositas-assoziierten Hypertonie nur auf empirischen und pathophysiologischen Daten, nicht jedoch auf evidenzbasierter Datenlage. Da es bisher an repräsentativen Studien mit fundierten Ergebnissen zu diesem Thema weitgehend fehlt, können z.B. keine definitiven Aussagen hinsichtlich des Effekts der antihypertensiven Therapie mit Kalziumantagonisten bei übergewichtigen Patienten mit Hypertonie gemacht werden, wie es beispielsweise zur Erstellung von Leitlinien erforderlich wäre.

Die hier vorgestellte Doppelblindstudie mit dem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Lercanidipin bei übergewichtigen Patienten mit Hypertonie im Vergleich zu normgewichtigen Hypertonikern sollte zur Klärung der Indikation von Kalziumantagonisten im Rahmen der Behandlung der Adipositas-assoziierten Hypertonie beitragen.

### 4.2. Demographische Studiendaten - Ausgangssituation

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation lag bei 54 ( $\pm 12.8$ ), der durchschnittliche BMI bei 28.9 ( $\pm 5.3$ ). Insgesamt 50% der Hypertoniker waren vorbehandelt, wobei ein etwas größerer Patientenanteil mit antihypertensiver Prämedikation in der Lercanidipin 10 mg Gruppe (57%) im Vergleich zu Placebo (48%) und Lercanidipin 20 mg (45%) zu verzeichnen war. Zwischen den drei Behandlungsarmen waren keine erwähnenswerten Unterschiede in der Verteilung von

Alter, Gewicht, Größe, BMI oder Geschlecht festzustellen, wobei das Studienkollektiv weitgehend dem in der Praxis vorkommenden Patientengut entsprach (Scholze J et al., 1999).

Das besondere an dieser Studie war dabei nicht die generelle Zusammensetzung des Patientengutes hinsichtlich der BMI-Verteilung, sondern die prospektive Diskriminierung in eine adipöse versus eine normgewichtige Vergleichsgruppe. Normalerweise stammen die Daten für adipöse Hypertoniker zumeist aus Subgruppenanalysen, was nur begrenzt Schlussfolgerungen zulässt.

Die Analyse der demographischen Daten im Rahmen der beiden BMI-Klassifizierungen (normgewichtig versus adipös) zeigte keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Geschlecht, Größe und Blutdruckbasiswerte. Unterschiede bestanden für Alter (normgewichtige Patienten 51.6 vs. adipöse Patienten 56.0;  $p = 0.02$ ), Körpergewicht (entsprechend dem Studiendesign) und Ruhepuls (normgewichtige Patienten 73.5 S/min vs. adipöse Patienten 75.4 S/min;  $p = 0.03$ ). Der erhöhte Ruhepuls der adipösen Gewichtsklasse im Vergleich zu Normgewichtigen kann dabei als ein Charakteristikum der Adipositas-assoziierten Hypertonie gewertet werden. So konnte z.B. Shigetoh Y et al in einer Langzeitbeobachtungsstudie zeigen, dass Übergewicht mit einem erhöhten Ruhepuls assoziiert ist (Shigetoh Y, 2008). Ursächlich sind die erhöhten Pulswerte auf eine Steigerung der sympathischen Aktivität dieser Patienten zurückzuführen (Ward KD, 1996; Watanabe J, 2003). Hierfür werden Leptin und die mit Adipositas assoziierte Hyperinsulinämie verantwortlich gemacht, wobei letztere zur Insulinresistenz, zur Blutdrucksteigerung durch Vasokonstriktion und zur Steigerung des Herzminutenvolumens führt (Bramlage P, Sharma AM, 2004).

Angesichts der mit Übergewicht assoziierten Risikokonstellation, ergab sich auch in der vorgelegten Studie ein häufigeres Vorkommen typischer Begleit- und Folgeerkrankungen unter den adipösen Patienten im Vergleich zu normgewichtigen Patienten. So waren v.a. Stoffwechselstörungen (vor allem Diabetes mellitus – 17.5%, Hyperurikämie, Dys- bzw. Hyperlipidämie) in der adipösen Patientengruppe mit 78.6% im Vergleich zu 37.6% unter Normgewichtigen in hoher Prävalenz feststellbar. Da sich die beiden BMI-Gruppen im Hinblick auf die mit Adipositas assoziierten sekundären Erkrankungen und Stoffwechselstörungen nicht vollkommen gleichen konnten, ist nicht auszuschließen, dass diese Begleiterkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus) oder

Risikofaktoren (u.a. Fettstoffwechselstörungen) die Studienergebnisse mit beeinflussten. So sind z.B. diabetische Hypertoniker in aller Regel schwerer einzustellen, d.h. die Blutdrucksenkung könnte allein aufgrund des Diabetes unter adipösen Patienten geringer ausfallen im Vergleich zu normgewichtigen Patienten. So können 30-50% der Patienten mit milder Hypertonie langfristig mit einer Monotherapie eingestellt werden, wohingegen in Therapiestudien mit diabetischen Hypertonikern (z.B. HOT-Studie) in der Regel der weitaus größte Teil der Patienten zwei oder mehr antihypertensive Medikamente benötigen (Golan DE, 2007; Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie - Deutsche Hochdruckliga, 2007; Hanson L, 1998).

#### 4.3. Verteilung der Patienten - Randomisierung

Insgesamt nahmen 208 Patienten (auf 21 Studienzentren verteilt) an der Auswaschphase teil. Von den ursprünglich 208 Patienten begannen 200 die Placebo run-in Phase, 190 Patienten wurden schließlich randomisiert. Die Anzahl der Patienten variierte zwischen 2 Patienten (Zentrum 12) und 24 Patienten (Zentrum 3, 8 und 11). Insgesamt 18 (9.5%) der 190 randomisierten Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, 6 davon (3.2%) vor dem 4. Besuchstermin – einer der Studienabbrecher ohne jemals die Prüfsubstanz eingenommen zu haben. Die 190 Patienten wurden im Rahmen der Randomisierung einem der drei Studienarme zugewiesen. 64 Patienten fielen auf den 20 mg Lercanidipin Studienarm, wobei 57 Patienten die Studie gemäß Protokoll abschlossen. Der 10 mg Lercanidipin Studienarm setzte sich aus 66 Patienten zusammen, wobei 59 Patienten die Studie gemäß Protokoll abschlossen. 59 Patienten fielen auf den Placebo Studienarm, wovon 56 die Studie gemäß Protokoll abschlossen.

Die Analyse der Patientendaten zeigte, dass die prospektive Randomisierung gut funktionierte, d.h. die drei Studienarme waren gut vergleichbar im Hinblick auf demographische Daten – BMI, Vitalparameter, medizinische Vorgeschichte, Compliance und Bluthochdruckbasiswerte.

#### 4.4. Blutdruckverhalten in der Auswaschphase und Behandlungcompliance

Die Auswaschphase betrug insgesamt 14 Tage, d.h. eine antihypertensive Vorbehandlung musste mindestens zwei Wochen vor dem Studienbeginn (Tag 0 der Verumphase) abgesetzt werden. Insgesamt wurden 94 Patienten (50% der gesamten Studienpopulation) vor Beginn der Studie mit antihypertensiven Medikamenten behandelt. Ein etwas größerer, statistisch jedoch nicht signifikanter Patientenanteil mit antihypertensiver Prämedikation entfiel dabei auf die L10 Gruppe (57%) im Vergleich zu Placebo (48%) und L20 (45%).

Am -14. Tag und am 0. Tag wurde durch den jeweiligen Prüfarzt der systolische und diastolische Blutdruck gemessen. Außerdem wurde im Rahmen der EKG-Untersuchungen die Herzfrequenz der Patienten ermittelt. Die Daten am Ende der Screening-Periode (Tag 0) zeigten, dass der Blutdruck und die Herzfrequenzrate zwischen den drei verschiedenen Studienarmen vergleichbar waren. Selbiges traf mit Ausnahme der Herzfrequenzrate (Mittelwert normgewichtiger Patienten 73.5 S/min vs. 75.4 S/min bei adipösen Patienten;  $p = 0.03$ ) auch auf die beiden BMI Klassen zu.

Die Behandlungcompliance, d.h. die Zuverlässigkeit der Prüfpatienten bei der Einnahme der Prüfsubstanz, wurde auf der Basis verteilter und zurückgebrachter Kapseln kontrolliert. Definitionsgemäß wurde dabei ein Patient als compliant eingestuft, wenn wenigstens 80% der Prüfsubstanz gemäß dem Protokoll eingenommen wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass die Complianceraten zwischen den verschiedenen Studienarmen vergleichbar waren und im Gesamtverlauf der Studie zwischen 91% bis 100% betrugen, was bereits auf eine gute Verträglichkeit der Prüfsubstanz schließen lässt.

#### 4.5. Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten nach vierwöchiger Behandlung

Nach vierwöchiger Behandlungsdauer (Tag 0 bis Tag 28) sank der systolische Blutdruck im Mittel um 7.1 mmHg ( $153.1 \text{ mmHg} \pm 9.5$  vs.  $146.0 \text{ mmHg} \pm 13.1$ ) unter Placebo, 13.4 mmHg ( $156.4 \text{ mmHg} \pm 10.6$  vs.  $143.0 \text{ mmHg} \pm 13.2$ ) unter Lercanidipin 10 mg und 13.9 mmHg ( $154.3 \text{ mmHg} \pm 8.4$  vs.  $140.4 \text{ mmHg} \pm 10.9$ ) unter Lercanidipin 20 mg. Während zwischen dem Lercanidipin 20 mg Studienarm und dem

Placebostudienarm mit  $p = 0.0032$  ein hoch signifikanter Unterschied bestand, wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Lercanidipin 10 mg und Placebo festgestellt. Eine Erklärung könnte die auf einen relativ stark ausgeprägten Placeboeffekt hinweisende, deutliche Blutdrucksenkung in der Placebogruppe sein. Außerdem dürfte die hohe Standardabweichung dazu beigetragen haben, dass sich die Blutdruckwerte nach 4wöchiger Behandlung nicht signifikant zwischen Lercanidipin 10 mg und Placebo unterschieden ( $p = 0.0562$ ) - die Blutdrucksenkung innerhalb der Lercanidipin 10 mg Gruppe ist dagegen statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ). Die Ergebnisse zeigen, dass mit  $P = 0.0162$  ein signifikanter Behandlungseffekt besteht. Die erste Null-Hypothese, nach deren Definition die Änderung des systolischen Blutdrucks zwischen Tag 0 und Tag 28 in den drei Studienarmen gleich ist, konnte daher abgelehnt werden.

Lercanidipin 10 mg führte mit im Mittel 6.3 mmHg (94.1 mmHg vs. 87.8 mmHg) zu einer signifikanten Abnahme des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu 3.6 mmHg unter Placebo (P-L10:  $p = 0.0442$ ). Im Vergleich zu Placebo war auch unter 20 mg Lercanidipin eine hoch signifikante Änderung des diastolischen Blutdrucks zu beobachten, wobei dieser um 8.6 mmHg (94.9 mmHg vs. 85.8 mmHg) in der Lercanidipingruppe absank ( $p = 0.0003$ ). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Lercanidipin 10 und 20 mg an den verschiedenen Untersuchungsterminen festgestellt.

Im Wesentlichen sind die systolischen und diastolischen Blutdruckabfälle der einzelnen Behandlungsgruppen mit Daten anderer Studien vergleichbar. So untersuchte Circo A. in einer Dosisfindungsstudie die antihypertensive Wirksamkeit von 10 und 20 mg Lercanidipin im Vergleich zu Placebo an 132 Patienten mit leichtem bis mäßigem Bluthochdruck. Die Dauer der randomisierten, doppelblinden, dreiarmligen, placebokontrollierten Studie betrug 16 Wochen. Danach reduzierte Lercanidipin 1 x 10 mg/die und 1x 20 mg/die im Mittel mit 15/11.6 sowie 19.1/12.2 signifikant den systolischen und den diastolischen Blutdruck (Circo, 1997). Hierbei fällt auf, dass die Blutdruckabfälle in der Circo-Studie tendenziell deutlich höher ausfallen. Eine Erklärung könnte das Studiendesign der vorliegenden Studie sein, welche adipöse Hypertoniker mit einschließt, die aufgrund der Adipositas assoziierten metabolischen Störung (Insulinresistenz, Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ II) und pathophysiologischen Besonderheiten der Adipositas-assoziierten Hypertonie tendenziell schlechter auf



Antihypertensiva ansprechen als Normgewichtige (Scholze J, 2001). Ich werde bei der Besprechung des Blutdruckverhaltens im Hinblick auf die BMI Klassen näher auf diesen Sachverhalt eingehen.

In einer weiteren Dosisfindungsstudie erhielten insgesamt 44 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie 5 mg, 10 mg bzw. 20 mg Lercanidipin einmal täglich über den Zeitraum von 4 Wochen (Ambrosino E and Circo A, 1997). Während 5 mg Lercanidipin keine signifikante Blutdrucksenkung bewirkte, wurde unter 10 und 20 mg Lercanidipin eine signifikante Blutdrucksenkung festgestellt. Die gute blutdrucksenkende Wirkung von Lercanidipin 10 mg im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen (2.5 mg und 5 mg) wurde in einer multizentrischen Doppelblindstudie, an der 243 Patienten mit leichter bis moderater Hypertonie teilnahmen, bestätigt. Auch hier zeigte sich, dass nach 4wöchiger Behandlungsdauer nur 10 mg Lercanidipin einen signifikanten blutdrucksenkenden Effekt über 24 Stunden aufwies (Omboni St and Zanchetti A, 1998).

Ein geringfügiger, statistisch jedoch nicht relevanter Anstieg der Herzfrequenzrate war mit jeweils 1.1 und 1.8 S/min in der 10 und 20 mg Lercanidipin-Gruppe zu beobachten, in der Placebogruppe wurde dagegen mit -0.7 S/min eine minimale, statistisch nicht relevante Abnahme der Herzfrequenz festgestellt. Dieses Ergebnis korrespondiert mit Daten anderer Untersuchungen, wonach Lercanidipin zu einem leichten, jedoch nicht statistisch signifikanten Sympathikus und Barorezeptor vermittelten reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz führt, der sich im weiteren Verlauf der Behandlung meistens normalisiert.

Der Behandlungseffekt der Dihydropyridin-Kalziumantagonisten auf die sympathische Aktivität und die Herzfrequenz wurde im Rahmen mehrerer Studien untersucht, die insgesamt zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen - gesteigerte, unveränderte oder verminderte sympathische Aktivität (Grassi et al. 2002). Hierfür könnten sowohl die verschiedenen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der untersuchten Pharmaka aber auch die unterschiedlichen Charakteristika der Studien verantwortlich sein. So werden z.B. Messungen zum Zeitpunkt der Medikamenten-induzierten akuten Blutdruckerniedrigung im Rahmen einer Einmalapplikation zumeist auch eine reflektorische Sympathikusaktivierung nachweisen, unabhängig davon, welcher Dihydropyridin Kalziumantagonist eingesetzt

wurde. Andererseits werden Messungen, die zu einem Zeitpunkt erfolgen, wenn die Blutdrucksenkung im steady state einer Dauerbehandlung ist, weniger häufig eine reflektorische Sympathikusaktivierung feststellen. Außerdem können Messungen der sympathischen Aktivität anhand fehlbarer Parameter wie z.B. Norepinephrin, insbesondere unter besonderen Bedingungen wie z.B. kongestive Herzinsuffizienz mit veränderter Clearance des adrenergen Neurotransmitters, zu verzerrten Ergebnissen führen (Grassi G, 1999).

Studien zu dem spezifischen Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Lercanidipin zeigten, dass es unter Lercanidipin nur zu einer vorübergehenden, nicht relevanten Sympathikusaktivierung mit anfänglicher Reflextachykardie kommt. Eine Analyse der verschiedenen, mit Lercanidipin behandelten Altersgruppen ( $\leq 40$ ; 41-65;  $\geq 65$  Jahre) zeigte keinen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz in den jeweiligen Altersgruppen (Testa R, Rimoldi O, 1997). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie, welche die Effekte von Lercanidipin in Patienten mit schwerer Hypertonie untersuchte (Paterna S, 1997). Weitere Studien untersuchten die Herzfrequenzrate beim Erreichen der höchsten Wirkstoffkonzentrationen 4 bis 5 Stunden nach Lercanidipinapplikation, in keinem Fall wurde ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenzrate festgestellt (Circo A, 1997; Ninci MA, 1997; Morisco C, 1997).

Im Kontext der beiden BMI Klassen ergab sich ein Abfall des systolischen Blutdrucks im Mittel von 13.5 und 14 mmHg für normgewichtige Patienten (BMI Klasse 18.0 – 24.9) unter Lercanidipin 10 mg und 20 mg innerhalb der ersten vier Wochen. Für die Placebogruppe derselben BMI Klasse lag der Abfall des systolischen Blutdrucks im Mittel bei 9.3 mmHg. In der adipösen Gewichtsklasse (BMI Klasse 30.0 – 40.0) betrug der systolische Blutdruckabfall im Mittel 13.3 und 13.7 mmHg unter 10 und 20 mg Lercanidipin und 5.3 mmHg unter Placebo.

Hauptsächlich aufgrund der kleineren Untersuchungszahlen mit hoher Varianz (Placebo: N = 33, L10: N = 35, L20: N = 35) pro Gruppe war dabei der Blutdruckunterschied am 28. Behandlungstag bei den Normgewichtigen zwischen Lercanidipin 20 mg und Placebo nicht signifikant unterschiedlich, wohl aber bei adipösen Patienten ( $p = 0.0159$ ). Die Unterschiede zwischen Lercanidipin 10 mg und Placebo, als auch zwischen Lercanidipin 10 und 20 mg waren sowohl bei Normgewichtigen als auch bei adipösen Patienten statistisch nicht signifikant.

Insgesamt fällt auf, dass die systolischen Blutdruckabfälle in der adipösen Gewichtsklasse geringer ausfallen als unter Normgewichtigen. Selbiges gilt für die diastolischen Blutdruckabfälle. In der normgewichtigen Gewichtsklasse lagen diese unter Placebo, 10 sowie 20 mg Lercanidipin bei 2.9 mmHg (93.8 vs. 90.9), 7.9 (95.2 vs. 87.3) und 9.4 mmHg (94.4 vs. 85.0). Bei adipösen Patienten wurde tendenziell ein geringerer Abfall des diastolischen Blutdrucks beobachtet, mit Ausnahme des Placeboarms; 4.1 mmHg (94.6 vs. 90.5). So sank der diastolische Blutdruck unter Lercanidipin 10 mg um 4.8 mmHg (93.1 vs. 88.3) und unter Lercanidipin 20 mg um 8 mmHg (94.4 vs. 86.4). Die Analyse des BMI Gruppenvergleichs ergab allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p$  jeweils  $> 0.05$ ), d.h. die Wirkung von Lercanidipin war in Bezug auf normgewichtige und adipöse Patienten vergleichbar.

Die geringeren systolischen und diastolischen Blutdruckabfälle der adipösen Gewichtsklasse im Vergleich zu Normgewichtigen korrespondieren mit anderen Vergleichsstudien, die normgewichtige und adipöse Hypertoniker zum Gegenstand haben. So zeigte die groß angelegte HYDRA Studie, an der 1.912 Allgemeinarztpraxen und 45.125 Patienten teilnahmen, dass adipöse Hypertoniker im Hinblick auf eine adäquate Blutdruckkontrolle gegenüber normgewichtigen Hypertonikern eine signifikant niedrigere Rate aufwiesen. Der Odds Ratio für gute Blutdruckkontrolle ( $>140/90$  mmHg) bei diagnostizierten und behandelten präadipösen Hypertonikern betrug 0.8 [5% Konfidenzintervall (KI) 0.7 - 0.9], 0.6 (95% KI 0.6 - 0.7) bei Hypertonikern mit Grad I Adipositas, 0.5 (95% KI 0.4 - 0.6) bei Hypertonikern mit Grad II Adipositas und 0.7 (95% KI 0.5 - 0.9) bei Hypertonikern mit Grad III Adipositas (Bramlage P, 2004).

Als Gründe für das effektivere Ansprechen normgewichtiger Hypertoniker auf die antihypertensive Studienmedikation im Vergleich zu adipösen Hypertonikern, sind neben den bereits angesprochenen mit Adipositas assoziierten metabolischen Störungen (Insulinresistenz, Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ II) die pathophysiologischen Besonderheiten der Adipositas-assoziierten Hypertonie zu berücksichtigen (Scholze J, 2001). So ist die Adipositas-assoziierte Hypertonie auf hämodynamischer Ebene durch eine Volumenexpansion charakterisiert, was die frei wirksame Dosis lipophiler Pharmaka wie Lercanidipin negativ beeinflusst (Burchardi H, 2007). Nach DeFronzo und Ferranini könnte zur Volumenretention der beim adipösen

Patienten häufig anzutreffende Hyperinsulinismus beitragen (DeFronzo RA, 1991). Zusätzlich trägt offenbar auch eine Aktivierung des RAS zu dieser Volumenexpansion bei, die ihrerseits zusammen mit intrazellulärer Kochsalzretention die vaskuläre Reagibilität gegenüber Noradrenalin und Angiotensin II steigert und somit den Gefäßtonus erhöht (Bramlage P, Sharma AM, 2004).

Die Analyse des BMI-Gruppenvergleichs ergab im Hinblick auf die Herzfrequenz keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p$  jeweils  $> 0.05$ ). Es ist jedoch auffällig, dass der Anstieg der Herzfrequenz bei Normgewichtigen sowohl unter Lercanidipin 10 mg als auch 20 mg mit 3.2 S/min (75.1 vs. 78.3) und 2.8 S/min (71.3 vs. 74.1) im Vergleich zu -0.6 S/min (75.6 vs. 75.0) und 0.9 S/min (76.0 vs. 76.9) in der adipösen Gewichtskategorie weitaus deutlicher ausfiel. Eine Erklärung könnte auch hier sein, dass normgewichtige Patienten im Vergleich zu adipösen Hypertonikern auf die Studienmedikation mit einer stärkeren Blutdruckabnahme und in dessen Folge mit einem deutlicheren Barorezeptor vermittelten Anstieg der Herzfrequenz reagieren. Aufgrund der kleineren Untersuchungszahlen (L10:  $N = 30$ , L 20:  $N = 29$ ) pro Gruppe war der Herzfrequenzanstieg am 28. Behandlungstag bei den Normgewichtigen unter Lercanidipin 10 mg tendenziell wahrscheinlich stärker ausgeprägt als unter Lercanidipin 20 mg.

#### 4.6. Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten nach acht- und zwölfwöchiger Behandlung

Im Vergleich zu den ersten 4 Wochen waren nach insgesamt 8- und 12wöchiger Verumphase noch deutlichere Änderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen. So fiel der systolische und diastolische Blutdruck nach 8wöchiger Behandlung im Mittel um 15/8.8 mmHg in der Lercanidipin 10 mg Gruppe, in der Lercanidipin 20 mg Gruppe waren es im Mittel 15.4/8.8 mmHg. Im Gesamtvergleich der Monotherapiegruppen nach 12 Wochen betrug die Blutdrucksenkung aller Patienten unter 10 mg Lercanidipin im Mittel 16.7/8.6 vs. 16.1/9.8 mmHg bei den Patienten, die am Schluss 20 mg Lercanidipin erhielten. Obgleich die Differenz zwischen 10 und 20 mg Lercanidipin nicht signifikant war, ist von einer stärkeren Blutdrucksenkung der 20 mg Dosis auszugehen, da in der 10 mg Gruppe nur die responder berücksichtigt wurden im Gegensatz zu der 20 mg Gruppe, die sich aus respondern plus 10 mg non-

respondern zusammensetze. Auch die Analyse der Herzfrequenzrate ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Lercanidipin 10 mg und 20 mg.

Betrachtet man dezidiert den Blutdruckverlauf über die gesamten 12 Behandlungswochen, so zeigt sich, dass der Blutdruck anfänglich sinkt, um nach circa acht Wochen ein steady state zu erreichen. Die Behandlung in den weiteren vier Wochen war mit keinem zusätzlichen statistisch relevanten Blutdruckeffekt verbunden. Erwartungsgemäß war der stärkste kontinuierliche Blutdruckabfall in der Lercanidipin 20 mg Gruppe mit im Median 19/12 mmHg nach achtwöchiger Behandlungsdauer festzustellen. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit Daten anderer Studien, welche den Blutdruckeffekt von Lercanidipin bei Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Bluthochdruck über einen Zeitraum von mehr als 8 Wochen untersuchten. Die stärksten Blutdruckabfälle wurden stets nach den ersten vier Behandlungswochen festgestellt. Eine Behandlung von mehr als 8 Wochen führte in allen Studien, wenn überhaupt, nur zu einer minimalen Zunahme des Therapieeffekts.

Die Analyse der Herzfrequenz zeigt, dass es nach 12wöchiger Behandlung weder unter 10 noch unter 20 mg Lercanidipin zu einer relevanten Herzfrequenzsteigerung kam – beide Gruppen im Median + 0.5 S/min. Interessant ist hierbei, dass nach einem minimalen, statistisch nicht relevanten Herzfrequenzanstieg innerhalb der ersten 4 Wochen im weiteren Behandlungsverlauf tendenziell wieder eine Annäherung an die Ausgangswerte festzustellen ist. So war die Herzfrequenz in der L20 Gruppe nach 12wöchiger Behandlungsdauer nur noch um 0.3 S/min erhöht im Vergleich zu 1.8 S/min nach vierwöchiger Behandlung. Auch diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, wonach es unter einer Behandlung mit Lercanidipin nur zu einem vorübergehenden, statistisch nicht signifikanten Anstieg der Herzfrequenz kommt (Paterna S, 1997). Grassi et al. zeigten, dass die initiale Sympathikusaktivierung mit Reflextachykardie nach einer Behandlung von acht Wochen verschwindet (Grassi, 2003).

Die Ergebnisse des BMI-Klassen-Vergleichs im Hinblick auf den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie der Herzfrequenz nach 12wöchiger Behandlung korrespondieren mit den Daten der Hauptgruppen. Normgewichtige Patienten wiesen unter Lercanidipin 10 mg und Lercanidipin 20 mg systolische Blutdruckabfälle im Mittel von jeweils 17.7 und 15.8 mmHg auf. Die entsprechenden Werte bei adipösen

Hypertonikern betragen 15.5 und 16.3 mmHg. Auffallend ist, dass normgewichtige Hypertoniker unter der niedrigeren Dosierung stärkere Blutdruckabfälle aufweisen, ein widersprüchliches Ergebnis, was mit den jetzt kleineren Untersuchungszahlen zusammenhängen dürfte. Die diastolischen Blutdruckabfälle lagen in der normgewichtigen Gewichtsklasse unter 10 und 20 mg Lercanidipin bei 9 und 9.3 mmHg und in der adipösen Gewichtsklasse bei 8,3 und 10.1 mmHg. Im Vergleich zu der adipösen Gewichtsklasse sind, entsprechend den Ergebnissen nach vierwöchiger Behandlung, tendenziell stärkere Blutdruckabfälle bei den Normgewichtigen festzustellen, die allerdings statistisch nicht signifikant sind.

Obwohl der BMI-Gruppen-Vergleich auch im Hinblick auf die Herzfrequenz nach 12wöchiger Behandlungsdauer keine statistisch signifikanten Unterschiede ergab, ist dennoch auffallend, dass bei den Normgewichtigen nicht nur der Anstieg der Herzfrequenz in Korrespondenz mit den Ergebnissen nach vierwöchiger Behandlung tendenziell deutlicher ausgeprägt war, sondern auch die Annäherung der Herzfrequenz an den Ausgangswert nach vorübergehender Herzfrequenzsteigerung. So war im Vergleich zum Ausgangswert die Herzfrequenz der Normgewichtigen unter 10 und 20 mg Lercanidipin nach 12wöchiger Behandlungsdauer noch um 1.9 und 0.6 S/min erhöht, d.h. im Vergleich zu den Ergebnissen nach vierwöchiger Behandlung um 1.3 und 2.2 S/min niedriger. Bei der adipösen Gewichtsklasse betrug der Herzfrequenzanstieg unter Lercanidipin 10 und 20 mg nach 12wöchiger Behandlungsdauer nur 0.8 und 0.1 S/min; ein Abfall der Herzfrequenz im Vergleich zum Wert nach vierwöchiger Behandlung war hier nur unter Lercanidipin 20 mg festzustellen.

#### 4.7. 24 Stunden ambulantes Blutdruckmonitoring (ABDM)

Bei der Diskussion der ABDM-Werte ist zu berücksichtigen, dass die Differenzen zwischen Anfangs- und Endmessungen im Vergleich zu den Messungen mit normalen Sphygomanometer nach Riva Rocchi weniger stark ausgeprägt sein müssen, da die erste Messung bereits unter der Therapie (Erstgabe) stattfand.

Die Auswertung der Tag/Nacht- und 24h Messwerte nach 4 Behandlungswochen zeigt jedoch, dass sich die beiden Messverfahren qualitativ ähneln. Analog zu den

Office-Messungen nach Riva Rocchi war nach 4 Wochen lediglich in der Lercanidipin 20 mg Gruppe ein signifikanter Abfall des systolischen Blutdrucks feststellbar, was den tageszeitlichen und 24 h ABDM-Wert betrifft (Tag –  $p = 0.0062$ , 24 h –  $p = 0.049$ ). Insgesamt kam es in allen drei Studienarmen nur zu minimalen Änderungen des diastolischen Blutdrucks im Rahmen der ABDMessungen.

Betrachtet man den Kurvenverlauf, so fällt auf, dass die stärkste Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks innerhalb der ersten 3 bis 4 Stunden stattfindet. Diese Beobachtung entspricht der Pharmakokinetik von Lercanidipin mit einer maximalen Wirkstoffkonzentrationen von 2 – 4 Stunden nach oraler Applikation (Barchielli, 1997). Außerdem wird ersichtlich, dass Lercanidipin über den gesamten 24h Verlauf einen Blutdruck senkenden Effekt hat, der im Hinblick auf den systolischen Blutdruck im Rahmen der abfallenden Plasmakonzentrationen nachts geringer ausfällt.

In Korrespondenz mit den Office-Messungen kam es auch im Rahmen der ABDMessungen nach vierwöchiger Behandlungsdauer zu keiner signifikanten Änderung der Herzfrequenz. Unter Lercanidipin 10 mg standen über den gesamten 24-Stundenverlauf sogar negative Vorzeichen vor den Differenzen, was als ein weiteres Indiz für die fehlende Sympathikusaktivierung von Lercanidipin gewertet werden kann.

Im Hinblick auf die BMI - Gruppen ähneln zwar die ABDMessungen den Office-Messungen, d.h. es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen normgewichtigen und adipösen Patienten festgestellt. Darüber hinaus ist aber offensichtlich, dass unter der höheren Dosierung nach vierwöchiger Behandlungsdauer auch die stärksten Blutdruckabfälle auftreten.

Nach 12 Wochen war die Anzahl auswertbarer ABDM's in der L20 Gruppe leider zu gering, um diese statistisch fundiert zu beurteilen. Es wurde daher nur die 10 mg Behandlungsgruppe ( $n = 40$ ) in dieser Auswertung berücksichtigt. Diese umfasst per definitionem nur die Responder unter L 10, was in der Bewertung zu berücksichtigen ist. Im Gegensatz zu der einmonatigen Behandlung erreichten dabei sowohl die systolischen Tages-, Nacht- und 24h Blutdruckabfälle mit jeweils 6, 6.8 und 6.4 mmHg als auch die diastolischen Werte mit jeweils 3.9, 3.2 und 3.6 mmHg die Signifikanzschwelle ( $p$  jeweils  $<0.05$ ). Dabei wurde keine signifikante Änderung der Herzfrequenz beobachtet.

Im Hinblick auf die BMI-Gruppen-Vergleiche wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt, was an den geringen n-Zahlen liegen könnte. Bei visueller Betrachtung fällt dagegen auf, dass in Analogie zu den Office-Werten normgewichtige Patienten deutlich effektiver auf 10 mg Lercanidipin reagieren als adipöse Hypertoniker, was besonders systolisch ausgeprägt ist. Dies kann als ein weiteres Indiz dafür gewertet werden, dass adipöse Hypertoniker aufgrund der Adipositas assoziierten metabolischen Störung (Insulinresistenz, Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ II) und den pathophysiologischen Besonderheiten der Adipositas-assoziierten Hypertonie tendenziell schlechter auf Antihypertensiva ansprechen als normgewichtige Hypertoniker (Scholze J, 2001).

#### 4.8. Blutdrucknormalisierungen

Für die Beurteilung der Effektivität einer Therapie und die Verhinderung von Hypertonie – assoziierten Endorganschäden ist das Erreichen von Normtonie von entscheidender Bedeutung. Daher war es auch in dieser Arbeit wichtig, die Normalisierungsrate als Maßstab der Therapieeffizienz zu nehmen und nicht die Responderraten, weswegen wir prospektiv auf diese Analyse verzichteten. Der Blutdruck wurde als normalisiert befunden, wenn der systolische Blutdruck <140 mmHg und der diastolische <90 mmHg gesenkt werden konnte.

Die Ergebnisse zeigen, dass adipöse Hochdruckpatienten über den gesamten Zeitraum schlechter auf Lercanidipin reagieren als normgewichtige, die in circa 2/3 aller Fälle am Ende der Behandlung einen normalisierten Blutdruck aufwiesen, was als hoch zu bewerten ist. Adipöse Patienten lagen mit Normalisierungsraten zwischen 52.9 bis 61.7% leicht darunter. Insgesamt sind die Normalisierungsraten von 59% und 61% für 10 und 20 mg Lercanidipin nach 12 Behandlungswochen dennoch mit den Ergebnissen ähnlicher Studien vergleichbar. So lagen die Normalisierungsraten in einer Dosisfindungsstudie nach einer Behandlungsdauer von 16 Wochen für 10 und 20 mg Lercanidipin bei 54% und 63% (Circo A, 1997).



#### 4.9. Lipidprofil

Mögliche Änderungen der Lipidparameter bezogen auf die Ausgangswerte stellten einen weiteren sekundären Wirksamkeitsparameter dar. Cholesterol, Triglyceride, HDL und LDL wurden nach vier-, acht- und zwölfwöchiger Behandlungsdauer für die unterschiedlichen Studienarme bestimmt und zeigten keinen eindeutigen Effekt, weder für Lercanidipin 10 mg noch für Lercanidipin 20 mg. Lercanidipin kann daher in Bezug auf die Lipid-/ Cholesterinfraktion als stoffwechselneutral eingestuft werden, was den Ergebnissen vergleichbarer Studien entspricht (Testa R, Leonardi A, 1997). So zeigte eine doppelt verblindete Vergleichsstudie von Lercanidipin versus Hydrochlorothiazid bei 52 Hypertonikern über 6 Monate, dass Lercanidipin keinen Einfluss auf Serumcholesterin oder Apolipoproteine hatte (Notarbartolo, 1999).

#### 4.10. Sicherheit und Verträglichkeit

Die Analyse des Sicherheitsprofils ergab, dass Lercanidipin gut vertragen wird und die meisten der unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse mit der Vasodilatation zusammenhängen. Insgesamt traten 96 unerwünschte Ereignisse auf – 38 im Lercanidipin 20 mg Studienarm, 36 im Lercanidipin 10 mg und 22 im Placebostudienarm. In den ersten 4 Behandlungswochen wiesen dabei 11.9% aller Patienten in der Placebo -, 18.2% in der 10 mg Lercanidipin und 15.6% in der 20 mg Lercandipingruppe UE auf. Interessanterweise ist dabei die höhere Dosis mit einer geringeren Anzahl UE assoziiert, ein scheinbar widersprüchliches Ergebnis, was damit zusammenhängen dürfte, dass die Zieldosis von 20 mg Lercanidipin pro Tag erst ab Woche 3 verabreicht wurde, um den Empfehlungen der initialen Maximaldosierung folge zu leisten. Dafür spricht auch, dass sich die Inzidenz von UE's in der 5.-8. Behandlungswoche auf 7.9% in der 10 mg Lercanidipingruppe halbierte verglichen mit 12.7 % UE in der L 20 mg Gruppe. Im Vergleich zu Placebo schnitten die Lercanidipinkollektive bei deutlich längerer Behandlungsdauer nur geringfügig schlechter ab. Die höheren UE-Zahlen unter dem Kalziumantagonisten Lercanidipin beruhen vornehmlich auf den typischen Kalziumantagonisten assoziierten Nebenwirkungen, wie Ödemen (3 = 4.7%), Palpitationen, Unruhe, Hitzewallungen

(Flush), wobei 10 und 20 mg Lercanidipin sich diesbezüglich nicht relevant voneinander unterscheiden. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren von milder bis moderater Intensität. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ereigneten sich während der Studie nicht.

Eine zusätzliche subjektive Analyse aus Patienten – und Prüfersicht ergab, dass Lercanidipin sowohl im Hinblick auf normgewichtige als auch adipöse Patienten mit Hypertonie ein normales Sicherheits- und Toleranzprofil aufweist. Patienten und Prüfer bewerteten die Verträglichkeit von Lercanidipin mit -gut- bis -exzellent-, was der Placeboverträglichkeit entspricht. Lercanidipin wurde demnach insgesamt gut vertragen und war in der Anwendung sicher.

Diese Beobachtungen ähneln weitgehend den Ergebnissen vergleichbarer Studien. In einer gepoolten Auswertung der Daten von 20 Studien, an denen insgesamt fast 1800 Hochdruck-Patienten teilnahmen, wurden bei 11.8% der einmal täglich per os mit 10 und 20 mg Lercanidipin behandelten Patienten (n = 1317) und 7.0% derjenigen Patienten, die Placebo erhielten (n = 227), unerwünschte Ereignisse angegeben. Auch hier waren die häufigsten UE die typischen mit Kalziumantagonisten assoziierten Nebenwirkungen (Leonetti G, 1999). Barrios V et al. kam in einer groß angelegten Studie mit insgesamt 7469 Patienten zu vergleichbaren Ergebnissen - 7.6% der Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Blutdruck, die über 3 Monate einmal täglich 10 oder 20 mg Lercanidipin per os erhielten, berichteten von unerwünschten Ereignissen, wobei am häufigsten Kopfschmerzen (2.7%) und Knöchelödeme (1.1%) genannt wurden (Barrios V, 2000). In einer weiteren kleineren Studie (n = 2136) berichteten 5.7% Patienten (n = 122), die mit Lercanidipin 10 mg behandelt wurden, von UE - auch hier waren es v.a. Kopfschmerzen (1.2%) und Knöchelödeme (1.2%), (Luque M, 2000). Überdies wurde festgestellt, dass die meisten mit der Vasodilatation zusammenhängenden UE mit zunehmender Behandlungsdauer verschwanden (Cafiero M, 1997).

#### 4.11. Zusammenfassung

Hypertonie und Übergewicht sind Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Dennoch gibt es keine evidenzbasierten Daten über die Effekte antihypertensiver Medikamente der verschiedenen pharmakologischen Klassen in übergewichtigen bzw. adipösen Patienten mit Bluthochdruck, wie es beispielsweise zur Erstellung von Leitlinien erforderlich wäre.

In der vorliegenden Studie wurden zum ersten Mal normgewichtige und adipöse Hypertoniker hinsichtlich der Wirksamkeit des Kalziumantagonisten Lercanidipin verglichen. Das primäre Studienziel bestand darin, den antihypertensiven Effekt von Lercanidipin bei adipösen Patienten (BMI Klasse 30.0 – 40.0) im Vergleich zu normgewichtigen Patienten (BMI Klasse 18.0 – 24.9) nach 4wöchiger Behandlungsdauer im Hinblick auf die optimale Dosierung zu untersuchen. Sekundäre Ziele betrafen das Sicherheits- und Toleranzprofil, die Blutdrucknormalisierungsraten, die Herzfrequenz und das Lipidprofil der jeweiligen Dosierung über eine maximale Behandlungsdauer von 84 Tagen (12 Wochen).

Die Durchführung der Studie erfolgte in 21 Prüfzentren. Es wurden normgewichtige und adipöse Patienten mit arterieller Hypertonie der Schweregrade I und II nach WHO eingeschlossen. Im Anschluss an eine 14tägige Wash-out Phase wurden insgesamt 189 randomisierte Patienten einer der drei Prüfgruppen zugewiesen. Dabei erhielt Gruppe A Placebo für 4 Wochen (Woche 1-4) und Lercanidipin 10 mg pro Tag per os für die folgenden 4 Wochen (Wochen 5-8). Danach blieb die Dosis bei 10 mg/Tag oder wurde auf 20 mg/Tag angehoben (Wochen 9-12) in Patienten, bei denen eine ausreichende Blutdruckantwort (Reduktion sBD < 20 oder <140 mmHg) im Vergleich zum vorherigen Besuch ausblieb. Gruppe B erhielt 10 mg/Tag Lercanidipin. Danach blieb die Dosis bei entweder 10 mg/Tag oder wurde auf 20 mg/Tag angehoben (Wochen 9-12) im Falle einer unzureichenden Blutdruckreduktion (Kriterien siehe unter Gruppe A). Gruppe C (20 mg) erhielt 10 mg/Tag per os für die ersten 2 Wochen, um der Empfehlung im Hinblick auf die initiale Maximaldosierung von Lercanidipin Folge zu leisten. Die Zieldosis von 20 mg Lercanidipin pro Tag wurde ab Woche 3 verabreicht.

Zur Kontrolle des Blutdrucks kamen als Messverfahren die Manschettenmethode nach Riva Rocci und Korotkoff sowie die 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM) zur

Anwendung. Die Blutdruckmessung durch den Prüfarzt erfolgte 6mal vom Beginn der Wash-out Phase bis zum Ende der Studie. Die automatische 24 Stunden Blutdruckmessung erfolgte 3mal im Kontext der Behandlungsperiode.

Nach vierwöchiger Behandlungsdauer war in allen drei Prüfgruppen der Blutdruck gegenüber den Ausgangswerten signifikant reduziert. Im Vergleich mit Placebo waren aber lediglich die systolischen Blutdruckwerte in der 20mg Lercanidipingruppe signifikant erniedrigt, was primär auf die adipösen Hypertoniker zurückzuführen war. Alle übrigen BMI-Gruppen-Vergleiche ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Mit Ausnahme des diastolischen Blutdrucks unter Placebo wurden insgesamt in der adipösen Gewichtsklasse im Vergleich zu der normgewichtigen tendenziell geringere Blutdruckabfälle beobachtet.

Im Vergleich zu den ersten 4 Wochen waren nach insgesamt 8- und 12wöchiger Verumphase noch deutlichere Änderungen des Blutdrucks unter Lercanidipin 10 und 20 mg zu verzeichnen. Dabei ähnelten die Blutdruckwerte der ABDM-Messungen qualitativ den Messungen mit dem Sphygomanometer nach Riva Rocchi, waren allerdings auch aus bekannt methodischen Gründen weniger stark ausgeprägt. Im Vergleich zu den adipösen Hypertonikern waren, entsprechend den Ergebnissen nach 4wöchiger Behandlung, tendenziell stärkere Blutdruckabfälle bei den Normgewichtigen festzustellen.

Die Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Therapie mit dem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Lercanidipin in einer Dosierung von 10 und 20 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck sowohl normgewichtiger als auch übergewichtiger Hypertoniker mit den Hypertonieschweregraden 1 und 2 ohne signifikanten Effekt auf die Herzfrequenz bei normalem Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil sowie guter Verträglichkeit und Stoffwechselneutralität wirksam senkt. Die absoluten Änderungen des Blutdrucks waren sowohl unter der 10 als auch der 20 mg Dosis im Vergleich der beiden BMI Klassen nicht signifikant unterschiedlich. Die Analyse der Normalisierungsraten zeigt allerdings, dass die Normalisierungsraten der Patientengruppe mit dem höheren BMI tendenziell niedriger ausfallen, woraus geschlossen werden kann, dass übergewichtige im Vergleich zu normgewichtigen Hypertonikern von einer Dosisverdopplung tendenziell eher profitieren können. Für die Empfehlung der höheren Dosierung bei adipösen Hypertonikern spricht auch, dass bei

adipösen Patienten im Vergleich zu normgewichtigen Patienten mit Bluthochdruck die 20 mg Dosierung relativ wirkungsvoller im Vergleich zur 10 mg Dosierung ist, d.h. eine stärkere Blutdrucksenkung zumindest im Trend unter der höheren Dosierung erzielt werden kann.

## 5. REFERENZEN

American Society of Consultant Pharmacists. Reducing cardiovascular risk in the long-term care setting: evaluating new management options. [http://www.macmcm.com/ascp/ascp2001\\_01.htm](http://www.macmcm.com/ascp/ascp2001_01.htm).

Ambrosioni E, Circo A: Activity of lercanidipine administered in single and repeated doses once daily as monitored over 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 2; 16-20

Aneja A, El-Atat F, McFarlane SI et al. Hypertension and Obesity. *The Endocrine Society* 2004. *Recent Progress in Hormone Research* 59: 169-205

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 255: 2981-2997

Alpert MA, Lambert CR, Terry BE et al. Interrelationship of left ventricular mass, systolic function and diastolic filling in normotensive morbidly obese patients. *Int J Obes* 1995; 19: 550-557

Anderson TW. Re-Examination of some Framingham blood-pressure data. *Lancet* 1978; 1139-41

Asmar R. Benefits of blood pressure reduction in elderly patients. *J Hypertens Suppl* 2003; 21(6): 25-30

Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors - The Münster Heart Study (PROCAM). *Eur. J. Med.* 1997; Res. 2: 237-242

Assmann G, Schulte H, Funke H et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998 Oct; 19 Suppl M: M8-M14

Assmann G, Cullen P, A von Eckardstein et al. The importance of triglycerides as a significant risk factor. *Eur Heart J* 1999; 1: J7-J11

Balkau B, Picard P, Vol S et al. Consequences of Change in Waist Circumference on Cardiometabolic Risk Factors Over 9 Years. *Diabetes Care* 2007; 30: 1901-1903

Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipin. A review of its efficacy in the management of Hypertension. *Drugs* 2003; 63: 2449-72

Bangalore S, Kamalakkannan G, Parker S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-9

- Burnier M, Gasser UE. Efficacy and tolerability of Lercanidipin in patients with hypertension: results of a Phase IV study in general practice. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 8(14):2215-23
- Barchielli M, Dolfini E, Farina P et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1997; 29 (2): 1-15
- Barrios V, Navarro-Cid J, Herranz I et al. Lercanidipine: experience in the daily clinical practice. ELYPSE study. *J Hypertens* 2000; 18 (2): 22
- Barrios V, Escobar C, Navarro Á et al. On Behalf of the Laura Investigators: Lercanidipin is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAUERA Study. *Int J Clin Pract*, November 2006; 60 (11): 1364-1370
- Beer NA, Jakubowicz DJ, Beer RM et al. Effects of nitrendipine on glucose tolerance and serum insulin and dehydroepiandrosterone sulfate levels in insulin-resistant obese and hypertensive men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 178-183
- Berkels R, Taubert D, Rosenkranz A et al. Vascular protective effects of dihydropyridine calcium antagonists. *Pharmacology* 2003; 41(4): 950-5
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10
- Bramlage P, Sharma AM, Kirch W. Arterielle Hypertonie bei adipösen Patienten. Rationale für eine prospektive Studie im hausärztlichen Bereich. *MMW-Fortschr. Med. Originalien* 2004; 2, 45-50
- Bramlage P, Wittchen HU, Pittrow D et al. Prevalence and Control of Hypertension in Overweight and Obese Patients in Primary Practice. *Am J Hypertension* 2004; 17: 904-10
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72
- Burchardi H, Larsen R, Kuhlen R et al. *Die Intensivmedizin*. Springer 2007; 10: 250
- Cafiero M, Giasi M. Long-term (12 month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (2): 45-49
- Corifeo® Fachinformation. UCB GmbH, Januar 2002
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), *Hypertension*. 2003; 42: 1206

Circo A. Active dose findings for lercanidipine in a double-blind, placebo-controlled design in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (2): 22-26

Cominacini L, Pasini AF, Pastorino AM et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. *J Hypertens* 1999; 17(12, Pt. 2): 1837-41

Cook JR, Glick HA, Gerth W et al. The cost and cardioprotective effects of enalapril in hypertensive patients with left ventricular dysfunction. *Am J Hypertens* 1998 Dec; 11 (12): 1433-41

Corsini A, Bonfatti M, Quarato P et al. Effect of the new calcium antagonist Lercanidipin and its enantiomers on the migration and proliferation of arterial myocytes. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28 (5): 687-94

Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906

DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194

Despres JP, Prud'homme D, Pouliot MC et al. Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *American Journal of Clinical Nutrition* 1991; 54: 471-477

Despres JP, Couillard C, Gagnon J et al. Race, Visceral Adipose Tissue, Plasma Lipids, and Lipoprotein Lipase Activity in Men and Women : The Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20(8): 1932 - 1938

Dörffel Y, Dörffel WV, Scholze J. Differentialtherapie mit Kalziumantagonisten. *J Hypertonie* 2004; 8 (3): 11-16

Ehram R, Stoffel S, Mensink G et al. Übergewicht und Adipositas in den USA, Deutschland, Österreich und der Schweiz. Institut für Sport und Sportwissenschaften, Universität Basel, Schweiz. Robert Koch Institut, Berlin. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, Jahrgang 55 2004; 11: 278-285

ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-1536

Euro Heart Survey on Secondary and Primary Prevention Of Coronary Heart Disease. EUROASPIRE III (1995-2007), ESC Congress 2007, Vienna, Austria



Europäische Charta für Herzgesundheit, 2007

European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II. EUROSPIRE II (1999-2000), *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72

European cardiovascular disease statistics – British Heart Foundation and European Heart Network – 2005

European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results EUROSPIRE I (1995-96), *European Heart Journal* 1997; 18: 1569-1582

Evidenzbasierte Leitlinie, Prävention und Therapie der Adipositas, Deutsche Adipositas Gesellschaft, 2006

Ferri C, Grassi D, Desideri G. Blood Pressure control in hypertensive patients. Is it time to change our strategy from monotherapy to fixed combinations? Department of Internal Medicine and Public Health, University of L'Aquila, Italy. *Mediforum* 2008: 1-15

Fischer AF, Avorn J. Economic implications of Evidence-Based Prescribing for Hypertonie. Can Better Care Cost Less? *J AM Med Assoc* 2004; 291(15): 1850-56

Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ et al. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 39-47

Flegal KM, Carroll MD, Odgen CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999 – 2000. *Jama* 288 2002; 22: 1723 – 1727

Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103; 1245–1249

Freher M, Challapalli S, Pinto JV et al. Current status of calcium channel blockers in patients with cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 1999; 24: 236-40

Gasser R, Köppel H, Klein W. Lercanidipin, a new third generation C-antagonist in the treatment of Hypertonie. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2: 169-74

Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ et al. Principles of Pharmacology: The pathophysiologic Basis of Drug Therapy. Lippincott Williams & Wilkins 2007; 2nd Edition: 446-447

Grassi G, Esler MD. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 719-734

- Grassi G, Seravalla G, Turri C et al. Short-versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 558-62
- Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 21: 597-603
- Haller H. Effective management of hypertension with dihydropyridine calcium channel blocker-based combination therapy in patients at high cardiovascular risk. *International Journal of clinical practice* May 2008; 62 (5): 781-90
- Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64: 163-169
- Helmert U, Strube E. Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985 bis 2002. *Gesundheitswesen* 2004; 66: 409-15
- Hense HW. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie und Implikation für die Prävention. *Dtsch Med Wschr* 2000; 125: 1397-02
- Herbette Leo G, Vecchiarelli M, Sartini A et al. Lercandipine: Short Plasma Half-Life, Long Duration of Action – Updated Molecular Model to Rationalize Its Pharmacokinetic Properties. *Blood Pressure Supplement* 2 Jan. 1998; 7 (1): 10-17
- Herpertz S & Senf W. Psychotherapie der Adipositas. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100 (20): 1367-73
- Heufelder AE, Spitzweg C, Joba W et al. Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Leptin beim Menschen. *Dtsch Arztebl* 1997; 94(44): A-2909 / B-2485 / C-2309
- Hockerman GH., Peterson BZ., Johnson BD., Catterall WA.: Molecular determinants of drug binding and action on L-type calcium channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 361-96
- Huang Z, Willet WC, Mason JE et al. Body Weight, Weight Change, and Risk for Hypertension in Women. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128 (2): 81-88
- INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens*. 1989 Oct; 3(5): 299-308
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press*. 2007; 16(2): 80-6
- Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2413-2446

Julius ST. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypert* 1993; 21: 886-93

Julius ST, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the value randomised trial. *LANCET* 2004; 19; 363 (9426): 2022-31

Kanai H, Tokunaga K, Fujioka S, Yamashita S et al. Decrease in Intra-Abdominal Visceral Fat May Reduce Blood Pressure in Obese Hypertensive Women. *Hypertonie* 1996; 27: 125–129

Karlsson C, Lindell K, Ottosson M et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and the enzymes required for its conversion to angiotensin II. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 3925-3929

Karpanou E, Vyssouzlis G, Daskalova D et al. Differential effect of antihypertensive drugs on pulse pressure. *Eur Heart J* 2002; 4: 208 (Abstract)

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-23

Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J: Regular Exercise as an Effective Approach in Antihypertensive Therapy. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; 36 (1): 4-8

Kortelainen ML, Särkioja T. Extent and Composition of Coronary Lesions and Degree of Cardiac Hypertrophy in Relation to Abdominal Fatness in Men under 50 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 574-579

Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L et al. Impact of Obesity on Metabolism in Men and Women. IMPORTANCE OF REGIONAL ADIPOSE TISSUE DISTRIBUTION. *J. Clin. Invest.* 1983; 72: 1150-1162

Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158 – 61

Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2007)

Leonetti G: High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. The safety profile of antihypertensive drugs as the key factor for the achievement of blood pressure control: Current experience with Lercanidipin. *High Blood Press* 1999; 8(2): 91-101

Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. The LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002, March 23; 359 (9311): 1004-10

Luque M, Ruilope LM, Tamargo J et al. Pharmacovigilance study of hypertensives with mild to moderate hypertension treated with lercanidipine. *Hipertensi3n* 2000; 17: 32

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87

Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB Journal* 15, 2727-2729

Masuo K, Mikami H, Ogihara T et al. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *Am J Hypertens* 2001; Res 10: 199-204

Masuo K, Mikami H, Ogihara T et al. Differences in mechanisms between weight loss-sensitive and -resistant blood pressure reduction in obese subjects. *Hypertens* 2001; Res 24: 371-376

Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group in Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995; 8: 189-92

Menne J, Park JK, Agrawal R et al. Cellular and molecular mechanisms of tissue protection by lipophilic calcium channel blockers. *FASEB J* 2006, 20 (7): 994-6

Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A et al. Lercanidipin vs. lacidipine in isolated systolic hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 799-806

Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease (MONICA Study) *DMW* 2000; 125: 1397-1402

Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 241-7

Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of Lercanidipin in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate Hypertension in a double-blind controlled study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997; 29 (2): 26-30

Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S et al.: Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15000 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006; 27 (1): 96-106

Murray DM, Hannan PJ, Jacobs DR et al. Assessing Intervention Effects in the Minnesota Heart Health Program. *Am J Epidemiol* 1994; 139 (1): 91-103

Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-64

Neutel JM. The use of combination drug therapy in the treatment of hypertension. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17: 81-8

Ninci MA, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (2): 41-45

Notarbatolo A, Rengo F, Scafidi V et al. Long-term effects of lercanidipine on the apolipoprotein profile of patients with mild-to-moderate hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp* 1999 Apr; 60: 228-36

Omboni St, Zanchetti A: Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. *Journal of Hypertension* 1998; 16: 1831-1838

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999–2004. In: *JAMA*. April 2006; 295 (13): 1549–1555

Pasanisi F, Contaldo F, de Simone G et al. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001; 11 (6): 401-6

Paterna S, Licata A, Arnone S et al. Lercanidipine in two different dosage regimes as a sole treatment for severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (2): 51-54

Pitt B, Byrington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-10

Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of Lercanidipin in patients with mild to moderate essential Hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1997; 29 (2): 31-35

Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 1989; 321: 868-73

Puig JG, Calvo C, Luurila O et al. Lercanidipin, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABDM. *Journal of Hypertension* 2007; 21: 917-924

Qureshi AI, Suri FK, Kirmani JF et al. Is PreHypertension a Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Stroke* 2005; 36: 1859-1863

Raikou M. Propective Diabetes Study Group (UKPDS): Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998; 317: 720–6

Rieder A. Statistische Mitteilungen zur Gesundheit in Wien 2000/2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Wien. Magistratsabteilung für Angelegenheiten der Landessanitätsdirektion, Dezernat II – Gesundheitsplanung, 2000/2, Wien 2001

Rissanen P, Vahtera E, Uusitupa T et al. Weight change and blood coagulability and fibrinolysis in healthy obese women. *Int. J. Obes.* 2001; 25: 212-218

Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipin in patients with chronic renal failure: The ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73-80

Rodgers A, Lawes C, MacMahon S. Reducing the global burden of blood pressure-related cardiovascular disease. *J Hypertens* 2000; 18 (suppl): 3–6

Rosenthal T, Rosenmann E, Tomassoni D et al. Effect of Lercanidipin on kidney microanatomy in Cohen-Rosenthal diabetic hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007; 12 (2): 145-52

Sabbatini M, Vitaioli L, Baldoni E et al. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294 (3): 948-54

Schmieder RE, Gatzka C, Schächinger H et al. Obesity as a determinant for response to antihypertensive treatment. *B. Med. J.* 1993; 307: 538-540

Schmieder R. Reduction of left ventricular hypertrophy (LVH) by antihypertensive therapy: results of a meta-analysis of all double blind randomised studies. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 261A-262A

Scholze J. Kalziumantagonisten. In: Scholze J (Hrsg). *Hypertonie – Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen*. 2. Aufl. Blackwell, Berlin-Wien, 1999; 82-99

Scholze J, Sharma AM. Behandlung der Hypertonie bei Adipositas. *Herz* 2001; 26 (3): 209-221

Scholze J.: Differential therapy with calcium antagonists. *Herz.* 2003 Dec; 28(8); 754-63

Scholze J. Pulse pressure in the therapeutic management of hypertension. *Herz* 2004; 29(3): 276-89

Scholze J, Grimm E, Herrmann D et al. Optimal Treatment of Obesity-Related Hypertension – The HOS (Hypertension-Obesity-Sibutramine)-Study. *Circulation.* 2007; 115: 1991-1998

Scholze J, Lilienthal W, Bramlage P: Cardiometabolic risk patients with abdominal obesity. Frequency and risk factor profile in primary care. *MMW Fortschr Med.* 2007 Sep 13; 149 (3): 103-10

Scholze J: Hypertonie Praxishandbuch, ABW Wissenschaftsverlag 2008; Kapitel 1, 2, 8, 9

Schotte DE, Stunkard AJ. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. *Arch Intern Med.* 1990 Aug; 150 (8): 1701–1704

Shigetoh Y, Adachi H, Yamagishi S et al. Higher Heart Rate My Predispose to Obesity and Diabetes mellitus: 20-Year Prospective Study in a General Population. *American Journal of Hypertension* (2009); 22, 151-155

Soma MR, Natali M, Donetti E et al. Effect of lercanidipine and its (R)-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits. *British Journal of Pharmacology* 1998; 125: 1471-1476

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Gruppe VIII A: Mikrozensus 2003 – Fragen zur Gesundheit. Persönliche Mitteilung. Wiesbaden, 2004

Taddei S, Ghiadoni L, Versari D et al. Calcium antagonist treatment by Lercanidipin prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41(4): 950-5

Testa R, Leonardi A, Tajana A et al. Lercanidipine (Rec15/2375): A Novel 1,4-Dihydropyridine Calcium Antagonist for Hypertension. *Cardiovascular Drug Reviews* 1997; 15 (3): 187-219

Testa R, Rimoldi O, Sironi G et al. Hemodynamic effects and power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities induced by lercanidipine and its enantiomers in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (1): 78-85

Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: A report from the American Heart Association Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113(6): e85-151

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus By Changes in Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *N. Eng. J. Med.* 2001; 344: 1343-1350

Ueshiba H, Miyachi Y. Effects of the Long-acting Calcium Channel Blockers, Amlodipine, Manidipine and Cilnidipine on Steroid Hormones and Insulin Resistance in Hypertensive Obese Patients. *Internal Medicine* 2004; Vol. 43 (7): 561-4

Umemura S, Nyui N, Tamura K et al. Plasma angiotensinogen concentrations in obesity. *American Journal of Hypertension* 1997; 10: 629-633

Van Harmelen V, Elisalde M, Ariapart P et al. The association of human adipose tissue angiotensinogen gene expression with abdominal fat distribution in obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000b; 24: 673-678

Van Zwieten PA, Pfaffendorf M. Pharmacology of the dihydropyridine calcium antagonists: Relationship between lipophilicity and pharmacodynamic responses. *J Hypertens* 1993; 11: 3-8

Vasan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men; The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287 (8): 1003 – 1010

Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation* 2001; 103: 2579-84

Veronesi M, Cicero AF, Prandin MG et al. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3(5): 1-7

Ward KD, Sparrow D, Landsberg L et al. Influence of insulin, sympathetic nervous system activity, and obesity on blood pressure: the Normative Aging Study. *J. Hypertens* 1996; 14: 301-308

Watanabe J, Tochikubo O. Relationship between visceral fat accumulation and hypertension in obese men. *Clin. Exp. Hypertens* 2003; 25: 199-208

Well GD, Noseworthy MD, Hamilton J et al. Skeletal muscle dysfunction in obesity and metabolic syndrome. *Can J. Neurol Sci.* 2008 Mar; 35 (1): 31-40

Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 1930-1935

WHO, Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Genf 2000

Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Vorausberechnung des Herzinfarktgeschehens in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 2002; 45: 438–445

Williams PT, Krauss RM, Stefanick ML et al. Effects of low fat diet, calorie restriction, and running on lipoprotein subfractions in moderately overweight men. *Metabolism* 1994; 43: 655-663



Wirth A. Adipositas: Epidemiologie, Ätiologie, Folgekrankheiten und Therapie. Springer, Heidelberg, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2000: 352 Seiten

Wirth A. Gewichtsreduktion senkt das kardiovaskuläre Risiko: Adipöse profitieren auf der ganzen Linie. *Cardiovasc* 2002; 2 (1): 22

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu. Effect of potentially modifiable risk factors with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937-52

Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palú C et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-76

Zanchetti A, Bond M, Hennig M et al. Calcium antagonist Lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term Trial (Clinical Investigation and Reports). *Circulation* 2002; 106: r47-r52

## **6. Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Christian Mueller-Stahl, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema: Die Differentialtherapie der Adipositas assoziierten Hypertonie mit dem Kalziumantagonisten Lercanidipin – eine Doppelblindstudie– , selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten erstellt habe.

Berlin, den 7.7. 2009

Christian Mueller-Stahl

## **7. Curriculum vitae**

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.**

## 8. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Scholze für die Überlassung des Themas und die vertrauensvolle Unterstützung besonders danken. Prof. Dr. Scholze legte seine schützende Hand über die Arbeit und ermutigte mich in meinem Vorhaben, dem Anspruch des Themas gerecht zu werden. Ohne seine geduldige und tatkräftige Anteilnahme, sein Fachwissen und seine Erfahrung würde es diese Arbeit nicht geben.

Einen herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. Ulrich Batzdorf MD, der mich stets motivierte.

Außerdem möchte ich sowohl meiner Tante Rosemarie Heiderich, Gymnasiallehrerin, als auch meiner Partnerin für die Unterstützung beim Korrigieren des Textes herzlich danken.

Einen besonderen Dank an meine Eltern.

