

Aus der Klinik für Innere Medizin und Dermatologie,
Medizinische Poliklinik der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Primäre Hochdrucktherapie mit einer Fixkombination
(Sicherheits- -und Wirkungsaspekte in der Akut- und
Dauerapplikation)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Der Charite` - Universitätsmedizin Berlin

von
Martina Bida

Lebus, Geburtsort Frankfurt/Oder

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J Scholze
2. Prof. Dr. med Th.Philipp
3. Prof. Dr. med. Th. Unger

Datum der Promotion:

1.6.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
 - 1.1. Die Bedeutung der Hypertonie
 - 1.2. Die Bedeutung der Hypertonie für Morbidität und Mortalität
2. Die Behandlung der Hypertonie
 - 2.1. Zielblutdruck
 - 2.2. Die medikamentöse Behandlung der Hypertonie
 - 2.2.1. Anforderungen an ein Antihypertensivum
 - 2.2.2. Gruppen der Antihypertensiva
 - 2.2.2.1. Kalziumantagonisten
 - 2.2.2.2. ACE Hemmer
 - 2.2.3. Kombinationstherapien
3. Ziel der Arbeit
4. Methodik und Ergebnisse
 - 4.1. Einschlusskriterien
 - 4.2. Ausschlusskriterien
 - 4.3. Abbruchkriterien
 - 4.4. Zeitlicher Ablauf der Prüfung
 - 4.5. untersuchte Parameter der Wirksamkeit
 - 4.5.1. Methoden der Blutdruckmessung
 - 4.5.1.1. Konventionelle Blutdruckmessung
 - 4.5.1.2. Die ambulante Selbst-Blutdruckmessung durch den Patienten
 - 4.5.1.3. die kontinuierliche Blutdruckmessung ,ABDM
 - 4.5.2. Die Untersuchungsmethoden während der Studie
 - 4.5.2.1. Die kontinuierliche Blutdruckmessung über 24 Stunden -ABDM
 - 4.5.2.2. Die Selbstmessung des Blutdrucks durch den Patienten
 - 4.5.2.3. Messung durch den Arzt in der Sprechstunde
 - 4.5.3. Laboruntersuchungen
 - 4.5.4. Die körperliche Untersuchung
 - 4.6. unerwünschte Ereignisse (EU)
 - 4.7. statistische Verfahren
5. Ergebnisse

- 5.1. Aufnahmeerhebungen
 - 5.1.1. Demografie
 - 5.1.2. Hypertonieschweregrade
 - 5.1.3. Allgemeinanamnese
 - 5.1.4. konventionelle Messung des Blutdruck und der Herzfrequenz durch den Arzt vor Behandlungsbeginn
 - 5.1.5. Selbstmessung des Blutdrucks und der Herzfrequenz durch den Patienten vor Behandlungsbeginn (Tag -14 bis Tag 0)
 - 5.1.6. Baseline der 24h-Messung (ABDM) am Tag 0
 - 5.1.7. Vergleich der unterschiedlich erhobenen Ausgangsdaten
 - 5.1.8. Sicherheitsparameter EKG
 - 5.1.9. Laboruntersuchungen
 - 5.1.10. Subjektive Beschwerden

- 5.2. Wirkung nach der ersten Medikamenteneinnahme
 - 5.2.1. ABDM
 - 5.2.1.1. Inzidenzen unerwünschter Ereignisse nach der ersten Medikamenteneinnahme im Gesamtkollektiv
 - 5.2.1.2. Unerwünschte Ereignisse nach systolischen Blutdruckkriterien
 - 5.2.1.3. Risiko orthostatischer Reaktionen nach der 1. Medikamenteneinnahme
 - 5.2.1.4. ABDM- Vergleich von Patienten mit und ohne antihypertensive Vorbehandlung

- 5.3. Auswirkung einer 4-wöchigen Pharmakotherapie
 - 5.3.1. Konventionelle Blutdruckmessung und der Herzfrequenz im Studienverlauf
 - 5.3.2. Selbstmessung des Blutdrucks und der Herzfrequenz im Studienverlauf
 - 5.3.3. ABDM im Studienverlauf
 - 5.3.4. Normalisierungsraten im Vergleich der Blutdruckmessmethoden
 - 5.3.5. Das Blutdruckverhalten in den frühen Morgenstunden
 - 5.3.6. Unerwünschte Ereignisse und Laborparameter während der 4-wöchigen Behandlungsphase
 - 5.3.6.1. unerwünschte Ereignisse
 - 5.3.6.2. Auswertung der Laborparameter

- 6. Diskussion
 - 6.1. Demografische Studiendaten-Ausgangssituation
 - 6.2. Studienprotokoll und Randomisierung
 - 6.3. Blutdruckverhalten in der Auswaschphase
 - 6.3.1. Die antihypertensive Vorbehandlung
 - 6.3.2. Vergleich verschiedener Messmethoden
 - 6.4. Ausgangslaborwerte
 - 6.5. antihypertensive Akuteffekte und Sicherheitsaspekte
 - 6.6. Blutdruckverlauf in den ersten 4 Wochen unter Therapie
 - 6.7. Betrachtung des Pulsdruckes
 - 6.8. Ergebnisse des ambulanten Blutdruckmonitorrings (ABDM)
 - 6.9. Vergleich der Blutdruckmessverfahren im Studienverlauf
 - 6.10. Morgendlicher Blutdruckanstieg

- 6.11. Verträglichkeit und Sicherheit
 - 6.12. Organschutz
 - 6.13. Indikationsspektrum von ACE-Hemmer/ Kalziumantagonisten-Kombinationen
 - 6.14. Die Bedeutung von antihypertensiven Fixkombinationen
7. Zusammenfassung

1. Einleitung

1. 1. Die Bedeutung der Hypertonie

Die Hypertonie ist nicht nur die häufigste Erkrankung in Europa und der westlichen Welt, sondern auch einer der wichtigsten Risikofaktoren für Arteriosklerose, neben Adipositas, Hypercholesterinämie, Lipoproteinämie und Nikotinabusus, und somit einer der führenden Ursachen für Tod und kardiovaskuläre Morbidität. Dabei besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks (des systolischen wie auch des diastolischen) und dem Risiko eines Schlaganfalls. (Hypertension Detection and Follow up Programm Cooperative Groups 1979, Mc Fate-Smith 1977, Neaton 1992, Veterans Administration Study Group 1967 und 1975) oder eines kardialen Ereignisses, wobei dem systolischen Blutdruck eine weit wichtigere Rolle für die Entstehung eines kardiovaskulären Ereignisses zukommt. (Scholze. J)

Trotz der Vielzahl der heute zur Verfügung stehenden gut etablierten antihypertensiven Wirkprinzipien und der zunehmenden Aufklärung der Patienten sind bei der Erkennung und Behandlung der arteriellen Hypertonie noch viele Verbesserungen wünschenswert.

In Deutschland gehen Hochrechnungen davon aus, dass von den ca. 16 Mio. Betroffenen z.Z. nur etwa 10 Mio. ärztlich behandelt werden. (Epstein M., Hosie J.)

Trotz der sehr günstigen Voraussetzungen im Hinblick auf Diagnose und Therapie bleibt die Versorgung der Hypertoniker in der Bevölkerung bisher weit hinter den Möglichkeiten und Erwartungen zurück (MONICA- Augsburg)

Die Gründe für diese Defizite sind bei Diagnostik und Therapie mannigfaltig, angefangen von mangelnder Patient compliance bis hin zur möglichen inkonsequenten Therapigestaltung durch den behandelnden Arzt.

Die niedergelassenen Kollegen sehen sich in der täglichen Praxis mit einer Vielzahl von Schwierigkeiten konfrontiert, von mehr als 300 auf dem Markt befindlichen antihypertensiven Medikamenten bis zur Reglementierung und Arzneimittelbudget-Zwängen von Seiten der Krankenkassen. Eine Verbesserung der antihypertensiven Therapie und eine Erleichterung für den niedergelassenen Arzt würde die frühzeitige Anwendung von sinnvollen Kombinationspräparaten erreichen, angesichts der Tatsache, dass ohnehin nur ca. ein Drittel der Hypertoniker unter einer Monotherapie normotone Werte erreichen.(Materson BJ., Philipp TH.) und dass die Anwendung der Kombinationspräparate zwangsläufig die Compliance verbessert.

1.2. Die Bedeutung der Hypertonie für Morbidität und Mortalität

Schon jetzt leidet jeder 4. Erwachsene der westlichen Welt an Hypertonie. Steigende Lebenserwartung sowie die immer weitere Verbreitung von Bewegungsmangel und Adipositas (body mass index > 30) lassen erwarten, dass die Anzahl der Hypertoniker massiv zunehmen wird. (van Rossum CT.)

Das entscheidende Ziel der Hochdruckbehandlung ist die Senkung der Hochdruck-assoziierten Folgeschäden an Herz (koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz) Niere (Niereninsuffizienz), Hirn (Apoplektischer Insult, vaskuläre Demenz, hypertensive Enzephalopathie) und deren Folgeschäden an Augen (retinale Blutungen und/oder Papillenödem) und Gefäßen (dissezierendes Aortenaneurysma, symptomatische arterielle Verschlusskrankheit). Dabei korrelieren die bekannten Risiken für die Entstehung einer Hypertonie wie viszerale Adipositas, physikalische Inaktivität, Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Kochsalz und Alkohol mit den Schweregraden der Hypertonie bei der Ermittlung des individuellen kardiovaskulären Risikos.

Das Risiko eine kardiovaskuläre Komplikation zu erleiden, beginnt bereits bei der milden Hypertonie (Schweregrad I), wenn andere Risiken gleichzeitig vorhanden sind und vergrößert sich mit zunehmender Blutdruckhöhe. (Tab.1).

Beurteilt wird das individuelle Risiko außerdem nach diesen Faktoren:

- Rauchen
- Dyslipoproteinämie
- positive Familienanamnese, sowie Männer >55 Jahre, Frauen > 60 Jahre

Grundlage dieser Einteilung sind die Daten aus den großen epidemiologischen Studien wie der Framingham-Studie. Es wurde ein 10-Jahres-Risiko errechnet, an einer kardiovaskulären Ursache zu sterben oder einen nichttödlichen Myokardinfarkt zu erleiden. Das Risiko wird definiert als:

- < 15% niedriges Risiko
- 15-20 % mittleres Risiko
- 20-30% hohes Risiko
- >30% sehr hohes Risiko

Tab 1: Risikoevaluierung mittels kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen sowie Blutdruck (Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga 2003 und 2005)

Risikofaktoren und Erkrankungen (außer Bluthochdruck)	Schweregrad I Milde Hypertonie 140-159 syst 90-99 diast	Schweregrad II mittelschw.Hyperto. 160-179 syst 100-109 diast	Schweregrad III schwere Hypert. ≥ 180 syst ≥ 110 diast
Keine anderen Risikofaktoren	niedriges Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko
1-2 Risikofaktoren	mittleres Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko
3+mehr Risikofaktoren	hohes Risiko	hohes Risiko	sehr hohes Risiko
Folge- +Begleiterkrankungen	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko	sehr hohes Risiko

Aufgrund dieser Erkenntnis ist grundsätzlich eine Blutdrucknormalisierung anzustreben, wobei alle Hypertoniker mit hohem und sehr hohem Risiko eine Pharmakotherapie benötigen. Allgemeinmaßnahmen können bei niedrigem Risiko für sechs bis zwölf Monate ausgereizt werden, sind aber immer auch integrativer Bestandteil einer Pharmakotherapie bei höherem Risikostatus.

Die Häufigkeit von Kardio- und cerebrovaskulären Komplikationen liegt bei behandelten Patienten mit Hypertonie immer noch über den von normotonen Personen. Grund hierfür ist die sehr häufig nicht ausreichende Qualität der Blutdruckeinstellung. Die Ergebnisse verschiedener Studien zeigen, dass nur ein Teil (20-40%) der behandelten Patienten den gewünschten Zielblutdruck (JNC VII) erreichen.

Der Grund dafür liegt neben der Compliance (Jones JK.) der Patienten im wesentlichen an zwei Punkten. Nur ein relativ kleiner Teil der behandelten Personen erreichen den angestrebten Zielblutdruck unter der Therapie und weniger als 50% der

Hochdruckpatienten erfahren eine Normalisierung des Blutdrucks unter einer Monotherapie. (Rautenberg B.) Um die Zahl der normoton eingestellten Hypertoniker zu erhöhen, wird somit die Kombination von Antihypertensiva notwendig. Die HOT Studie (Hansson L.) hat verdeutlicht, dass der angestrebte Ziel-Blutdruck nicht leicht zu erreichen ist; Sieben von zehn Patienten haben dazu zwei oder mehr Medikamente einnehmen müssen. Dies fand auch Bestätigung in weiteren aktuellen Studien wie VALUE (Kjeldsen S.) und INVEST (Carl J.) bei der ungeachtet der zu Anfang der Studie aufgetretenen Blutdruckunterschiede die Qualität der Blutdruckeinstellung bei den Patienten in beiden Gruppen nach anfänglich nur 22 % am Ende durch Kombination bis zu 62 % der empfohlene Zielbereich erreicht werden konnte. INVEST zeigte außerdem ,dass bei Hypertonikern mit gesicherter KHK die koronare Morbidität bei Absenkung des diastolischen Wertes < 75 mmHg bei sich vergrößerndem Pulsdruck wieder zunimmt. Die Anwendung von sinnvollen Kombinationspräparaten rückt deshalb immer mehr in das Interesse der behandelnden Ärzte.

2. Die Behandlung der Hypertonie

2.1. Zielblutdruck

Tab 2: Definition und Klassifikation des Blutdrucks (in mmHg) (European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension; ESC 2003)

Kategorie	systolisch	diastolisch
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Hochnormal	130-139	85-89
Hypertonie Grad 1 (mild)	140-159	90-99
Hypertonie Grad 2(moderat)	160-179	100-109
Hypertonie Grad 3 (schwer)	>180	>110
Isolierte systolische Hypertonie	>140	<90

Für die 24-Stunden-Messung gilt als obere Normgrenze für die Tagesmittelwerte (7-22.00 Uhr) 135/85 mmHg, für den Nachtmittelwert eine obere Normgrenze von 120/70 mmHg und für den 24-Stunden-Mittelwert ein oberer Normwert von 130/80 mmHg.

Konkret bedeutet das, dass für jüngere Patienten 120-130/80 mmHg und für ältere (60-80jährige) 140/90 mmHg gefordert wird. (Empfehlungen des Joint National Committees der USA –JNC VII,)

Das Erreichen besonders niedriger Werte (120/ 75) wird bei langsam fortschreitender Niereninsuffizienz mit manifester Proteinurie, renaler Hypertonie und bei Diabetes mellitus gefordert (Hansson L., MONICA Augsburg). Das bedeutet nicht, dass die Blutdrucksenkung in kürzester Zeit realisiert werden muss, da bei zu schneller und drastischer Blutdrucksenkung ein Ansteigen der ischämischen kardiovaskulären Komplikationen befürchtet wird obwohl neuere Daten der VALUE-Studie eine deutlich geringere kardiovaskuläre Morbidität zeigten, wenn der Blutdruck in den ersten 3-6 Monaten nach Studienbeginn normalisiert war (Weber MA.).

Es konnte beobachtet werden (Scholze J., Cruickshank JM.), dass eine Senkung des diastolischen Drucks <85 mmHg bei Hypertonikern mit begleitender KHK zu einer Zunahme der Myokardhäufigkeit führte. („J-shaped-curve“-Phänomen) sowie zu gehäuften pathologischen EKG-Veränderungen. Da diese Daten aber nicht aus prospektiv randomisierten Interventionstudien stammen, müssen sie kritisch betrachtet werden und spätestens seit der HOT Studie wurde nachgewiesen, dass der größte Behandlungsnutzen hinsichtlich der Prognoseverbesserung bei Blutdruckwerten zwischen 135-140 mmHg systolisch und 80-85 mmHg diastolisch liegt, obwohl in der HOT Studie ein höheres Eintrittsalter als in anderen Studien vorlag. (Hansson L.) . Bei Diabetikern konnte dagegen auch bei einem Zielblutdruck von 80 mmHg diastolisch eine weitere Reduktion (51%) kardiovaskulärer Komplikationen im Vergleich zu der Gruppe mit dem Zielblutdruck 90 mmHg nachgewiesen werden. Die Daten der prospektiven INVEST-Studie legen allerdings auch nahe, dass speziell sehr niedrige diastolische Werte (< 75-80 mmHg) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wieder zu einem Anstieg der koronaren Morbidität führen (Carl J.).

In letzter Zeit wird zunehmend diskutiert, ob auch die isolierte systolische Hypertonie konsequent zu behandeln ist. Die Frage muss deutlich bejaht werden, da nach Auswertung von mehreren Interventionsstudien feststeht, dass auch diese Patienten eine erhöhte

Gesamtmortalität aufweisen und die konsequente Therapie die Gesamtmortalität um 13 Prozent, die kardiovaskuläre Mortalität um 18 Prozent und die Schlaganfallrate um 30 Prozent verringert.(Dtsch. Ärzteblatt.. Staessen A.) . Problematisch gestaltet sich allerdings die Behandlung der Patienten, die älter als 80 Jahre sind. Auf dem AHA-Congress in Dallas TX im November 2005 wurde von Moser et al eine Studie vorgestellt, in der gezeigt werden konnte, dass die Absenkung des Blutdrucks unter 140 systolisch und unter 60 diastolisch gefährlich für die cerebrale Perfusion werden könnte, diese Studie wurde mit Patienten durchgeführt, bei denen eine Behandlungsindikation vorlag. (Moser 2005)

2.2. Die medikamentöse Behandlung der Hypertonie

2.2.1 Anforderungen an ein Antihypertensivum

Der praktisch tätige Arzt erwartet nach definitiver Diagnosestellung und Einschätzung des individuellen Risikos des Patienten von der eingeleiteten Pharmakotherapie vor allem:

- eine sichere 24-Stunden-Wirkung ohne Toleranzentwicklung bei Langzeitgabe
- ein hohes Sicherheitspotential mit minimaler Nebenwirkungsrate
- die Verhinderung der Hypertoniefolgeschäden
- und eine günstige Kosten-Nutzen-Relation

Entscheidend bei der Wahl des Antihypertensivums ist heute nicht nur das Erreichen des Zielblutdruckes ,sondern vor allem der Nachweis, dass die Substanzklasse die kardiovaskuläre Morbidität und –Mortalität wirksam reduzieren kann.

Hier liegt bei dem Erreichen des Ziels, die Gesamtmorbidität zu verbessern ein großes Potential im Hausarztbereich, da immer noch moderne Medikamente, die den heutigen Anforderungen standhalten können, den Patienten aus Kosten- oder anderen Gründen vorenthalten werden.

2.2.2. Gruppen der Antihypertensiva

Bei der prinzipiellen einführenden Besprechung der Antihypertensiva beschränke ich mich bei den Substanzklassen auf Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer , da diese in unserer Studie Anwendung fanden.

2.2.2.1 Kalziumantagonisten

Alle 3 der z.Z. zugelassenen Gruppen, Phenylalkylamine, Benzothiazepine und Dihydropyridine, bewirken eine Senkung des peripheren Widerstands durch die Blockade des L-Typ-Kalziumkanals an der glatten Muskulatur und der Herzmuskulatur jedoch mit unterschiedlicher Selektivität, Wirkungsdauer, Nebenwirkungsprofil, organprotektive Effekte und Stimulation vasopressorischer Systeme (Sympathisches Nervensystem und RAAS) sowie einer unterschiedlichen antiarteriosklerotischen Potenz. Verapamil- und Diltiazemabkömmlinge sind außerdem negativ chronotrop und dromotrop und senken somit die Herzfrequenz und wirken antiarrhythmogen. Dihydropyridine werden vor allem in ihrer Wirkungsdauer und der Schnelligkeit des Wirkungseintritts beurteilt, da infolge eines raschen Blutdruckabfalls über eine Aktivierung der Barorezeptoren eine akute sympathische Stimulation ausgelöst wird, die für viele unerwünschten Nebenwirkungen verantwortlich ist (Tachykardie, Palpitationen, Unruhezustände, Kopfschmerzen).

Dihydropyridine der II. und III. Generation zeichnen sich durch eine lange Halbwertszeit (Amlodipin, Lacidipin, Lercanidipin, Manidipin) hohe Lipophilie mit gesicherter 24-h-Wirksamkeit und antioxidativer Potenz aus. Sie sind stoffwechselneutral, organprotektiv und seit vielen Jahren erprobt. (Scholze J.)

In der HOT-Studie, in der Felodipin in retardierter Form (ER) zur Anwendung kam, war die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität um ca. 30 % besser als in früheren Studien mit Diuretika und Betablockern. (Collins R., Isles CG., Scholze J.). Sie sind ausgezeichnet kombinierbar mit ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten und Betablockern, (nur Dihydropyridine) (Hansson L., Scholze J.).

Aufgrund ihrer Heterogenität müssen sie differenziert eingesetzt werden nach ihrer Beeinflussung auf die Kreislaufregulation, der Begleiterkrankungen sowie der Risikofaktoren (Scholze J. Dominiak P.).

Besonders interessant sind die Kalziumantagonisten wegen der Fähigkeit, frühzeitig arteriosklerotische Läsionen beeinflussen zu können (PREVENT, ARES, ELSA, Pitt B., Stumpe K., Zanchetti A.) indem sie in die zellulären Interaktionen zwischen Endothel, glatten Muskelzellen, Monozyten und Thrombozyten, also die frühe Phase der Atherosklerosentwicklung, eingreifen können. In fortgeschrittenen Stadien ist ihr protektives Potential jedoch geringer. (Scholze J.).

2.2.2.2. ACE Hemmer

Sie inhibieren das unspezifische Angiotensin-Convertingenzym, das nicht nur die Biosynthese von Angiotensin II aus Angiotensin I katalysiert, sondern auch den Abbau von Bradykinin in inaktive Fragmente. Das hat zur Folge, dass weniger Angiotensin -II, einer der stärksten Vasokonstriktoren, entsteht und über eine Stimulation von Bradykinin II - Rezeptoren im Endothel vermehrt Stickstoffmonoxid, als wichtigster Vasodilatator freigesetzt wird (Bönner G.). Daraus resultieren eine Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur, eine Regression von hypertrophiertem Gewebe und durch vermindert freigesetzten Aldosteron ein verringertes intravasales bzw. extrazelluläres Volumen.

Die größte Relevanz für die Differenzierung der verschiedenen auf dem Markt befindlichen Medikamente spielen in der klinischen Praxis die Wirkungsdauer, ihre renale Elimination, hohes Gewebepenetrationsvermögen und die Beeinflussung der Begleiterkrankungen.

ACE- Hemmer beeinflussen nicht die autonomen kardiovaskulären Reflexe und hämodynamische Parameter wie das Herzzeitvolumen oder den Pulmonalgefäßwiderstand. Durch die Inaktivierung des RAAS verlangsamen die ACE Hemmer über den blutdrucksenkenden Effekt hinaus signifikant (Maschino G., The GISEN Group) den Funktionsverlust bei Nierenkrankheiten durch Verminderung der Glomerulosklerose und Hemmung mesangialer Proliferation.

ACE-Hemmer sind bestens etabliert in der Behandlung verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen neben der Behandlung der Hypertonie auch bei der koronaren Herzerkrankung, der Herzinsuffizienz und dem akuten Myokardinfarkt. Mit der HOPE Studie konnte für Patienten mit hohem vaskulärem Risiko und normaler linksventrikulärer Pumpfunktion eine signifikante Verminderung von kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall bei Therapie mit Ramipril gezeigt werden (HOT Study, N.Engl.J.Med 2000). Dabei werden die günstigen Studienergebnisse nur partiell auf die blutdrucksenkenden Eigenschaften des ACE-Hemmers zurückgeführt und weitere Effekte wie Antagonisierung AngiotensinII-vermittelter Vasokonstriktion, eine verminderte Proliferation von Gefäßwandmyozyten sowie eine Abschwächung Plaquerupturbegünstigender Effekte vermutet. Darüber hinaus werden eine Verbesserung der endothelialen Funktion, eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie sowie ein stimuliertes endogenes Fibrinolyse-System diskutiert (Francis GS., HOT-Study,

CONSENSUS-Trial Study Group., Scholze J.) Außerdem konnte eine vorteilhafte Beeinflussung der Thrombozytenaggregation nachgewiesen werden.(Skowasch D.) .

Unumstritten sind inzwischen die positiven Einflüsse der ACE-Hemmer bei der Behandlung der Herzinsuffizienz. (SOLVD, SAVE ,CONSENSUS), die in allen Stadien der NYHA-Klassifikation indiziert ist. Nach einer Meta-Analyse aller ACE-Hemmer-Studien sinkt die Letalitätsrate bei Patienten aller NYHA-Stadien im Mittel um 22 % (Soghikian K.).

ACE-Hemmer eignen sich besonders für die Behandlung der Diabetiker, da sie geringfügig die Glukoseverwertung in der Peripherie verbessern und somit der Insulinresistenz entgegenwirken. (Scholze J.).

Die besondere Bedeutung dieser Wirkstoffklasse liegt nicht nur in der gesicherten antihypertensiven Wirkung und der damit verbundenen Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sondern darüber hinaus in der antiproliferativen, der endothelprotektiven und der antiarteriosklerotischen Potenz, die dadurch letztendlich einen Organschutz vermittelt.

2.2.3 Kombinationstherapien

Wenn eine Monotherapie mit den empfohlenen Substanzklassen nicht zur optimalen Blutdruckregulierung führt, was bei mehr als der Hälfte der Hypertoniker der Fall ist , (Materson BJ., Philipp TH.) wird die Kombination von Antihypertensiva notwendig. Dies ist auch aus den Daten der HOT-Studie ersichtlich (Hansson L.) , in der eine Kombinationstherapie am häufigsten bei der Zielgruppe 80 mmHg diastolisch erforderlich war (71 % der Patienten).

Da die essentielle Hypertonie eine heterogene Erkrankung ist, bei der verschiedene Regulationssysteme involviert sind , ist die Anwendung von Antihypertensiva mit verschiedenen Wirkmechanismen sinnvoll und notwendig, um den individuellen Patienten und seine diversen Begleit- und Folgeerkrankungen optimal einstellen zu können.

Wird der Blutdruck nicht ausreichend gesenkt, und somit das Therapieziel nicht erreicht, ergeben sich 2 Möglichkeiten für den behandelnden Arzt:

1. Die Dosis der Monotherapie kann gesteigert werden ,provoziert aber in der Regel mehr unerwünschte Effekte als eine weitere signifikante Blutdrucksenkung (Scholze J.) oder
2. kann frühzeitig mit einer Kombinationstherapie begonnen werden .

Eine frühzeitige Kombinationstherapie sollte auch erfolgen, wenn die Kombinationstherapie aus Gründen der Begleit- oder Folgeerkrankung gewünscht wird z.B. Hypertonie und zusätzlich Herz- oder Niereninsuffizienz erfordert das Einsetzen eines ACE-Hemmers. (Materson BJ., Dominiak P.).

Natürlich gelten bei einer fixen Kombination einige Voraussetzungen.

Hier ist in erster Linie die vergleichbare Wirkdauer der einzelnen Komponenten zu nennen, die eine Einmalgabe pro Tag ermöglichen sollte.

Es darf außerdem zu keiner relevanten schädlichen Interaktion der beiden Kombinationspartner kommen.

Es sollte nachweislich jede Substanz zur antihypertensiven Wirkung beitragen, es muss belegt sein, dass die Kombination einer Monotherapie zumindestens in der antihypertensiven Wirkung oder in Bezug auf das Auftreten von Nebenwirkungen überlegen ist. Die Kombination muss pharmakologisch und klinisch sinnvoll sein.

Eine Kombinationstherapie sollte zu additiven oder synergistischen antihypertensiven Effekten führen mit geringerem Einsatz der Monotherapie-Dosen und dadurch zu einer verbesserten Verträglichkeit und zur Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen.

Die weltweit am meisten verbreiteten Kombinationen sind Betablocker und Diuretika bzw. ACE Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker plus Diuretikum. Neben der unbestritten deutlich stärkeren Blutdrucksenkung und Vorteil bei speziellen Zusatzindikationen (z.B. Herz- und Niereninsuffizienz) haben speziell Betablocker plus Diuretika den Nachteil , nicht stoffwechselneutral zu sein. Beide Substanzklassen führen in der Mono- und erst recht in der Kombinationstherapie zu deutlich höheren Diabetes-Neuerkrankungsraten , die 20-30% über derjenigen der Behandlung mit ACE –Hemmern , Angiotensin-Rezeptor-Blockern oder Kalziumantagonisten in der Kombination liegen.

(ASCOT, INVEST, LIVE, ALLHAT) (MeurinP. ,Carl J, Julius S., Davis BR) .

Die negativen metabolischen Auswirkungen sind in der Kombination Betablocker (auch Beta-1-selektive) plus Diuretikum am größten. Während die Zugabe eines Diuretikums zum primär stoffwechselneutralen Kalziumantagonisten , wie in der INVEST-Studie beobachtet, erst bei 25 mg HCT zu einer Steigerung der Diabetesinzidenz führte, genügten bei Atenolol bereits 12.5 mg HCT zur signifikanten Erhöhung der Typ-II- Diabetes-Neuerkrankungsrate (Carl J.).

Diuretika stimulieren vor allem aufgrund des Na-und Volumenverlustes das RAAS, das nun wirkungsvoll von den ACE Inhibitoren unterdrückt wird. ACE Hemmer sind

wesentlich effektiver wirksam, wenn das RAAS infolge der Natrium-Verringerung aktiviert ist. Außerdem können durch die Kombination die Nebenwirkungen der Diuretika auf den Elektrolytstoffwechsel durch ACE Hemmer deutlich abgeschwächt werden.

(Scholze J., MacGregor GA) Je aktiver das RAAS, desto ausgeprägter ist die Wirkung von Substanzen, die es unterdrücken können (ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten) (Scholze J.) Die Fixkombination aus ACE-Hemmer und Diuretikum senkt additiv das Herz-Zeit-Volumen und den gesamtperipheren Widerstand ohne wesentliche Beeinflussung der Herzfrequenz. Die spezifischen Nebenwirkungen der ACE-Hemmer bleiben jedoch durch Diuretika unbeeinflusst. Diese Fixkombination ist aus klinischer Sicht eine ideale Kombination, da beide Substanzklassen synergistisch den Blutdruck senken und nur eine geringe Diuretikadosierung ausreicht, um die Wirkung des ACE-Hemmers deutlich zu verstärken.

Allerdings zeigen vergleichende Studien bei Diabetikern, dass eine Hochdrucktherapie mit ACE Hemmern plus Kalziumantagonisten vom metabolischen Aspekt her der Kombination ACE-Hemmer /Diuretikum überlegen ist (Holzgreve H.).

Unter ACE Hemmung kann, wenn auch lokalisiert, unterschiedlich Angiotensin II entstehen, für dessen Bildung andere Enzyme verantwortlich sind, die durch ACE Hemmung nicht inhibierbar sind. Zudem beantwortet der Körper in der Regel jeden vasodilatatorisch ausgelösten Blutdruckabfall mit einer endogenen neurovegetativen Aktivierung, die stark vom Sympathikus und damit mit Noradrenalin mit getragen werden.

Dieser Effekt ist der gewünschten peripheren Vasodilatation entgegengerichtet und vermindert damit den antihypertensiven Effekt von ACE-Hemmern.

Ein Teil dieser unerwünschten Effekte wird durch Rezeptoren vermittelt, bei denen Ca^{++} eine wichtige Rolle spielt. Durch die Wirkung der Ca^{++} -Antagonisten steht intrazellulär weniger Ca^{++} zur Verfügung, insofern können Angiotensin II und Noradrenalin auch weniger am Rezeptor wirksam werden (The CONSENSUS Trial) Umgekehrt können jedoch Ca-Antagonisten über ihren peripheren Angriffspunkt reflektorisch das RAAS und den Sympathikus stimulieren.

Ein besonders günstiger Synergismus besteht bei der Wirkung an der Niere:

ACE- Hemmer vermindern den Tonus des Vas efferens, Ca-Antagonisten (Dihydropyridintyp) den des Vas afferens. Der Vorteil dieser Kombination liegt damit in den synergistischen Effekten auf den Blutdruck und die Begleiterkrankungen,

insbesondere durch die verschiedenen Kardio- -und nephroprotektiven Wirkungen, die diese Kombination besonders attraktiv macht. Da ACE Hemmer eine besondere Indikation bei Patienten mit Hypertonie und Diabetes mellitus besitzen und Kalziumantagonisten sich bei Diabetes mellitus neutral verhalten, kann diese Kombination bei solchen Patienten günstig eingesetzt werden.

Die Kombination aus Ramipril und Felodipin ist pharmakokinetisch vergleichbar und in einer Einmaldosis über 24 Stunden wirksam. Arbeitsgruppen um Stornello und Morgan beobachteten sogar einen überadditiven Effekt ,der dem einer „Standard.triple“-Therapie (Beta blocker, Vasodilatator plus Diuretikum) überlegen war.(Scholze J.).

Eine prospektive doppelt-blinde Dosisfindungsstudie von Scholze et al (Tab 3) mit 507 Patienten hatte ergeben, dass in der Kombination beider Mittel bei der Dosierung 5mg/5mg eine optimale Blutdrucksenkung und oberhalb dieser Dosis kein deutlich zunehmender Effekt auftritt. Ödeme und Flash-Symptome traten in keiner Behandlung bis 5 mg / 5 mg auf. Die kumulierte Normalisierungsrate bei der Kombination Ramipril 5 / Felodipin 5 lag bei 80% in der Langzeitstudie. Die Verträglichkeit während der Studie zeigt Tab.4

Tab 3 : Systolische Blutdrucksenkung (mmHg) bei Ramipril/Felodipin-Kombination (Scholze J.)

			Ramipril			
Felodipin		0	2.5	5	10	
mg						
0		3,7	7,1	11,0	10,5	
5		10,2	14,3	19.7	16,0	
10		18,8	19,4	18,4	22,6	

Tab.4 : Nebenwirkungen von Ramipril/ Felodipin in den verschiedenen Wirkstärken im Vergleich Placebo (Scholze J.)

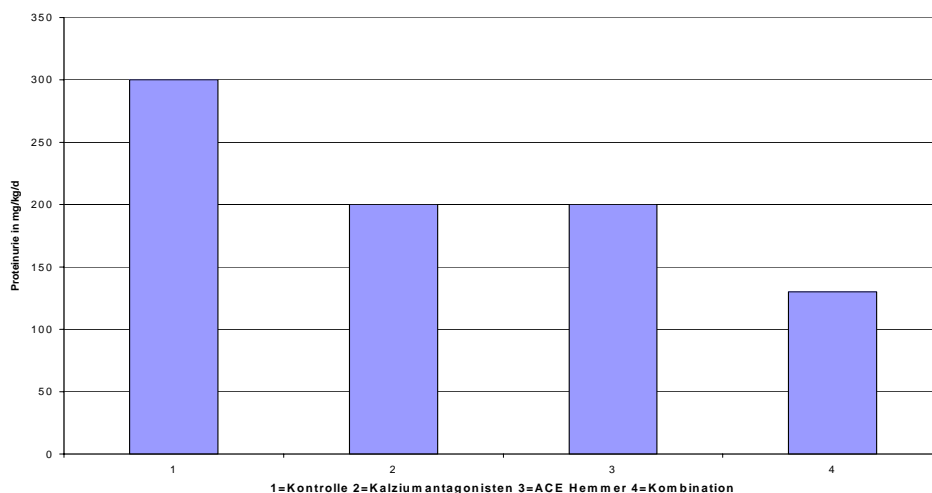
	Placebo	Ramipril /Felodipin 2,5/2,5	Ramipril/Felodipin 5/5	2xRamipril /Felodipin 5/5
Gesamtzahl	231 100%	681 100%	470 100%	61 100%
Kopfschmerzen	23 10%	41 6%	44 9,4%	3 4,9%
Husten	5 2,2%	31 4,6 %	26 5,5 %	4 6,6 %
Ödeme	7 3,0%	14 2,1%	9 1,9%	2 3,3 %
Übelkeit	5 2,5 %	17 2,5%	3 0,6%	1 1,6%

Die unerwünschten Ereignisse unter der Kombination Ramipril/Felodipin waren damit etwa 4 % häufiger als unter Placebo.

Diese Kombination wurde auch durch die HOT Studie verwendet und dadurch in einer Endpunkstudie gut belegt, besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus .

Die Nephroprotektion der beiden Einzelsubstanzen erhöht sich deutlicher in der Kombinationstherapie durch signifikante Reduktion der Proteinurie als in den beiden Einzelsubstanzen.(Schrader J. siehe auch Abb 1).

Abb 1. Proteinurie unter der Therapie mit Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern in Kombination im Vergleich zur Kontrollgruppe (p< 0,005) (Krönig M.)



Für diese Kombination ergibt sich aufgrund der wenigen Kontraindikationen ein breites Indikationsgebiet bei vielfältigen häufig vorhandenen Begleiterkrankungen und Risikofaktoren.

3. Ziel der Arbeit

Weltweit sind weniger als ein Viertel aller Hypertoniker normotensiv eingestellt. Obwohl hierfür die Gründe mannigfaltig sind, spielen die sich verschlechternde Patientencompliance mit Zunahme der Pillen wie auch einer zögerliche Umsetzung der Kombinationstherapien von Seiten der Ärzte eine große Rolle.

Primäres Ziel der vorliegenden Studie (Pilotstudie) war es, Ramipril, Felodipin und die Kombination aus Ramipril und Felodipin in 3 unabhängigen Zentren (Arztpraxen) nach 14-tägiger Wash-out-Phase über 28 Tage bei der Primärtherapie der arteriellen Hypertonie in offen randomisierter Folge einzusetzen, um die Sicherheit der Anwendung der Fixkombination im Vergleich zu den einzelnen Komponenten zu prüfen. Es sollte die Sicherheit der ersten Medikamenteneinnahme (Auswertung der ABDM nach der Wash-out-Phase) durch Erfassung orthostatischer Faktoren wie Absenkung des systolischen Drucks >30 mmHg oder unter 100mmHg in den ersten 6 Stunden bei Berücksichtigung der subjektiven Symptome der Patienten wie Schwindel, Synkopen oder Kopfschmerzen geprüft werden..

Sekundäres Ziel war es, die Effektivität und Sicherheit der Medikamente bei chronischer Applikation durch Vergleich der ABDM vor und nach Behandlung, sowie der Blutdruckverläufe der Selbstmessungen und Arztmessungen zu prüfen.

Veränderungen der Begleittherapien, Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Therapieabbrüche und subjektive Beschwerden bei der chronischen Applikation sollten erfasst werden.

Dabei sollte die antihypertensive Wirksamkeit unter Berücksichtigung der erforderlichen Dosis und ausgewählte Kofaktoren unter Verwendung von drei Methoden der Blutdruckmessung dargestellt werden:

- Ambulante Blutdruckmessung ABDM über 24 Stunden
- Selbstmessung des Blutdrucks durch den Patienten
- Konventionelle Blutdruckmessung beim Arzt (sitzend nach 5 min Ruhe)

Ein besondere Augenmerk in dieser vorgelegten Arbeit galt außerdem der Wirkung von Felodipin und Ramipril sowie deren Kombination in den frühen Morgenstunden aufgrund der Tatsache, dass das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall zwischen 6.00 und 12:00 Uhr aufgrund neuroendokriner Aktivierung erhöht ist.

Die eingesetzten Medikamente wurden ausgewählt aufgrund ihres hohen bekannten Organschutzes, den breiten Indikationsspektren und der Tatsache, dass für alle Substanzen eigenständige Voll- und Halb-Wirkdosen in Form von 5 mg und 2,5 mg zugelassen und rezeptierbar zur Verfügung standen. Darauf wurde insofern besonderer Wert gelegt, dass dies eine Praxisstudie sein sollte mit möglichst wenig Einschränkungen als sogenannte Ausschlusskriterien

4. Methodik und Ergebnisse

In die Studie wurden 149 Patienten mit arterieller Hypertonie der Schweregrade I-III nach WHO im Alter von 20 bis 65 Jahre einbezogen. Es wurden ambulante männliche und weibliche Patienten aus dem Krankengut dreier niedergelassener Praxen (2 Internisten, 1 Allgemeinmediziner) rekrutiert, wovon eine von mir geleitet wurde. Die Arbeit wurde durch die Firma AVENTIS unterstützt.

4.1. Einschlusskriterien

- o Alter 20.bis 65.Lebensjahr
- o Schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung des Patienten
- o Arterielle Hypertonie Schweregrad I-III nach WHO
- o 1. bei Hypertonikern ohne Vortherapie :syst RR 160-199 mm Hg und /oder diastolisch RR 110-119 mmHg
- o 2. ansonsten obere Grenzwerte 160-179/100-109 mmHg

Verifizierung der Kriterien am Tag 0

4.2. Ausschlusskriterien

- o Unverträglichkeit/ Allergie auf Prüfsubstanz
- o TIA/ Apoplex < 6 Monate
- o Instabile Angina pectoris /Myokardinfarkt < 6 Monate
- o Bekanntes Angioödem

- o Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen
- o Niereninsuffizienz (Kreatinin >1.8 mg/dl)
- o Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)
- o Leberinsuffizienz ,Transaminasen > 2-fach der Normalwerte
- o Karzinom / schwere chronische Infektionskrankheit
- o Instabiler Diabetes mellitus (HbA1c > 8.5 %)
- o Alkohol/Drogen/Medikamentenabusus
- o Adipositas (BMI > 40 kg/ m²
- o Sekundäre Hypertonie, Vitium cordis
- o Schwangerschaft, Stillzeit, nicht gesicherte Antikonzeption
- o Behandlung mit einer anderen Prüfsubstanz in den letzten 4 Wochen
- o Notwendigkeit einer anderen blutdrucksenkenden Therapie
- o Voraussichtliche Non-Compliance des Patienten

4.3. Abbruchkriterien

- o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UAW)
- o Abbruch durch Patienten
- o Allergische Reaktion
- o Non-Responder
- o Andere Gründe
- o Patient nicht compliant
- o Patient verstorben

Zeitlicher Ablauf der Prüfung

Besuch 1: Screening Tag –14

Es erfolgte die Prüfung der Einschluss- und Ausschlusskriterien, Patientenaufklärung und Aushändigung des Aufklärungsbogen, einholen des schriftlichen Einverständnisses, Erfassen der Anamnese und der Begleiterkrankungen, die konventionelle Blutdruckmessung durch den Arzt, (1.Messung nach 5 min Ruhe im Sitzen, 2.Messung nach 3 weiteren Minuten , immer zwischen 8.00 Uhr und 12.00 Uhr),Abnahme der Laborparameter und Erstellen eines Ruhe-EKG ,Erfassen der Begleittherapie

„Aushändigen des Patiententagebuchs in Zusammenhang mit einer mündlichen Anleitung und Aufklärung zum Ausfüllen des Begleitheftes und Ausgabe des Blutdruckmessgerätes für die ambulante Selbstmessung sowie die Erläuterung der Handhabung dieses Messgerätes. Nach dem 1. Besuch erfolgte eine 14-tägige Wash-out-Phase, in der der Patient sein eventuell bereits bestehendes Antihypertensivum absetzen musste.

Besuch 2: Behandlungsbeginn, Tag 0

Es wurden wieder 2 konventionelle Blutdruckmessungen durch den Arzt durchgeführt, erneute Ausschlusskriterien überprüft, unerwünschte Ereignisse und Änderungen von Begleittherapien dokumentiert und die Medikation verabreicht, die vorher doppelblind durch einen Zufallsgenerator randomisiert gelistet wurde. Am Tag 0 begann außerdem die erste ABDM.

Besuch 2a: Tag 1

Auswertung der Ergebnisse der ABDM und Mitgabe der Prüfmedikation

Besuch 3: Zwischenuntersuchung, Tag 14

Es erfolgte die konventionelle Blutdruckmessung durch den Arzt unter den gleichen Anforderungen der anderen Besuchstage.

Erfassen der Patientencompliance und unerwünschter Ereignisse sowie der Begleittherapie. An diesem Tag musste die Entscheidung getroffen werden, ob bei nicht Erreichen der geforderten Werte $<140/90$ mmHg (Mittelwert aus 2 Messungen) die Dosis zu verdoppeln ist. Es erfolgte im Bedarfsfall die Dosisanpassung.

Besuch 4: Abschluss der Behandlung, Tag 27

Überprüfung der eingenommenen Dosis der Studienmedikation. Beginn der zweiten ABDM.

Besuch 4a: Tag 28

Es erfolgte die Auswertung der Ergebnisse der ABDM, konventionelle Blutdruckmessung durch den Arzt w.o., überprüfen der Patientencompliance, erfassen UAW und der Begleittherapie, Abschlussuntersuchung (Gewicht, Erfassen von Begleiterkrankungen) und Labor.

Die Selbstmessung des Blutdrucks durch den Patienten erfolgte:

1x/Woche in den 14 Tagen der Wash-out-Phase, Am Tag 0 und je 1x / Woche während der Beobachtungsphase (Woche 1-4 nach Medikamentenapplikation)

Im Rahmen der Studie kamen die Medikamente Delix, Munobal und Delmuno in den initialen Dosierungen:

Delix: 1 Tablette a 2.5 mg Ramipril

Munobal: 1 Retardtablette a 2.5 mg Felodipin ER

Delmuno: 1 Filmtablette a 2.5 mg Ramipril/ 2.5 mg Felodipin ER täglich zum Einsatz.

Nach der Zwischenuntersuchung (Tag 14) war die Dosis bei unzureichender Wirksamkeit (RR > oder = 140/90 mmHg) auf 5 mg Ramipril , 5mg Felodipin ER bzw. 5/5 Ramipril/Felodipin ER zu erhöhen.

In der Wash-out-Phase wurde ein Placebo verabreicht.

4.5. Untersuchte Parameter der Wirksamkeit

4.5.1. Methoden der Blutdruckmessung

4.5.1.1. Konventionelle Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung ist der Grundpfeiler für die Diagnose und das Management der arteriellen Hypertonie. Alle Entscheidungen werden durch die Genauigkeit der Messung positiv oder negativ beeinflusst. In der Diagnostik der Hypertonie kommt der Praxismessung die Rolle eines Screeningparameters zu bei exakter Messung (Leitlinien der deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks 2003 und 2005) . Bei wiederholten Praxiswerten von ≥ 140 und /oder ≥ 90 mmHg (WHO) oder bei Vorliegen eindeutiger hypertensiver Folgeschäden müssen weitere Meßmethoden zur Anwendung kommen.(ABDM, ambulante Selbstmessung, Ergometrie) (Vetter H., Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga 2003). Die Fehler bei der Gelegenheitsmessung sind enorm und können nur durch das Anwenden des empfohlenen Standardverfahrens nach den Leitlinien der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks reduziert werden um die Diagnostik und Kontrolle der antihypertensiven Therapie sicherer zu machen.

Die geringe Aussagekraft über den antihypertensiven Effekt hängt mit der hohen Variabilität der einzelnen Gelegenheitsmessungen zusammen (Vetter H.,MONICA Augsburg). Zu beachten ist der bekannte „blutdrucksteigernde Effekt des Arztes“ (Mancia G.) und seiner Umgebung.

Die Diagnose „ Weißkittelhypertonie „ darf jedoch nicht allein nur aus der Diskrepanz zwischen Praxismessung und Selbstmessung gestellt werden ,sondern darf erst bei

normalen Werten in der ABDM und /oder Ergometrie sowie fehlenden Endorganschäden gestellt werden.

4.5.1.2. Die ambulante Selbst-Blutdruck-Messung durch den Patienten

Als obere Normgrenze für die Selbstmessung gilt nach WHO 135/85 mmHg im Gegensatz zur Gelegenheitsmessung in der Praxis (140/90 mmHg). Die Vorteile der Selbstmessung liegen in der einfachen Handhabung und Förderung der Compliance, die zusätzlich auch kostensparend wirkt („Kaiser Permanent Medical Care Program“, in San Francisco, 29% weniger Kosten als in der Kontrollgruppe) (Soghikian K.).

Nachteile sind die fehlende Beurteilung des nächtlichen Blutdrucks insbesondere der frühen Morgenstunden und die geringe Aussage zur Blutdruckvariabilität und psychische Stigmatisierung sowie die meist nicht fachgerechte Anleitung, die jedoch Voraussetzung für korrekt gemessene und dokumentierte Blutdruckwerte ist.

Die Genauigkeit der Messungen zu therapeutischen Zwecken kann nur durch die Erhöhung der Anzahl der Messungen erreicht werden. Der Unterschied zwischen Praxis- und Selbstmessung steigt mit dem Schweregrad der Hypertonie an und kann im Einzelfall bis zu 50 mmHg betragen! (Vetter H.).

Kjeldsen und Kleinert konnten in Studien eindeutig belegen, dass die Blutdruckwerte in der Häuslichkeit signifikant geringer als die in der Praxis lagen (Kjeldsen SE, Kleinert HD.) Dieser Unterschied wird nicht durch Geräte oder Messtechnik verursacht, sondern ist durch die Situation des Messvorganges bedingt. (Mengden T).

Bezüglich der prognostischen Wertigkeit für hypertensiv bedingte Endorganschäden ist die Selbstmessung der Praxismessung deutlich überlegen. (Vetter H., Okhubo T.).

4.5.1.3. Die kontinuierliche Blutdruckmessung -ABDM

Die besten Informationen über den Blutdruck gibt allerdings die zunehmend verbreitete 24-Stunden-Blutdruckmessung mit automatisch messenden und registrierenden Geräten. Durch die hohe Messdichte über den Tag (alle 15 min) und die Nacht (alle 30 min) bietet die ambulante 24-Std-Messung Vorteile gegenüber den anderen Messverfahren:

1. exakte Klassifizierung von Hochdruckkranken und Aufdeckung einer Praxishypertonie
2. Aufdeckung eines gestörten Tag/Nacht-Rhythmus und somit verbessertes Screening für die sekundären Hochdruckformen

3. verbessertes Einschätzen des individuellen kardiovaskulären Risikos
4. Verbesserte Therapieüberwachung, Vermeidung von Über- und Unterbehandlungen besonders nachts.

Die deutsche Hochdruckliga hat als obere Normgrenze für den Tagesmittelwert 135/85 mmHg festgelegt. Für den 24-Std-Mittelwert gilt 130 /80mmHg ,für den Nachtmittelwert 120/75 mmHg. Ein Absinken um weniger als 10% in der Nacht oder ein Blutdruckanstieg ist auffällig und sollte abgeklärt werden.

Verschiedenste Untersuchungen (Middeke M., Pickering T.) haben gezeigt, dass 20-30 % der Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten in der Arztpraxis normale Tagesmittelwerte in der ABDM aufwiesen, allerdings entwickeln über die Hälfte der“ Praxishypertoniker“ im Verlauf der nächsten Monate und Jahre eine manifeste Hypertonie (Middeke M.) und sollten deshalb regelmäßig kontrolliert werden. Es liegen inzwischen auch Beobachtungen vor, die bei Gelegenheitsmessungen in der Praxis einen normalen Blutdruck, bei ABDM am Tage dagegen erhöhte Werte aufwiesen (Lüders S., Vetter H.).

Es handelt sich hierbei um die „ Praxisnormotonie“, die bei ca. 8% der Hochdruckpatienten auftreten kann.

Das hat die nationalen und internationalen Hypertoniegesellschaften zum Umdenken in der Therapieführung insofern bewogen, dass das Paradigma des Beginns einer pharmakologischen Hochdrucktherapie verlassen wurde und erstmals 2003 vom JNC VII und auch den Europäern (ESH und ESC, 2003) der Beginn einer antihypertensiven Therapie mit Kombinationen in der Leitlinie empfohlen wird , wenn der Zielblutdruck mehr als 20 /10 mmHg unter dem des aktuell gemitteltem Patientenblutdruck liegt (JNC VII, 2003). In den Europäischen Leitlinien wird darüber hinaus gefordert, dass die Arzneimitteldosierungen in der Kombination lediglich die Hälfte der sonstigen Volldosis entsprechen soll. Dieser späte Paradigmenwechsel wurde quasi aus der Not der Ineffektivität der bestehenden Therapieempfehlungen geboren , er reflektiert aber auch die Sicherheitsbedenken einer primären Kombinationstherapie aufgrund generell fehlender diesbezüglicher Daten. Dieser Problematik wurde unsere Studie gewidmet.

Besonders geeignet ist die ABDM zur Überprüfung eines Therapieerfolges, da bei der Gelegenheitsmessung sogenannte „ Pseudo-Placebo-Effekte“ auftreten können und bei der Aussagekraft über das Wirkprofil von Arzneimitteln.

Die ABDM hat eine enge Korrelation zur linksventrikulären Hypertrophie (Baumgart P., Devereux R., Vetter H.) und zu weiteren kardiovaskulären Komplikationen als die in der Praxis gemessenen Blutdruckwerte. Es liegen ausreichend Belege dafür vor, dass ein Fehlen des Blutdruckabfalls in der Nacht zu einer höheren Rate von Organschäden und Endpunkten führt, als mittlere Tageswerte erwarten lassen (O'Brian E., Vetter H., Perloff, D.)

4.5.2. Die Untersuchungsmethoden während der Studie

4.5.2.1. Die kontinuierliche Blutdruckmessung über 24 Stunden (ABDM)

Die Aufzeichnung der Parameter Systolischer Blutdruck (RR sys)
Diastolischer Blutdruck (RR diast)
mittlerer arterieller Druck (MAD)
Herzfrequenz

erfolgte zwischen 6:00 Uhr und 22:00 Uhr in 20-minütigen Abständen .Der Pulsdruck (puls pressure) RR s-RR d wurde im Rahmen der Auswertungen berechnet. Die ABDM wurden anhand der Realzeiten den Intervallen -Baseline (für jede ABDM wurde die „ Baseline „ aus den Messungen des Intervalls - 20 min < t <+20 min bezogen auf den Einnahmezeitpunkt 0 min berechnet. Es konnte sich durchaus um mehrere Messungen handeln, da diese initial manuell ausgelöst wurden und dadurch auch kürzere Messintervalle vorkamen)

> 20 min bis 1 h nach Einnahme

-> 1 h bis 2 h nach Einnahme

-> 2h bis 3 h nach Einnahme etc

zugeordnet und über diese Intervalle gemittelt

4.5.2.2 Selbstmessung des Blutdruckes durch den Patienten

Es wurden dem Patienten Messgeräte der Firma Hartmann zur Verfügung gestellt. Messungen waren in jeder Studienwoche am gleichen Wochentag vorzunehmen und zwar sieben Mal im Verlauf des Tages. (sofort nach dem Aufstehen,30 Minuten nach dem Aufstehen, um 10.00 Uhr, um 13:00 Uhr, unmittelbar nach 20 Kniebeugen, um 19:00 Uhr, um 21:00 Uhr). Diese Messwerte hatten nach Vorstudien in der Medizinischen Poliklinik

der Charite`Berlin an 100 Patienten die beste Übereinstimmung mit den Tages ABDM-Werten ergeben.

Die Auswertung verfolgt die Messwerte: sofort nach dem Aufstehen, Mittelwert aus 1. und 2. Messung sofort bis 30 min nach dem Aufstehen, Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen und Tagesmittelwert aus allen 7 Messungen. Diese hatten sich in Untersuchungen der Medizinischen Poliklinik der Charite` als am besten vergleichbar mit den ABDM-Tageswerten herausgestellt.

Im Einzelnen wurden dargestellt:

Systolischer Blutdruck (RR s)

Diastolischer Blutdruck (RR d)

Pulsdruck (RRs-RRd)

Herzfrequenz an den Tagen -14, 0, 14 und 28

4.5.2.3. Messung durch den Arzt in der Sprechstunde

Es erfolgte die konventionelle Blutdruckmessung standardisiert nach Vorgabe der Deutschen Hochdruckliga sitzend nach 5 min Ruhe .Die Messungen wurden immer von der gleichen Person am immer möglichst zum gleichen Zeitpunkt von 8.00 Uhr bis 12:00 Uhr durchgeführt..

Ausgewertet wurden an den Tagen -14, 0 ,14 und 28 :

Systolischer Blutdruck (RR s)

- Diastolischer Blutdruck (RR d)
- Blutdruckamplitude (RRs-RRd) (Pulsdruck)
- Herzfrequenz

4.5.3. Laboruntersuchungen

Bei Aufnahme der Patienten wurden folgende Parameter bestimmt (Tab 4):

Tab: 4 In der Studie bestimmte Laborparameter

Parameter	Einheit	Geschlecht	Untere Grenze	Obere Grenze
Kalium	mmol/l		3.5	5.6
Kreatinin	mg/dl	Mann		1,2
		Frau		1,1
Cholesterin	mg/dl			< 200
LDL-Cholesterin	mg/dl			< 160
HDL-Cholesterin	mg/dl	Mann	> 40	
		Frau	> 50	
Triglyceride	mg/dl			< 200
Harnsäure	mg/dl	Mann		7.0
		Frau		5.7
Glukose	mg/dl		55	110
HBA 1c	%			6,1
GPT	U/l	Mann		24
		Frau		22
Mikroalbumin	mg/dl			< 30
im Morgenharn				

Kontrolluntersuchungen des Labors wurden für Kalium, Kreatinin und Mikroalbuminurie durchgeführt. Anhand der Laborparameter wurden folgende „Krankheiten“ definiert:

Diabetes mellitus: NBZ > 110 mg/dl, oder HBA1c > 6,1 % oder orale Antidiabetika oder Insulin. Die Grenze 110 mg/dl wurde festgesetzt, um auch die ING zu erfassen.

Niereninsuffizienz: Kreatinin >1,1 mg/dl (Frau) oder 1,2 mg/dl (Mann)

Hyper-und Dyslipidämie: Cholesterin > 200/mg/dl oder LDL > 160mg/dl oder HDL<40 bzw. 50 mg/dl oder Therapie mit CSE-Hemmern oder Fibraten

Hyperuricämie: Harnsäure >5,7 mg/dl (Frau) oder >7.0 (Mann) oder
Therapie mit Uricosurica

Mikroalbuminurie: Mikroalbumin > 30 mg/dl

4.5.4. Die körperliche Untersuchung

Die klinischen Untersuchungsbefunde bei Beginn der Wash-out-Phase sowie bei Abschluss der Behandlung bezogen sich auf folgende Erkrankungen:

Allergische Erkrankungen

- Kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, pVAK)
- Diabetes mellitus
- HNO-Erkrankungen
- Augenerkrankungen
- Schilddrüsenerkrankungen
- Erkrankungen der Leber
- Gastrointestinale Erkrankungen
- Urologische/Nierenerkrankungen
- Erkrankungen des Bewegungsapparates
- Neurologische Erkrankungen: TIA. Apoplex
- andere Erkrankungen

Bei Studienbeginn wurde zusätzlich ein EKG aufgezeichnet und der Sokolow-Index für die Linksherzhypertrophie festgehalten.

4.6. Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse waren wie folgt definiert:

„ als UE gilt jedes im Verlauf der Anwendungsbeobachtung auftretendes Ereignis, dass das Wohlbefinden des Patienten in klinisch relevantem Maße beeinträchtigt. Dabei kann es sich um interkurrente Erkrankungen, Verschlechterung vorbestehender Erkrankungen, Unfälle, auch um pathologische Laborwerte oder Diagnosen handeln. UE ist als weiter Begriff aufzufassen, der nicht notwendigerweise einen kausalen Zusammenhang zwischen dem eingetretenen Ereignis und der Therapie mit der Studienmedikation beinhaltet.“

Die während der Therapie mit der Studienmedikation aufgetretenen UE waren auf dem Formblatt „unerwünschte Ereignisse“, zu dokumentieren, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf dem entsprechenden Berichtsbogen binnen 24 h zu berichten.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis galt:

- jedes Ereignis mit tödlichem Ausgang
- jedes Ereignis mit unmittelbar lebensbedrohlichem Charakter
- jedes Ereignis, das ungeplant und unvorhergesehen eine Krankenhauseinweisung oder die Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderlich macht
- jedes Ereignis, das eine bleibende Behinderung, Arbeitsunfähigkeit oder bedeutende Beeinträchtigung des Patienten verursacht
- jedes Ereignis, das zu kongenitalen Missbildungen oder anderen Geburtsdefekten führt
- jedes Ereignis, dem in seiner Art und Ausprägung eine besondere medizinische Bedeutung zukommt.

Besonders zu beachten waren auch andere, klinisch relevante, unerwünschte Ereignisse.

- Alle Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird (UAW-unerwünschte Arzneimittelwirkungen)
- Alle Ereignisse, die weitere medizinische und therapeutische Maßnahmen nötig machen
- Alle Ereignisse, die aufgrund der o.g. Umstände einen Therapieabbruch erfordern
- Alle Ereignisse, die ein Abweichen vom normalen klinischen Verlauf der Grunderkrankung (Indikation) oder der Begleiterkrankung signalisieren (sogenannte atypische Heilungsverläufe)

Es wurden Symptome /Beschwerden im Patiententagebuch aufgezeichnet. Auch an den ABDM-Tagen wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen den Beschwerden und den RR-HF-Veränderungen hergestellt.

4.7. Statistische Verfahren

Die primäre Dateneingabe erfolgte durch das Prüfzentrum, die erfassten Daten wurden als SPSS-Files zur statistischen Auswertung an das Institut für Angewandte Statistik GmbH-Dr. J.Schnittker /Bielefeld geliefert und dort der Prüfung unterzogen und in SAS Files konvertiert.

Die Daten wurden folgenden statistischen Methoden unterzogen:

U-Test, t-Test, ANCOVA (1,2-faktoriell), lineare Regression, logistische Regression, χ^2 -Test, deskriptive Verfahren. Die Mittelwerte der Ergebnisse wurden durch verschiedene Tests auf signifikante Unterschiede geprüft. Im Text und in den Abbildungen wurden alle erhobenen Parameter als Mittelwert angegeben.

Der p-Wert diente hierbei als Maß für das Signifikanzniveau und wurde entsprechend den international üblichen Methoden verwendet: $p < 0,5$ grenzwertig statistisch signifikant, $p < 0,1$ tendenziell, $p < 0,05$ bis $p < 0,001$ Signifikanz.

5. Ergebnisse

5.1. Aufnahmeerhebungen

5.1.1. Demografie

In die Prüfung wurden 149 Patienten in 3 Therapiegruppen aufgenommen.

- Ramipril : N=51
- Felodipin : N=51
- Ramipril/Felodipin : N= 47

Alle ausschließlich mit Ausnahme der Vorerkrankungen bzw. Begleiterkrankungen dargestellten Parameter waren nicht signifikant unterschiedlich in den Gruppen repräsentiert. Das Alter der Patienten variierte zwischen 27 und 66 Jahren und betrug im Durchschnitt 52,4 plus/minus 9,2 Jahre. Die vorgesehene obere Altersgrenze von 65 Jahren wurde in 3 Fällen überschritten.

Die Verteilung innerhalb der Gruppen war homogen :

- Ramipril: 52.1 Jahre
- Felodipin: 53.1 Jahre
- Ramipril/ Felodipin: 52.1 Jahre

Mit 56,4 % waren Männer geringfügig häufiger als Frauen im Prüfkollektiv vertreten, ebenfalls gleich verteilt in den Einzelgruppen.

Auch der Body-Maß-Index war in allen Gruppen etwa gleich, im Durchschnitt 29 kg/m^2

- Ramipril: $29,5 \text{ kg/m}^2$
- Felodipin : $29,5 \text{ kg/m}^2$
- Ramipril/Felodipin : $28,7 \text{ kg/m}^2$

Eine Adipositas des Schweregrades 2 mit $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$ wurde in 21 Fällen ermittelt.

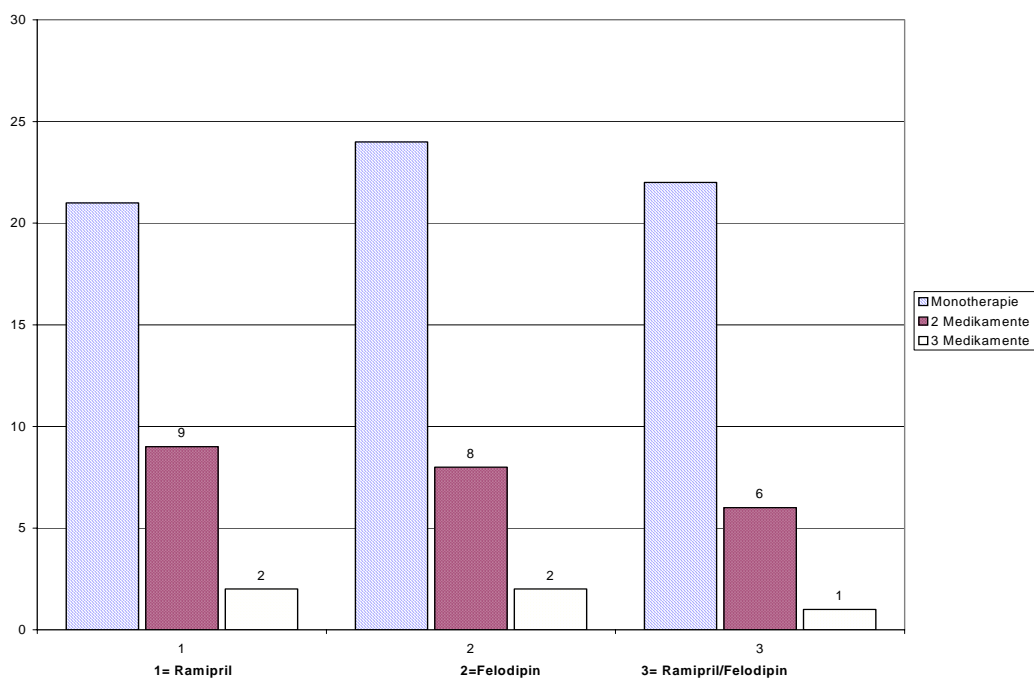
Das sind 14,1 %,

- Ramipril N= 8
- Felodipin N= 8
- Ramipril/Felodipin N= 5

Im Durchschnitt betrug die Dauer der Hypertonie 35 Monate. Intervalle von 1-12 Monate waren mit insgesamt 33,8 % vertreten. Eine Vorbehandlung der Hypertonie bestand in 64,6 % , davon als:

- Monotherapie : 45,6%
- Kombinationstherapie mit 2 Medikamenten 15,6%
- Kombinationstherapie mit 3 Medikamenten 3,4 %.

Abb. 2: Die Vorbehandlung der Hypertonie innerhalb der 3 Gruppen



Innerhalb der Prüfkollektive verteilte sich die Art der Vorbehandlung etwa gleich.

(Abb.2, Tab.5)

Tabelle 5 : Anamnese der essentiellen Hypertonie

Parameter	1	2	3	Prüfkollektiv
Anzahl der Patienten	51	51	47	149
Hypertoniedauer(Monate)				
Minimum	1	1	1	1
Maximum	267	249	365	365
Mittelwert	55.5	56.2	54,8	55,5
<1 Monat	13	7	12	32 (21,6%)
>1Monat-1 Jahr	7	7	4	18 (12,2 %)
>1-5 Jahre	14	15	14	43 (29,1%)
>5-10 Jahre	10	17	12	39 (26,4%)
>10 Jahre	7	5	4	16 (10,8%)
Antihypertensive Vorbehandlung.				
nein	18	17	17	52 (35,4%)
Ja	32	34	29	95 (64,6%)
Anamnese/Vorbehandlung				
Erstdiagnose	13	6	11	30 (20,4%)
Keine Vorbehandlung	5	11	6	22 (15,0%)
Monotherapie	21	24	22	67 (45,6%)
2 Medikamente	9	8	6	23 (15,6%)
3 Medikamente	2	2	1	5 (3,4%)

1= Ramipril

2 = Felodipin

3= Ramipril/Felodipin

Innerhalb der Prüfkollektive gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede, (p-Wert < 0,150 des Homogenitätstestes) wie auch nicht bei der Art der Vorbehandlung. Unter den eingesetzten Medikamenten waren Betablocker und ACE – Hemmer, gefolgt von Calciumantagonisten und Diuretika, die am häufigst eingesetzten Medikamente.

Betablocker : 27,2 %
 ACE-Hemmer : 27,9%
 Calciumantagonisten : 17,7%
 Diuretika : 7,5%
 Alphablocker: 2,0%
 AT I Blocker: 2,0%
 Andere: 2,7%
 (Mehrfachnennungen in % von N= 147)

5.1.2. Hypertonieschweregrade

Der Schweregrad der Hypertonie wurde nach 14-tägiger

Wash-out-Phase (Tag 0) anhand der Arztmessung wie folgt klassifiziert:

- Isolierte diastolische Hypertonie: $RR_{dias} >90$ mmHg, $RR_{sys} <140$ mmHg
- Isolierte systolische Hypertonie: $RR_{sys} >140$ mmHG, $RR_{dias} <90$ mmHg
- Hypertonie Grad I: RR_{sys} 140-<160 und/oder RR_{dias} 90-<100 mmHg
- Hypertonie Grad II: RR_{sys} 160-<180 und/oder RR_{dias} 100-<110 mmHg
- Hypertonie Grad III: $RR_{sys} \geq 180$ mmHg und/oder $RR_{dias} \geq 110$

Tab.6: Einteilung der Hypertonieschweregrade nach Ablauf der Wash-out-Phase ,Tag 0

	Ramipril	Felodipin	Ramipril/Felodipin	Prüfkollektiv
Schweregrad				N = 134
I	12	14	8	34 (22,8%)
II	27	20	19	66 (44,3%)
III	10	12	12	34 (22,8%)

44,3 % (N=66) der Patienten nach der Wash-out-Phase hatten eine Hypertonie II Grades., die Hypertonie III Grades war mit 22,8% (N= 34) vertreten. Die Verteilung innerhalb der Therapiegruppen zeigte eine leichte Überlegenheit der Hypertonie Grad II in der Ramiprilgruppe, jedoch keine Signifikanz.

5.1.3. Allgemeinanamnese

Als Vorerkrankungen wurden genannt:

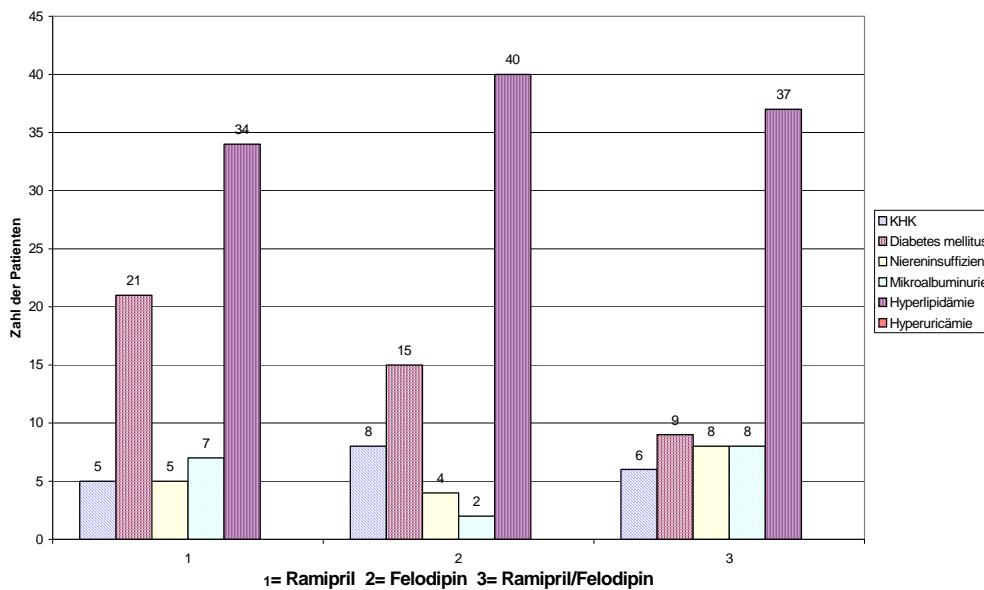
- Erkrankungen des Bewegungsapparates :45,0%
- Augenerkrankungen :17,4 %
- Schilddrüsenerkrankungen :16,8%
- Kardiovaskuläre Erkrankungen :12,8%
- Urologische/Nierenerkrankungen :12,8 %
- Neurologische Erkrankungen :10,7%
- Diabetes mellitus : 9,4%
- Gastrointestinale Erkrankungen : 8,7%
- Allergische Erkrankungen :8,1 %
- Erkrankungen der Leber :6,7%
- Erkrankung des Respirationstraktes : 4,7%
- Erkrankungen der Haut : 3,4 %
- HNO Erkrankungen : 3,4 %

Anhand der aktuellen Laborerhebungen am Tag -14 konnten jedoch bei Beachtung der in Kap.4.6. festgelegten Normwerte andere prozentuale Anteile der Begleiterkrankungen zugrunde gelegt werden .

- Diabetes mellitus : **30.2%** (unter Berücksichtigung des festgelegten Normwertes >110 mg/dl für Nüchternblutzucker)
- Niereninsuffizienz: 11.4 %
- Mikroalbuminurie: 13.9%
- Hyperlipidämie : **74.5 %**
- Hyperuricämie : 26.7%

Eine medikamentöse Therapie wegen begleitender Erkrankungen war in 53 .0 % der Patienten erforderlich, die jedoch während der Studiendauer nicht verändert wurde.

Abb.3.: Darstellung der wichtigsten Begleiterkrankungen innerhalb der Gruppen



Die Erkrankung Diabetes mellitus zeigt sowohl in der Anamnese ($p=0,0433$) als auch im durchgeführten Labor ($p=0,0592$) eine höhere Inzidenz in der Ramipril-Gruppe. Mikroalbuminurie tritt tendenziell geringer in der Felodipin-Gruppe auf ($p=0,0999$) auf. Migräne zeigt eine hohe Inzidenz in der Ramipril/Felodipin-Gruppe ($p=0,1070$).

5.1.4. Konventionelle Messung von Blutdruck und Herzfrequenz durch den Arzt vor Behandlungsbeginn

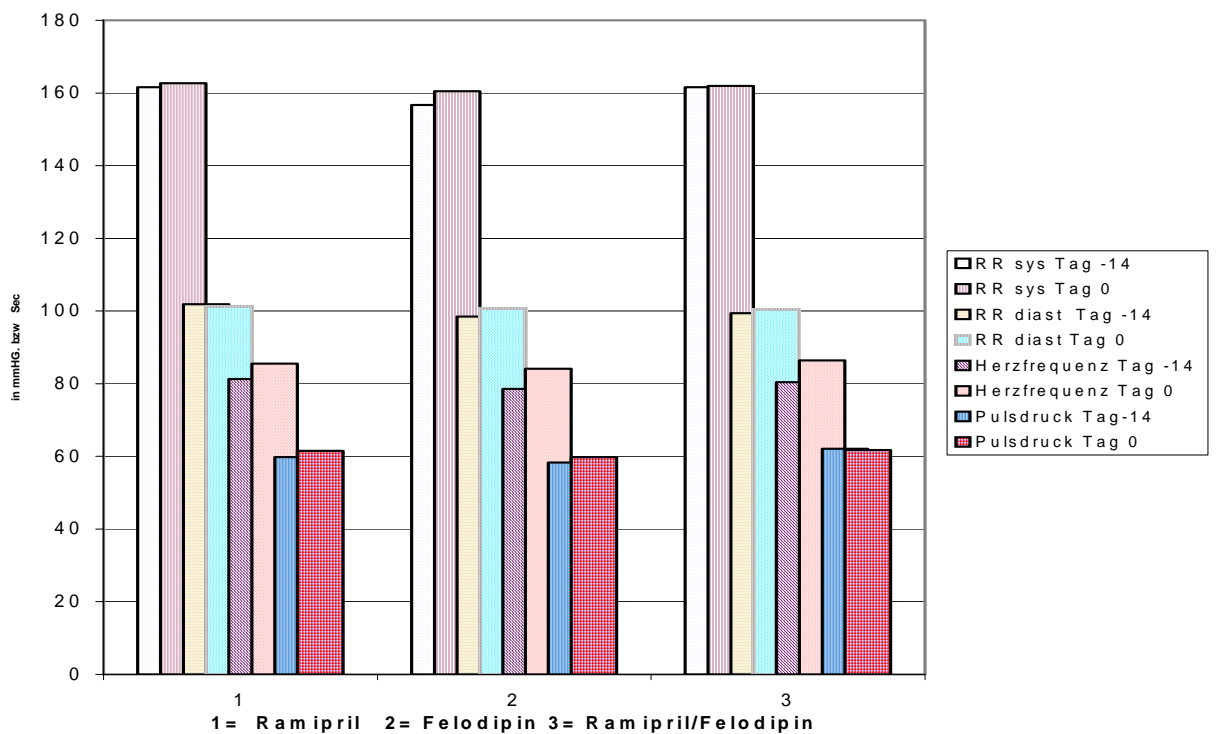
Es handelt sich hierbei um die Auswertung der Arztmessungen am Tag -14 und am Tag 0 der Studie, in deren Verlauf die Patienten ein Placebo zu sich nahmen.

Insgesamt ist auffällig, dass sowohl die systolischen als auch die diastolischen Werte am Tag 0 nicht signifikant höher sind als am Tag -14 , die gleichen Ergebnisse finden sich bei der Herzfrequenz und beim Pulsdruck. Dieses Phänomen kann jedoch *nicht* dadurch entstanden sein, dass es sich um vorwiegend untherapierte Patienten handelte, denn der Anteil der vorbehandelten Patienten betrug $64,6\%$ ($N=95$). Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen, was in der Abb. 4 und der Tab. 7 ersichtlich ist.

Tab.7 Vergleich der Parameter Tab –14 und Tag 0, konventionelle Blutdruckmessung durch den Arzt

Parameter.Mittelwert	Tag	Ramipril	Felodipin	Rami/Felo
RRsys	-14	161,5	156,7	161,6
mmHg	0	162,7	160,5	162,0
RR diast	-14	101,9	98,5	99,4
mmHg	0	101,2	100,7	100,3
Pulsdruck	-14	59,8	58,3	62,1
	0	61,5	59,8	61,7
Herzfrequenz	-14	81,3	78,6	80,4
Schlag/min	0	85,5	84,1	86,4

Abb.4: Vergleich der konventionell gemessenen Werte von Blutdruck, Herzfrequenz und Pulsdruck am Tag –14 und am Tag 0 , Vergleich der Gruppen



Hier fallen geringere Werte bei der Arztmessung des systolischen Blutdrucks am Tag -14 in der Felodipingruppe auf ($p= 0,1014$) verglichen mit den Vergleichsgruppen, diese Tendenz besteht am Tag 0 jedoch nicht mehr.

5.1.5. Selbstmessung des Blutdrucks und der Herzfrequenz durch den Patienten vor Behandlungsbeginn (Tag -14 bis Tag 0)

Die Messungen wurden nach folgenden Werten ermittelt:

Messung I : 1.Messung sofort nach dem Aufstehen

Messung II : Mittelwert aus 1. und 2. Messung sofort bis 30 min nach dem Aufstehen

Messung III: 5.Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen

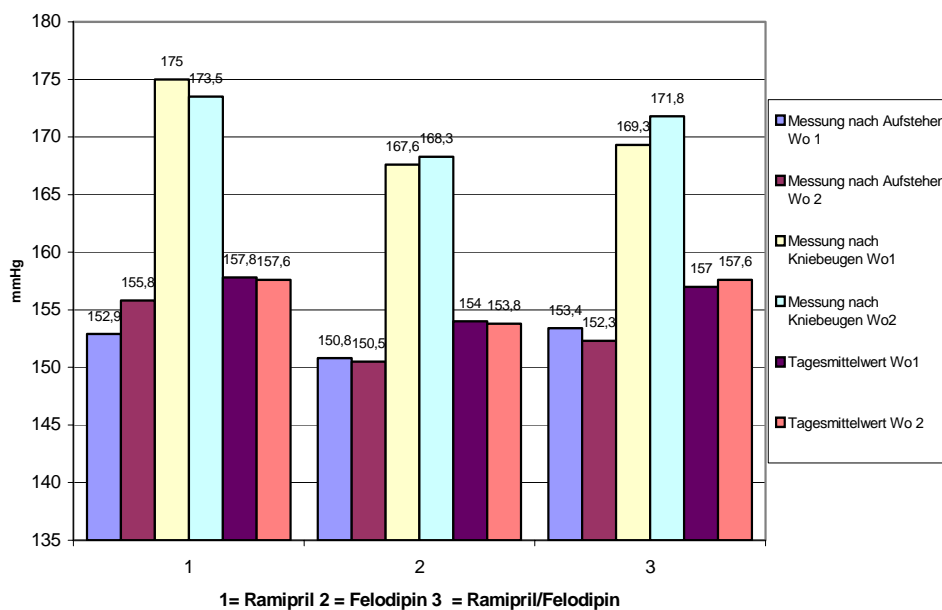
Messung IV: Tagesmittelwert aus 7 Messungen

Woche 1 = Tag -14 bis Tag -7

Woche 2 = Tag -7 bis Tag 0

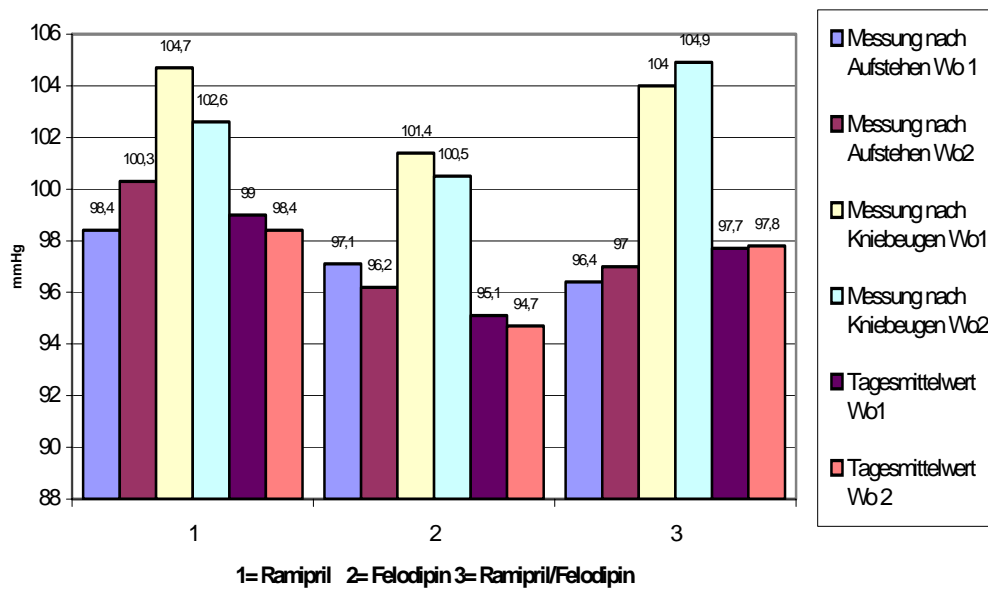
Bei den Selbstmessungen durch die Patienten muss noch erwähnt werden, dass die Messung nur einmal / Woche an einem selbst gewähltem Tag durchgeführt wurde. Dabei wurde der Wochentag nicht vorgegeben.

Abb.5: Patientenselbstmessung, systolischer Blutdruck innerhalb der Gruppen, Vergleich Woche 1 und 2



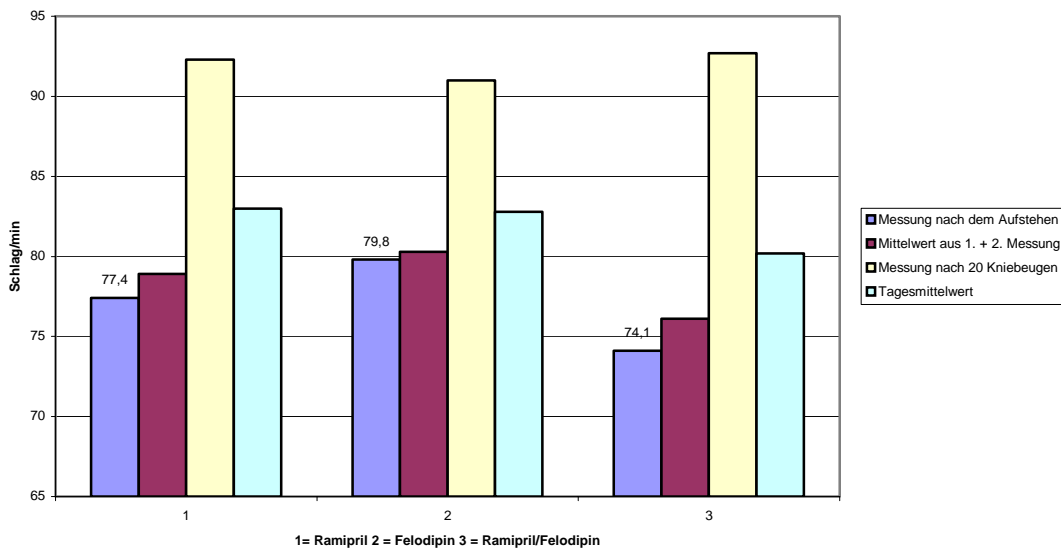
Auch hier finden sich keine Unterschiede der Selbstmessungen in der Woche 1 und 2, also vor Beginn der Therapie, im systolischen und diastolischen Blutdruck. Es kam zu keinem relevanten Blutdruckanstieg während der 14-tägigen Wash-out-Phase. (Diast. Blutdruck s. Abb.9)

Abb. 6: Patientenselbstmessung, diastolischer Blutdruck innerhalb der Gruppen, Vergleich Woche 1 und 2



Die Selbstmessung I der Herzfrequenz in beiden Wochen zeigte im Mittel geringere Werte in der Ramipril/Felodipin-Gruppe verglichen mit den anderen Gruppen. (Abb.7) (p= 0,1407)

Abb.7 Patientenselbstmessung der Herzfrequenz in der Woche 2 ,vor Behandlung
Messung I bis IV



5.1.6. Baseline der 24-Stundenmessung (ABDM) am Tag 0

In der ABDM-Baseline (Definition 4.5.1.: Mittelwert aus 3 Werten :1.Messwert, 2.Messwert =Tabletteneinnahme, 3.Wert= Wert nach Tabletteneinnahme) finden sich am Tag 0 im Mittel gering höhere Herzfrequenzwerte in der Ramipril-Gruppe (p= 0,1088), verglichen mit der Felodipin-und Ramipril/Felodipingruppe, die jedoch nicht signifikant waren. Der systolische und diastolische Blutdruck sowie der Pulsdruck zeigten keine Unterschiede.

Die Mittelwerte ergaben sich wie folgt:

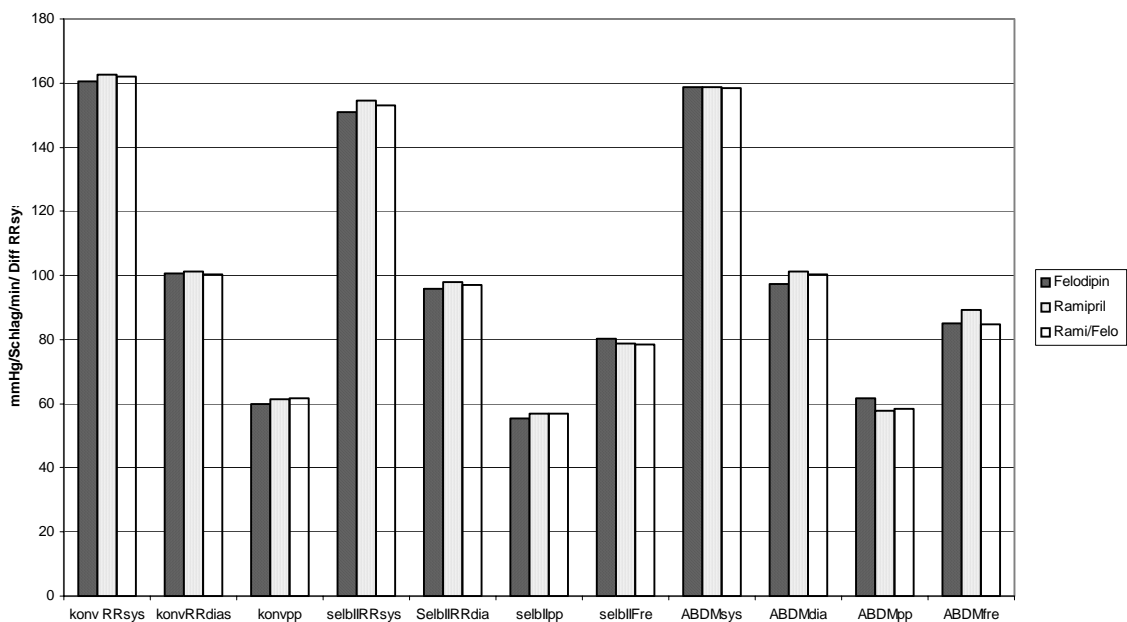
Tab:8 ABDM Baseline, Mittelwerte

mmHg- /min	Delix	Munobal	Delmuno
RR sys	158.8(121-217)	158.6(121-204)0	158.5 (125-189)
RR dia	101.1(76-122)	97.2 (72-131)	100.3 (79-123)
Pulsdruck	57.8 (28 –95)	61.6 (30-100)	58.5 (39-83)
Herzfrequenz	89.4 (67-124)	85.2 (61-110)	84.7 (59-135)

5.1.7 Vergleich der unterschiedlich erhobenen Ausgangsdaten:

Ein relevanter Weißkitteleffekt wurde nicht festgestellt. Wie aus Abb. 8 zu entnehmen ist, waren zwischen den einzelnen Messmethoden keine signifikanten Unterschiede objektivierbar. Im Trend lagen die konventionell gemessenen Werte in der Praxis wie erwartet geringfügig über denen der Selbstmessung. Die ABDM-Werte, die allerdings nur den ersten 3 Messwerten entsprechen und damit eingeschränkt mit der Praxis- bzw. der Selbstmessung vergleichbar sind, liegen in der Mitte.

Abb.8 : Vergleich aller gemessener Werte am Tag 0



Beschreibung der Legende: **konvRRsys** = Arztmessung RR sys , **konvRRdia** = Arztmessung RR diast , **konvpp**: Arztmessung ,Pulsdruck **SelbIIRRs** =Ambulante Messung II (Mittelwert aus 1. und 2. Messung sofort bis 30 min nach dem Aufstehen) , **SelbIIRdia** = Ambulante Messung II RR diast, **SelbIpp**= Ambulante Messung II , Pulsdruck , **SelbIIFre**= Ambulante Messung II, Herzfrequenz, **ABDMRRsys** = ABDM Baseline RRsys, **ABDMRRdia** = ABDM Baseline RRdiast, **ABDMpp** = ABDM Baseline Pulsdruck, **ABDMfre** = ABDM Baseline Herzfrequenz. Die Frequenz der Arztmessung am Tag 0 wurde nicht ausgewertet.

5.1.8. Sicherheitsparameter EKG:

Die Herzfrequenz im EKG verteilte sich wie folgt:

Ramipril: 77.2 /min (55-116/min)

Felodipin: 74.7 /min (53-99/min)

Ramipril/Felodipin: 75.5/min (51-106/min)

Werte >80 /min wurden insgesamt bei 38.8% der Patienten ermittelt.

Es konnten keine Unterschiede in der Frequenz im EKG am Tag 0 festgestellt werden, ebenso nicht bei der Auswertung des Sokolow-Indexes und der ST-Streckenbeurteilung.

5.1.9. Laboruntersuchungen

Bei den Laborwerten zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden lediglich höhere Glukosewerte ($p= 0,0838$) wurden in der Ramipril-Gruppe gefunden. Diese Werte korrelieren mit dem höheren HbA₁ in der Ramipril-Gruppe ($p= 0,0114$) verglichen mit der Felodipin- und Ramipril/Felodipin-Gruppe. Alle anderen Sicherheits- bzw. metabolischen Parameter unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

Tab. 9: Laborwerte (Referenzbereiche s.Tab.4)

Parameter	Delix	Munobal	Delmuno	Prüfkollektiv
Anzahl	51	51	47	149
Kalium	4,42	4,24	4,34	4,33
Kreatinin	0,97	0,94	0,99	0,97
Cholesterin	226,6	227,4	237,9	230,5
LDL-Cholesterin	139,3	142,0	146,8	142,6
HDL-Cholester.	50,6	53,1	54,8	52,8
LDL/HDL	2,97	2,90	2,82	2,90
Triglyzeride	219,6	181,3	163,3	189,1
Harnsäure	5,68	5,69	5,68	5,68
Glukose	109,2	97,8	95,7	101,1
HbA ₁	5,98	5,47	5,54	5,66
GPT	19,5	20,2	21,7	20,5
Albuminurie	17,91	15,50	18,64	17,33

5.1.10 subjektive Beschwerden

Über das Auftreten subjektiver Beschwerden in der Wash-out-Phase gaben 145 Fälle Auskunft, wenigstens 1 Symptom nannten 52 Patienten (35.9%) . Im Vordergrund der Nennungen standen:

- Kopfschmerzen 26.2%
- Schwindel 9.0%
- Herzrasen 8.3%
- Übelkeit 6.9% - sämtlich ohne Unterschiede in den Gruppenzuordnungen

5.1. Wirkung nach der ersten Medikamenteneinnahme

5.2.1. ABDM

In den folgenden Abbildungen (Abb.9 bis 12) ist ersichtlich dass alle 3 Testsubstanzen fast identisch nach der ersten Medikamenteneinnahme den systolischen, diastolischen Blutdruck , den Pulsdruck und die Herzfrequenz beeinflussen. Hierzu wurden die Daten der ersten ABDM-Mittelwerte der Gruppen, ausgewertet. Die ABDM-Baseline definierte sich wie folgt: es wurden die Messungen des Intervalls $-20 \text{ min} < t < + 20 \text{ min}$ bezogen auf den Einnahmezeitpunkt 0 min berechnet. Die Differenzen in den ersten 6 Stunden werden dargestellt.

Abb.9 : Differenzen des systolischen Blutdrucks(mmHg) gegenüber der Baseline nach der 1.Medikamenteneinnahme, alle Patienten

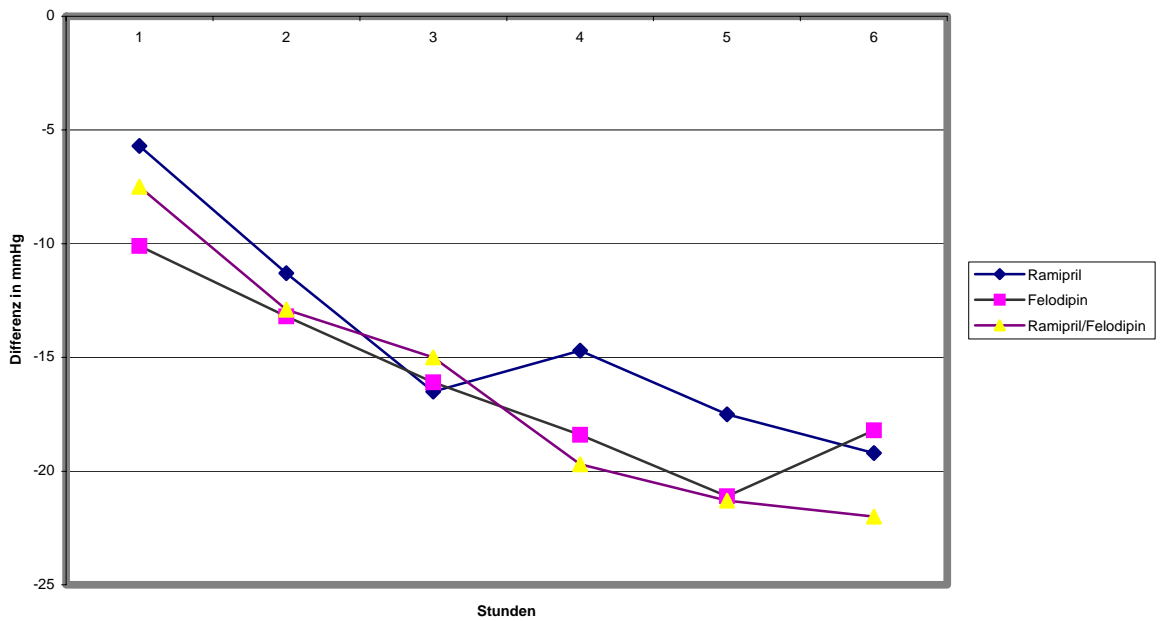


Abb.10 : Differenzen des diastolischen Blutdrucks (mmHg) versus Baseline nach der 1.Medikamenteneinnahme,alle Patienten

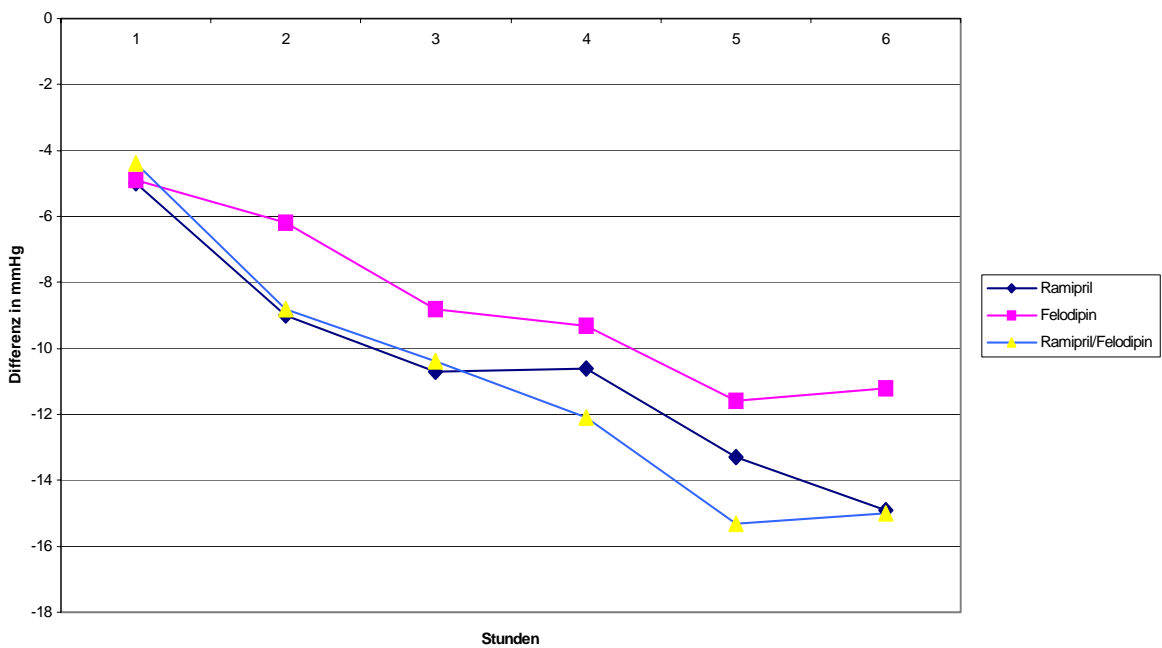


Abb.11: Differenzen des Pulsdrucks (mmHg) gegenüber der Baseline nach der 1. Medikamenteneinnahme; alle Patienten

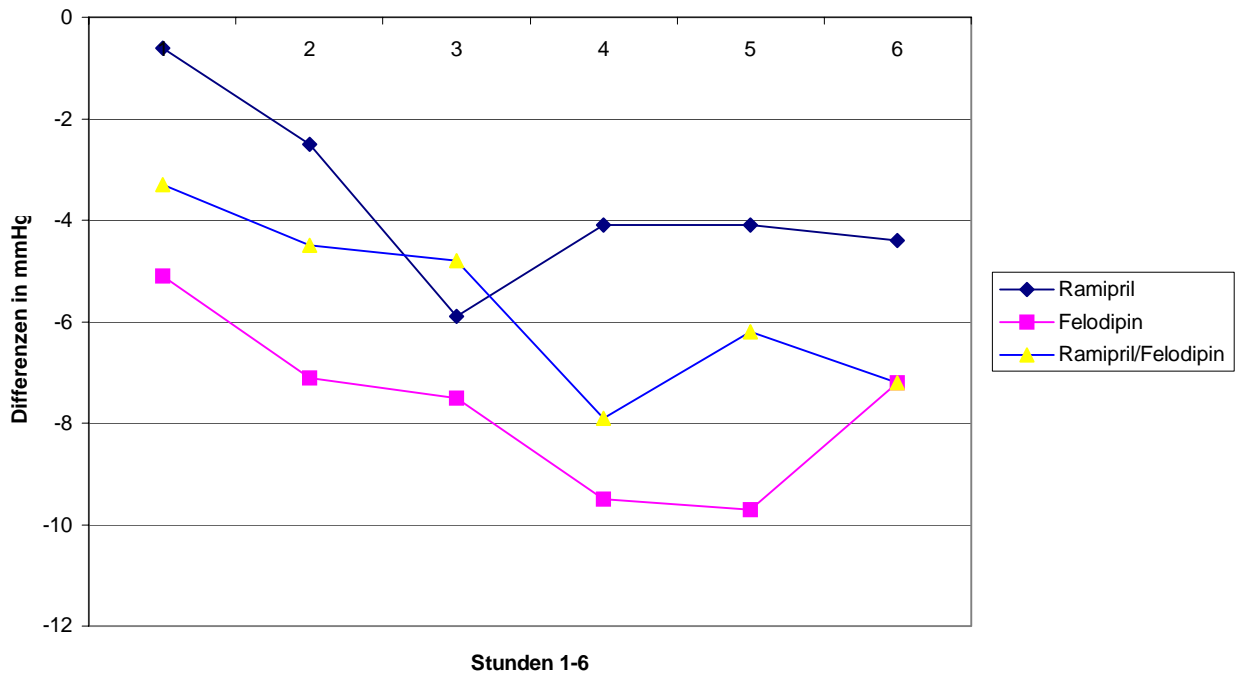
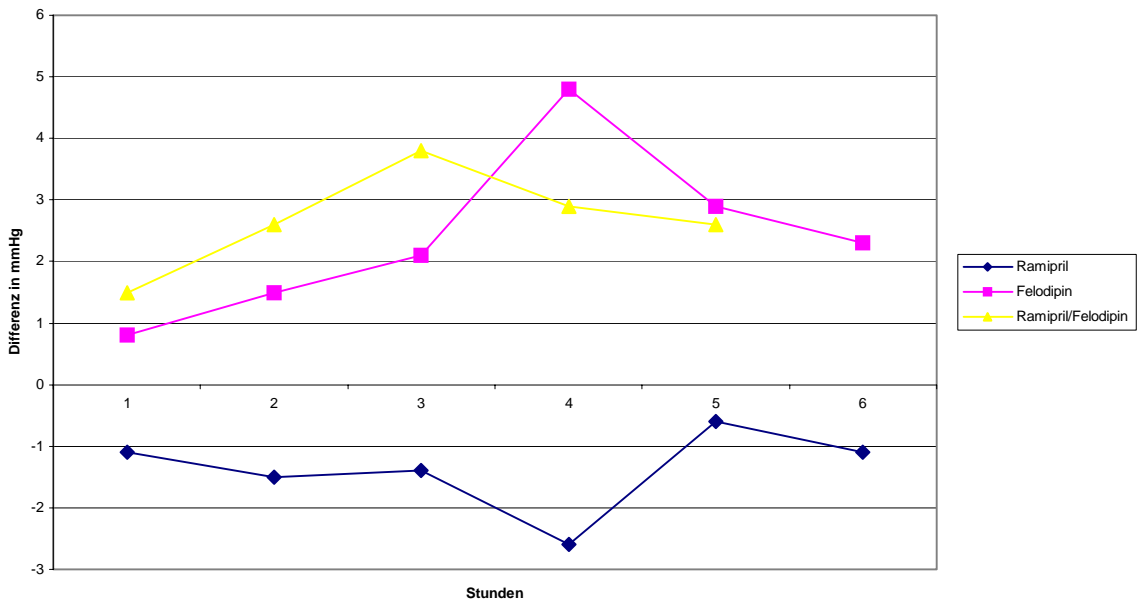


Abb.12 : Differenzen der Herzfrequenz (/min) gegenüber der Baseline nach der 1. Medikamenteneinnahme, alle Patienten



Im Kurvenverlauf kann man erkennen, dass die stärkste Senkung des systolischen und diastolischen und somit auch des Pulsdruckes innerhalb der 3 Medikamentengruppen gleichmäßig in den ersten 3 Stunden stattfindet. Die Abnahmen des systolischen Blutdrucks auf < 100 mmHg sind tendenziell häufiger unter Felodipin verglichen mit der Kombination aus Ramipril/Felodipin registriert worden. (Tab.11) Das heißt, alle 3 Substanzen senken nach Initialgabe in den ersten 6 Stunden weitgehend identisch den systolischen und den diastolischen Blutdruck.

Die Auswertung der Herzfrequenzen in den ersten 6 Stunden zeigt, dass nur Ramipril zu einem Pulsabfall führt. Felodipin und die Kombination Ramipril/Felodipin führen in den ersten 6 Stunden zu einem geringen Pulsanstieg. (Abb. 12)

Das Verhalten des Pulsdruckes zeigt keine Unterschiede in den 3 Testsubstanzen

Tab.10 Inzidenzen der RRsys-Abnahme > 30 mmHg in den ersten 6 Stunden nach der 1..Medikamentengabe im Gesamtkollektiv

RR sysAbnahme >30mmHg	Ramipril N= 51	Felodipin N = 51	Ramipril/Felodipin N = 47
nein	22 (43,1%)	20 (39,2%)	18 (38, 3%)
Ja	29 (56,9%)	31 (60,8%)	29 (61,7%)

χ^2 -Test Ramipril vs Ramipril/Felodipin. : p= 0,6263

χ^2 - Test Felodipin vds Ramipril/Felodipin : p= 0,9258

Tab.11 Inzidenzen der RRsys-Abnahme auf <100 mmHg in den ersten 6 Stunden nach der ersten Medikamenteneinnahme im Gesamtkollektiv

RRsys-Abnahme <100	Ramipril	Felodipin	Ramipril/Felodipin
Nein	48 (94,1%)	46 (90,2%)	46 (97,9%)
ja	3 (5,9%)	5 (9.8%)	1 (2,1%)

Test ; Ramipril vs Ramipril/Felodipin: p=0,3480

Felodipin vs Ramipril/ Felodipin p=0,1133

5.2.1.1. Inzidenzen unerwünschter Ereignisse (UE)nach der ersten Medikamenteneinnahme im Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden in 40 Fällen :Ramipril: N=14 (27.5%)
Felodipin: N= 14 (27.5%)
Ramipril/Felodipin: N= 12 (25.5%)

unerwünschte Ereignisse nach der 1.Applikation (χ^2 Test: p= 0.9703) registriert.

Nach den ersten 6 Stunden waren es 26 Fälle:

Ramipril: N=10 (19.6%)
Felodipin: N= 7 (13.7%)
Ramipril/Felodipin: N=9 (19.1%) (χ^2 -Test: p= 0,6872)

Hieraus konnten keinerlei Hinweise auf eine erhöhte UE-Häufigkeit in der Kombination aus Ramipril/Felodipin abgeleitet werden.

5.2.1.2. Unerwünschte Ereignisse nach systolischen Blutdruckkriterien

In der Gruppe mit systolischen RR-Abfällen unter 30 mmHg bzw. Absolutwerten < 100 mmHg betragen innerhalb der ersten 6 Stunden die UE Raten:

Ramipril: N= 10 /51 (19.6%)
Felodipin: N= 7/51 (13.7%)
Ramipril/Felodipin : N= 9/47 (19.1%) χ^2 -Test: p = 0,6872

Im Vordergrund standen Kopfschmerzen mit

Ramipril =3

Felodipin =5

Ramipril/Felodipin = 7 Nennungen, die in

Ramipril = 0

Felodipin = 3 und in

Ramipril/Felodipin = 5 Fällen mit einem systolischen Blutdruckabfall um >30 mmHg in Zusammenhang standen. Hieraus konnte in keinster Weise eine erhöhte UE Häufigkeit innerhalb einer Gruppe abgeleitet werden. (p= 0,9703, Vergleich Ramipril und Felodipin mit der Kombination Ramipril/Felodipin)

5.2.1.3. Risiko orthostatischer Reaktionen nach der ersten Medikamenteneinnahme

In den nächsten Tabellen werden die maximalen Änderungen des Blutdruckes mit den gleichzeitig reziproken Änderungen der Herzfrequenz in Verbindung gebracht, um bessere Hinweise auf eine eventuelle orthostatische Dysregulation zu erhalten.

Tabelle 12 : Max Abnahme des **RRsys** und zeitgleiche Änderung der HF im Intervall: <6 h nach der 1.Einnahme von **Ramipril 2.5** in ():Anzahl der UE- Nennungen

Abnahme RRsys(mmHg)	Zunahme der	Herzfrequenz (/min)			
	<0	>0-10	>10-20	>20-30	>30
<30	10 (3)	6 (1)	4 (1)	2 (1)	
30-<40	6 (1)	3	2 (1)	-	-
40-<50	4	1 (1)	-	-	-
50-<60	4	2 (1)	-	-	-
>60	5	1	1	-	-

Senkungen des systolischen Blutdruckes >30mmHg waren unter Ramipril in nur 3 Fällen zeitgleich mit Frequenzsteigerungen >10-20/min verbunden
Frequenzsteigerungen >20/min traten in keinem Fall auf.

Tab.13 :Maximale Abnahme des **RRsys** und zeitgleiche Änderung der Herzfrequenz im Intervall <6 h nach der 1. Einnahme von **Felodipin 2.5** in (): Anzahl der UE Nennungen

Abnahme RR sys (mmHg)	<u>Zunahme</u>		<u>Herzfrequenz</u> (/min)		
	<u>der</u>				
	0	>0-10	>10-20	>20-30	>30
<30	11 (2)	7(1)	2	-	-
30-<40	4	2	5 (1)	-	-
40-<50	1	1	-	-	-
50-<60	2	1	3	1	1
≥60	7 (3)	1	-	1	1

In der Tabelle 13 entdeckt man 4 Patienten, die mit Felodipin behandelt wurden mit RRsys-Abnahmen>50mmHg und Frequenzsteigerung >20/min. Symptome wurden in diesen kritischen Situationen nicht angegeben.

Unter Felodipin fand sich mit N=12 RR_{sys}- Senkungen >30mmHg mit Frequenzsteigerungen > 10/min, jedoch ohne Angabe von Symptomen.

Tab.14: Maximale Abnahmen des **RRsys** und zeitgleiche Änderung der Herzfrequenz im Intervall<6 h nach der 1.Einnahme von **Rami/Felo 2.5/2.5** in () : Anzahl der UE-Nennungen

Abnahme RR sys (mmHg)	<u>Zunahme</u>		<u>Herzfrequenz</u> (/min)		
	<u>der</u>				
	0	>0-10	>10-20	>20-30	>30
<30	9 (3)	5	1 (1)	2	1
30-<40	6 (2)	3	3	-	-
40-<50	2 (1)	3	2	1	-
50-<60	3(2)	3	-	1	-
<60	2	-	-	-	-

Unter Ramipril/Felodipin wurden 7 RR_{sys} -Abnahmen >30mmHg mit zeitgleicher Frequenzsteigerungen >10/min ermittelt. Auch hier war die auffällige RR_{sys} – Abnahme >50mmHg mit einer Frequenzsteigerung >20-30/min nicht mit einem Symptom verbunden.

In keinem der Fälle trat bei kritischen RR_{sys} –HF-Situation ein UE ein.

Ein potientiellies „orthostatisches Risiko“ nach der 1.Anwendung kann dann angenommen werden, wenn die RR_{sys} Senkung in den ersten 6 Stunden p.a. im Maximum wenigstens 30 mmHg beträgt und diese Abnahme zeitgleich mit einer Frequenzsteigerung >20/min verbunden ist.

In den vorliegenden Daten betragen die orthostatischen Risiken:

Ramipril : 0/51 (0.0%)

Felodipin: 4/51 (7.8%)

Ramipril/Felodipin: 2/47 (4,25%) (χ^2 -Test: p=0,4097)

Auffällig bei dieser Betrachtung war, dass die meisten Fälle mit starken systolischen Abfällen in der Felodipin-Gruppe –Gruppe und nicht in der Kombinationsgruppe zu beobachten waren. (HF >50: Felodipin =18, Ramipril = 13, Ramipril/Felodipin=9)

5.2.1.4. ABDM- Vergleich von Patienten mit und ohne antihypertensive

Vorbehandlung

Dabei sollte geprüft werden , ob sich vorbehandelte und unvorbehandelte Patienten in den ersten 6 Stunden nach der 1.Medikamenteneinnahme unterschiedlich verhalten. Diese Differenzierung ist relevant zur Beurteilung der Medikamenteninitiierung einer Hochdrucktherapie mit Kombinationspräparaten.

Die individuell maximalen Abnahmen ermitteln sich für unvorbehandelte Patienten wie folgt:

Tab.15: Max .Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz in den ersten 6 h nach der 1.Medikamenteneinnahme für unvorbehandelte Pat. (Mittelwerte)

mmHg	Ramipril	Felodipin	Ramipril/Felodipin
RR sys Abnahme	34,5	41,6	35,1
RR diast Abnahme	31,3	29,7	26,8

U-Test Ramipril vs Ramipril/Felodipin : $p= 0,7041$ (RR sys)

U-Test Felodipin vs Ramipril/Felodipin: $p=0,8903$ (RR sys)

U-Test Ramipril vs Ramipril/Felodipin: $p= 0,3376$ (RR dias)

U-Test Felodipin vs Ramipril/Felodipin $p=0,8902$ (RR dias)

Dabei zeigten sich insbesondere keine überschießende Blutdruckabfälle unter der Kombination wie auch im folgenden bei Betrachtung der systolischen Blutdruckabfälle <100 mmHg.

Abnahmen auf <100 mmHg in :

- Ramipril : 3/18 (16,7%)
- Felodipin : 3/17 (17,6%)
- Ramipril / Felodipin : 1/17 (5,9%) Fällen.

Ramipril vs Ramipril/Felodipin : $p=0,3162$

Felodipin vs Ramipril/ Felodipin : $p= 0,2871$

Abb.13 : Wirkung von Ramipril, Felodipin und Ramipril/Felodipin auf den systolischen Blutdruck nach der 1. Medikamentengabe , **unvorbehandelte Pat.**

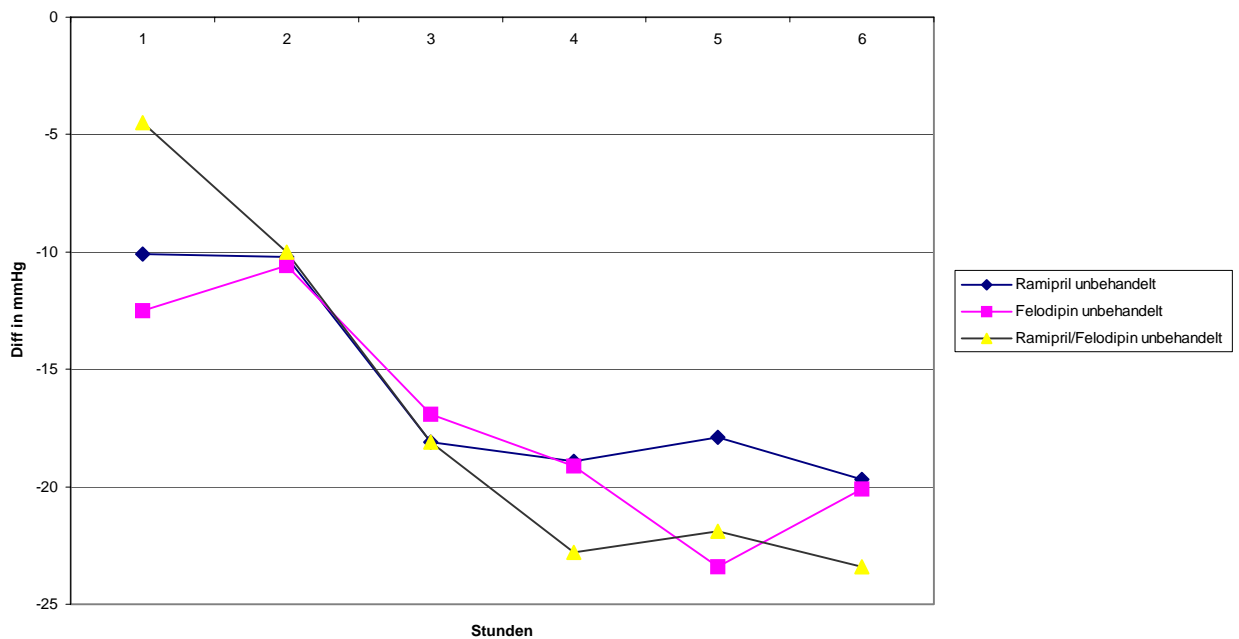


Abb. 13 stellt dar, dass es innerhalb der ersten 3 Stunden nach Medikamenteneinnahme in allen 3 Gruppen zu einem relevanten aber quantitativ gleichwertigem Abfall des systolischen Blutdrucks bei unvorbehandelten Pat. kommt. Bei den antihypertensiv vorbehandelten Patienten ist ein qualitativ gleichartiges Verhalten zu konstatieren, wenn auch der blutdrucksenkende Effekt etwas geringer ausfällt.

Die individuell maximale Abnahmen ermitteln sich für **vorbehandelte** Pat. wie folgt :

Tab.16: maximale Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks in den ersten 6 Stunden nach der 1. Medikamenteneinnahme für **vorbehandelte** Pat. (Mittelwerte)

mmHg/	Ramipril	Felodipin	Ramipril/Felodipin
RR sys Abnahme	37,1	38,8	34,0
RR dias Abnahme	24,3	24,6	25,1

U-Test Ramipril vs Ramipril/Felodipin $p=0,6445$ RR sys

U-Test Felodipin vs Ramipril/Felodipin $p=0,4429$ RR sys

U-Test Ramipril vs Ramipril/Felodipin $p=0,4696$ RR dias

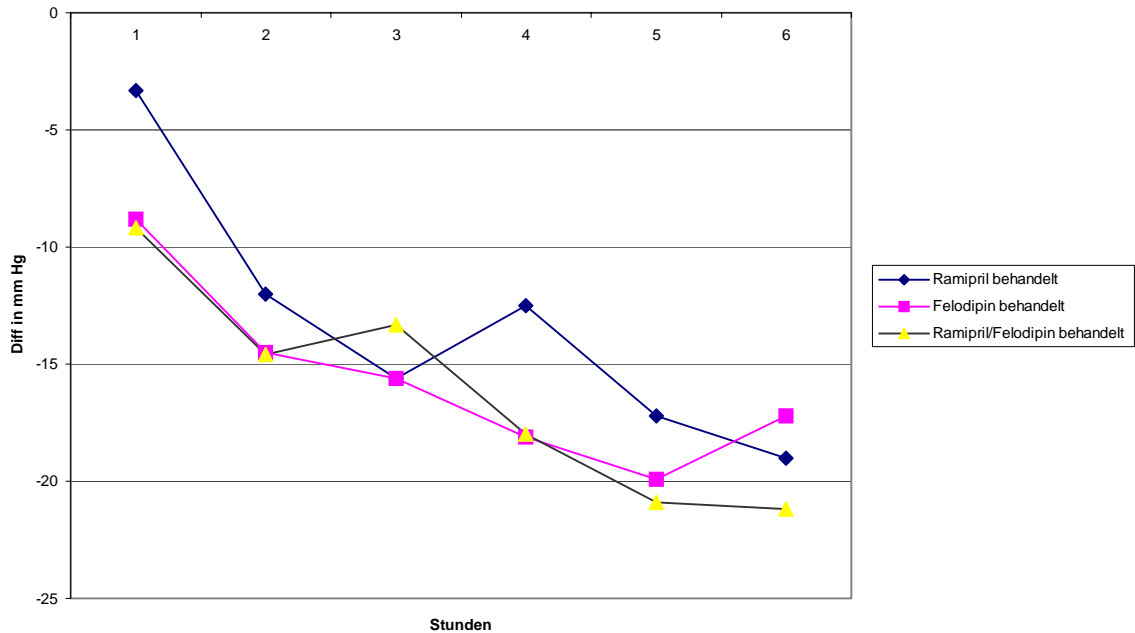
U-Test Felodipin vs Ramipril/Felodipin $p=0,8716$ RR dias

Abnahmen auf < 100 mmHg fanden sich in

- Ramipril : -/33 (0,005)
- Felodipin : 2 /34 (5,9%)
- Ramipril/Felodipin : -/30 (0,0%) Fällen.

Felodipin vs Ramipril/Felodipin: $p=0,1771$

Abb. 14: Wirkung von Ramipril, Felodipin und Ramipril/Felodipin auf den systolischen Blutdruck, nach der 1. Medikamentengabe, **vorbehandelte** Pat.



Die nächsten Abbildungen zeigen deutlich, dass es in den jeweiligen Behandlungsgruppen keine relevanten Wirkunterschiede zwischen vorbehandelten und unvorbehandelten Pat. innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Medikamentenapplikation gibt. Das gilt für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck und die Herzfrequenz.

Abb. 15 Vergleich der systolischen Blutdruckwerte innerhalb der ersten 6 Stunden nach der 1. Medikamenteneinnahme, Ramipril

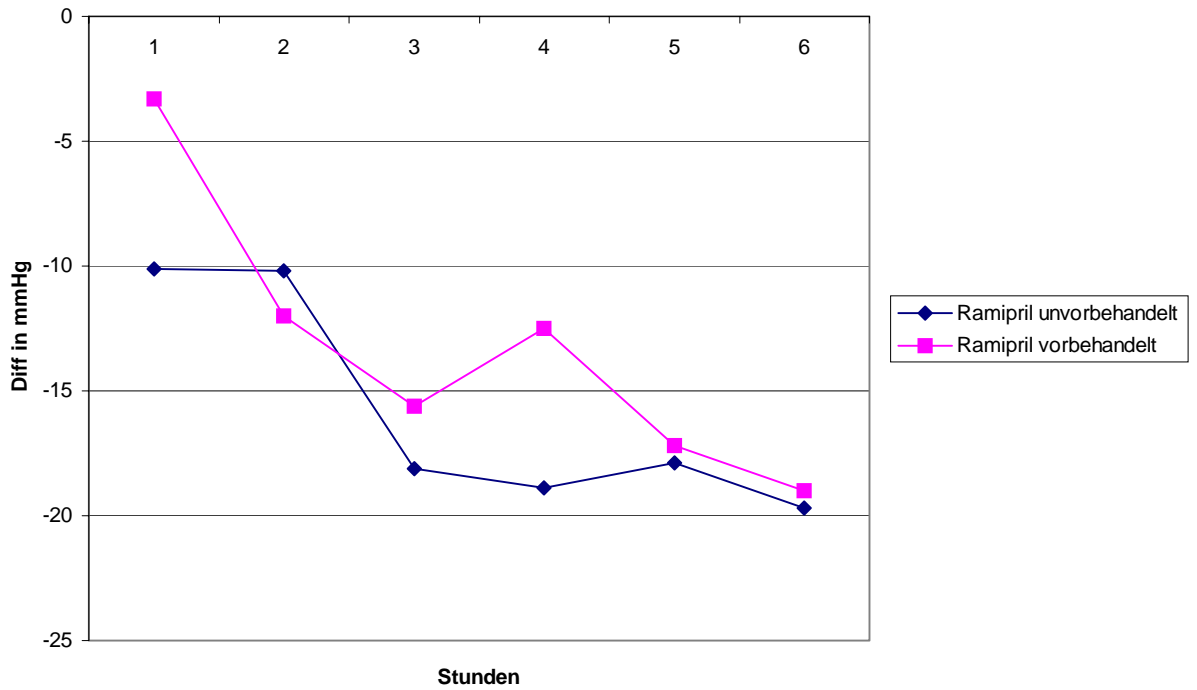


Abb 16: Vergleich der systolischen Blutdruckwerte innerhalb der ersten 6 Stunden nach der 1. Medikamenteneinnahme, Felodipin

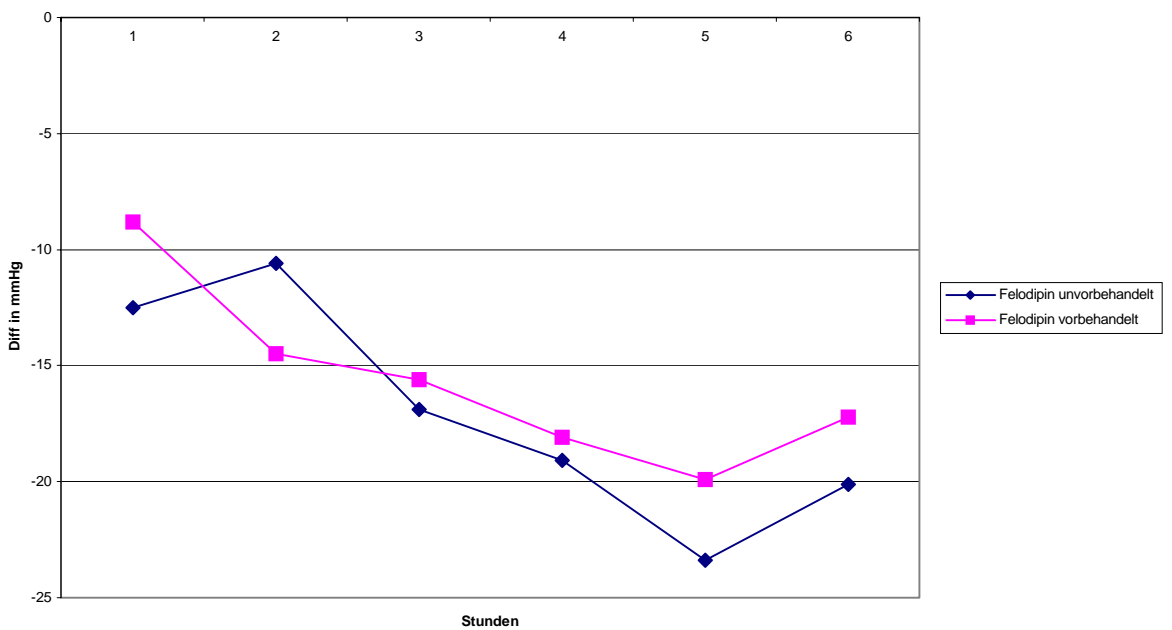
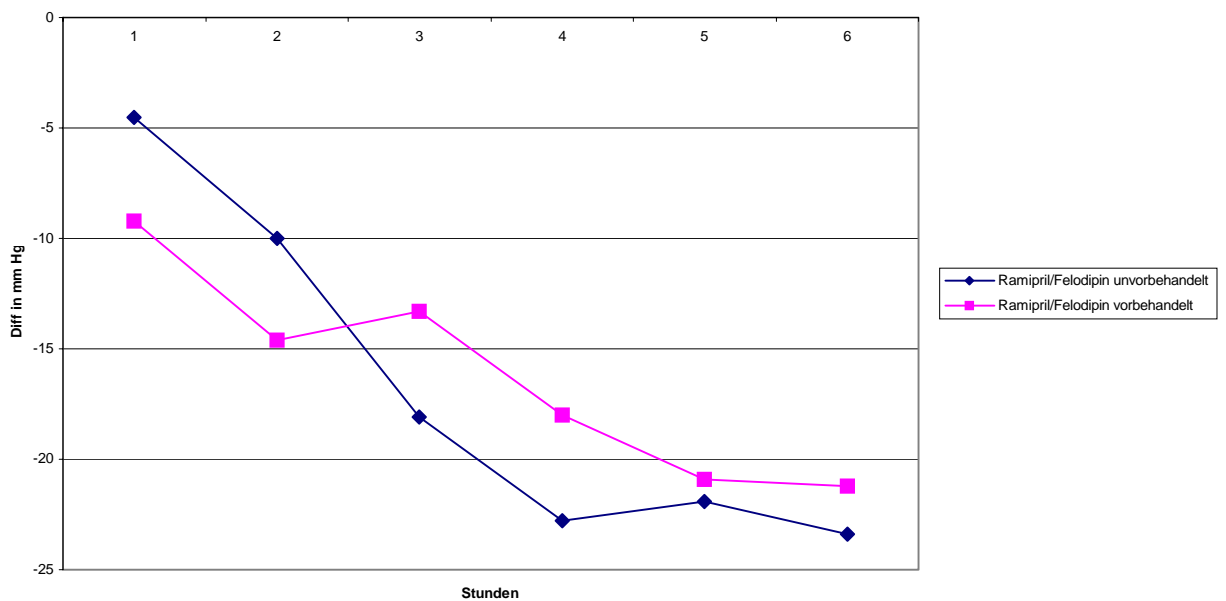
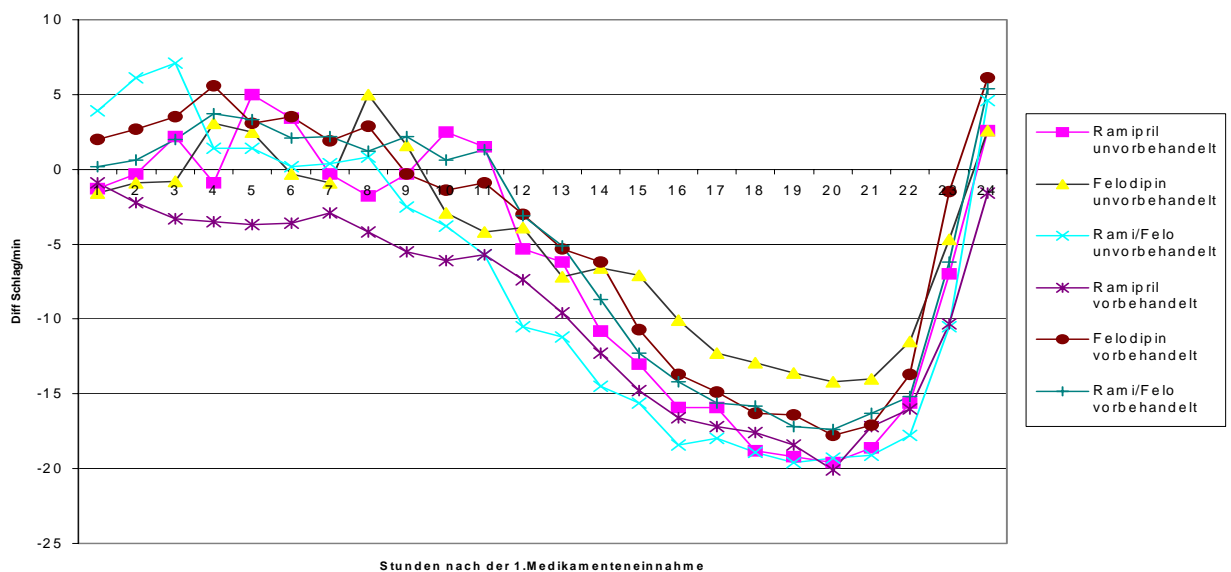


Abb.17: Vergleich der systolischen Blutdruckwerte innerhalb der ersten 6 Stunden nach der 1. Medikamenteneinnahme, Ramipril/Felodipin



Wenn die Herzfrequenzen von allen Patienten nach der 1. Arzneimittelgabe betrachtet werden, so wurden weitgehend unabhängig vom Vorbehandeltenstatus keine klinisch relevanten Veränderungen registriert. Im Trend, wenn auch statistisch nicht signifikant, sind außer der vorbehandelten Ramipril-Gruppe leichte Herzfrequenzerhöhungen in den ersten 4-5 Stunden nach Medikamenteneinnahme zu erkennen. (Abb. 18)

Abb. 18: Differenzen der Herzfrequenz gegenüber der Baseline



Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach der ersten Medikamenteneinnahme für Patienten ohne antihypertensive Vorbehandlung und mit antihypertensiver Vorbehandlung zeigt Tab.17.

Tabelle 17: Inzidenz unerwünschter Ereignisse ,**vorbehandelte** und **unvorbehandelte** Patienten

Parameter	Delix	Munobal	Delmuno
unvorbehandelt	5/18 (27.8%)	6/17 (35.3%)	2/17 (11.8%)
UE in ersten 6h	4/18 (22.3%)	3/17 (17.6%)	2/17 (11.8%)
vorbehandelt	9/33 (27.3%)	8/34 (23.5%)	10/30 (33.3%)
UE in ersten 6h	6/33 (18.2%)	4/34 (11.8%)	7/30 (23.3%)

Es gab keine statistischen Auffälligkeiten im χ^2 -Test.(p= 0.4746) Die meist genannten Symptome waren in beiden Gruppen Kopfschmerzen.

Die maximale RR sys-Senkung innerhalb der ersten 6 Stunden nach der 1.Applikation von Delmuno und seinen Komponenten wurde einer linearen Regression mit überwiegend qualitativen Einflussfaktoren unterzogen:

RRsys-Baseline, Vorbehandlung, BMI, Geschlecht, KHK, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie und folgenden Ergebnissen:

Eine Vorbehandlung verringert die Abnahme um 3,50 mmHg, eine Hyperlipidämie erhöht sie um 3,68 mmHg. Diese Effekte sind, vom Einfluss der Baseline abgesehen, nicht signifikant. Werden die Einflussfaktoren schrittweise eliminiert und nur im Falle $p < 0,15$ im Modell belassen, so reduziert sich die Aussage: Neben der Baseline haben nur das Geschlecht (geringe RRsys-Abnahme bei Männern) und die Vorbehandlung (geringere RRsys-Abnahme im Falle einer Vorbehandlung) einen Einfluss auf die RRsys-Abnahme, der Therapieunterschied zwischen den Medikamenten ist jedoch nicht relevant.

Die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse innerhalb der ersten 6 Stunden p.a. wurden einer logistischen Regression mit folgenden Einflussfaktoren unterzogen. RRsys-Baseline, Vorbehandlung, BMI, KHK, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Geschlecht. In diesem Modell liefert nur das Geschlecht einen signifikanten Beitrag im Sinne eines geringeren

UE-Risikos für Männer, in der Tendenz fand sich, nach Elimination der Einflussfaktoren im Fall $p < 0.15$, bei hohem BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$) ein geringeres UE-Risiko.

5.3. Auswirkung einer 4-wöchigen Pharmakotherapie

Nach 2-wöchiger Behandlung war in Abhängigkeit von der Blutdrucksenkung nach der konventionellen Messung beim Arzt eine Dosisanpassung vorzunehmen, d.h. jeweils die Dosis zu verdoppeln, wenn keine Normotonie erreicht wurde.

Es wurden insgesamt

Ramipril : N=36 (70.6%)

Felodipin: N= 35 (68.6%)

Ramipril/Felodipin: N=32 (69.6%) vorgenommen. ($p = 0.9771$)

5.3.1. Konventionelle Blutdruckmessung im Studienverlauf

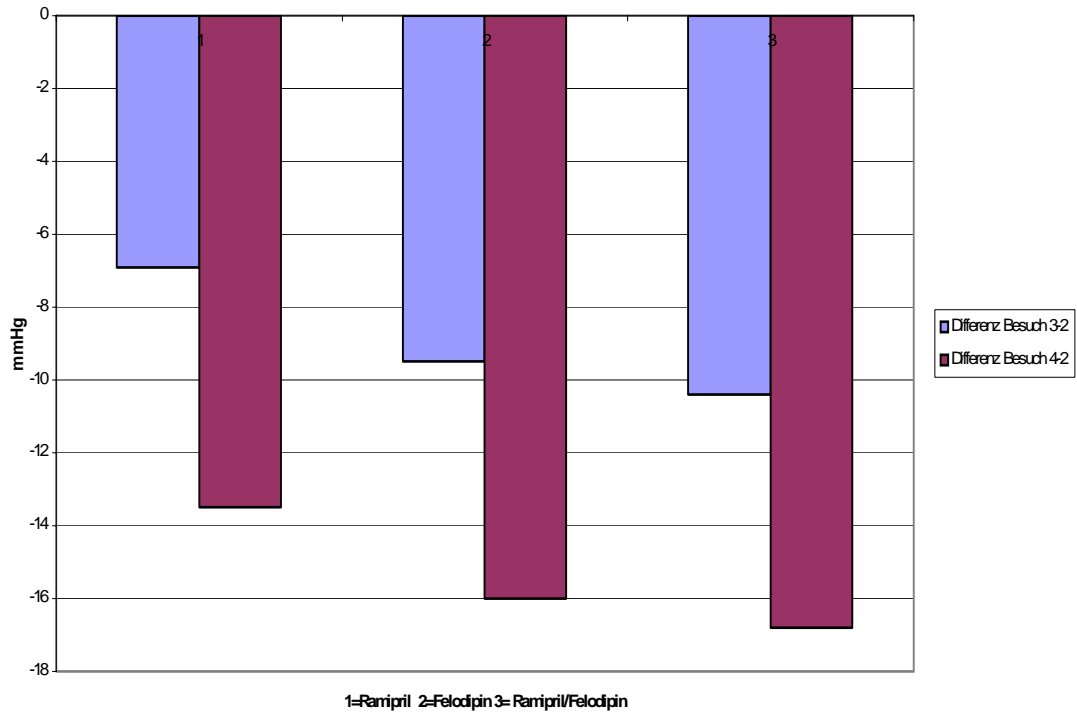
Die Auswertung der konventionell gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte zeigte einen zunehmenden Abfall nach 2-bzw. 4-wöchiger Therapie gegenüber dem Tag 0 ohne auffällige Unterschiede innerhalb der 3 Testsubstanzen. Aufgrund des stärkeren systolischen Abfalls sank auch der Pulsdruck kontinuierlich ab. Bei den diastolischen Werten ist der Abfall in der Ramipril-Gruppe tendenziell geringer als unter Felodipin und der Kombination. (Tab 18. Abb. 19.)

Die Herzfrequenz steigt bei allen 3 Testsubstanzen zunächst gleichzeitig an, um dann nach bei Ramipril und Felodipin nach einem Plateau wieder abzufallen. Die Frequenzwerte bei Ramipril/Felodipin fielen ab Tag 0 steil ab, die Werte waren jedoch statistisch nicht unterschiedlich.

Der leichte Abfall der Herzfrequenz nach 4 Behandlungswochen war nur in der Kombinationsgruppe signifikant.

Der Vergleich der Differenzen des Blutdrucks in den Wochen 2-0 und 4-0 zeigt, dass auch nach der 2. Woche noch eine deutliche Blutdrucksenkung erreicht wird.

Abb. 19: Vergleich der systolischen Blutdruckwerte am Tag 14 und Tag 28, Darstellung der Differenzen in mmHg



Tab. 18: Konventionelle Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz im Studienverlauf (Besuch 1-4)

Woche		-2	0	+2	+4	Diff 0-2	Diff 0-4	Diff 4-2
RRsys mmHg	Ramipril	161,6	162,7	155,9	149,3	-6,9	-13,5	-6,6
	Felodipin	156,7	160,5	151,0	144,5	-9,5	-16,0	-6,5
	Rami/Felo	161,8	162,3	151,9	145,5	-10,4	-16,8	-6,4
RRdiast mmHg	Ramipril	101,9	101,2	97,4	95,5	-3,8	-5,7	-1,9
	Felodipin	98,5	100,7	95,0	90,9	-5,6	-9,8	-4,1
	Rami/Felo	99,7	100,4	94,8	90,9	-5,6	-9,5	-3,9
PP mmHg	Ramipril	59,8	61,5	58,5	53,8	-3,0	-7,7	-4,7
	Felodipin	58,3	59,8	55,9	53,6	-3,9	-6,2	-2,3
	Rami/Felo	62,2	61,9	57,1	54,6	-4,8	-7,3	-2,5

Herzfrequenz	Ramipril	91,3	85,5	85,7	82,6	0,2	-2,9	-3,1
/min	Felodipin	78,6	84,1	84,1	81,7	0	-2,4	-2,4
	Rami/Felo	80,1	85,8	84,1	81,5	-1,7	-4,3	-2,6

Nach WHO-Definition über die Normalisierung konventionell gemessene Blutdruckwerte (RR sys <140mmHg und RR d <90 mmHg) wurden folgende Normalisierungsraten erreicht:

Tabelle 19: Normalisierungsraten, konventionelle Messung

Normalisierung	Ramipril	Felodipin	Rami/Felo	Total
ja	9	14	12	35
% ja	17,6	27,5	26,1	23,6

X²-Test: p=0,4545

Im Paarvergleich Ramipril/Felodipin vs. Ramipril (p= 0,3136) fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Als Responder der konventionellen Blutdruckmessung werden Patienten bezeichnet, die folgende Kriterien erfüllen:

RR sys<140mmHg **und** RR diast <90mmHg

oder

RR sys-Abnahme ≥15mmHg **und** RR diast-Abnahme ≥10 mmHg.

Insgesamt wurden folgende Responderraten ermittelt (Tab 20).

Tabelle 20: Responderraten der konventionellen Blutdruckmessung

Response	Ramipril	Felodipin	Rami/Felo	Total
Ja	13	22	22	57
Ja %	25,5	43,1	47,8	38,5

X²-Test :p=0,0551

Im Paarvergleich Ramipril/Felodipin versus Ramipril ($p=0,0222$) fielen signifikant geringere Responderraten von Ramipril im Vergleich zur Kombination auf.

5.3.2. Selbstmessung des Blutdrucks und der Herzfrequenz im Studienverlauf

Die Selbstmessungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz wurden jeweils am gleichen Wochentag über dem gesamten Studienverlauf mit dem gleichen geeichten Gerät durchgeführt.

Dabei wurden folgende Messungen ausgewertet

Wert I : 1.Messung sofort nach dem Aufstehen

Wert II : Mittelwert aus 1.und 2.Messung sofort bis 30 min nach dem Aufstehen

Wert III: 5.Messung unmittelbar nach 20 Kniebeugen (Belastungssituation)

Wert IV: Tagesmittelwert aus allen 7 Messungen

Wie aus Tab.21 hervorgeht ist bei allen systolischen Messwerten die Kombination der Monotherapie , speziell von Ramipril, teilweise hochsignifikant überlegen. Dabei kommt es nur bei der Kombination Ramipril / Felodipin im gesamten Verlauf der 4 Behandlungswochen zur kontinuierlichen systolischen Blutdrucksenkung. Bei Ramipril ist das Maximum bereits nach 2 bzw. 3 Wochen erreicht.(Tab. 21, Abb. 20, Abb.21)

Hinsichtlich der Herzfrequenz fanden sich keine wesentlichen Veränderungen.

- Ramipril: 1,5 /min ($p= 0,1361$)
- Felodipin : 0,8 /min ($p= 0,3993$)
- Ramipril/Felodipin: -0,1 /min ($p= 0,8916$)

Abb.20: Selbstmessung RR sys im Studienverlauf, Vergleich Woche 4-2 und 6-2, Tagesmittelwert aus 7 Messungen

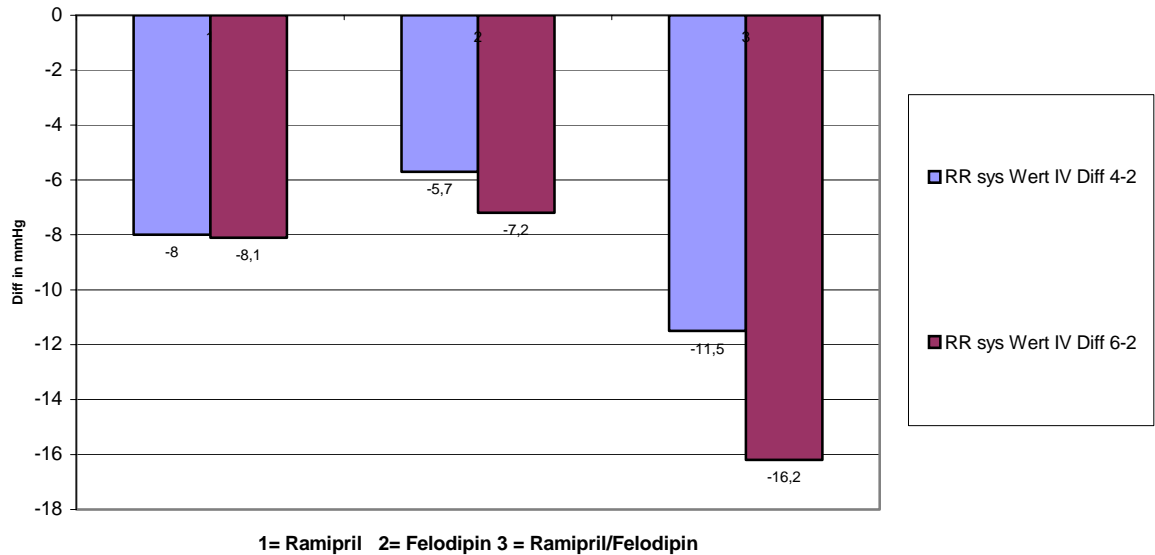


Tabelle 21: Selbstmessung des systolischen Drucks, Vergleich 4. und 1. Behandlungswoche in mmHg Woche 6-2

Messung	Ramipril	Felodipin	Rami/Felo	ANCOVA zur Woche 2
Messung I	-4,1	-3,1	-8,9	0,0419
Messung II	-4,9	-4,7	-11,3	0,0045
Messung III	-11,4	-11,1	-21,5	0,0070
Messung IV	-8,1	-7,2	-16,2	< 0,0001

Die diastolischen Blutdruckwerte verhalten sich weitgehend identisch. (Abb.22), im Tagesmittel mit signifikantem Vorteil für die Kombination Ramipril/Felodipin. (Tab.22)

- Ramipril: -4,2 mmHg
- Felodipin: -4,5 mmHg
- Ramipril/Felodipin: -9,5 mmHg)

Tab.22: Selbstmessung, diastolischer Blutdruck, Vergleich 4.und 1.Behandlungswoche in mmHg, Woche 6-2

Messung	Ramipril	Felodipin	Rami/Felo	ANCOVA zur Woche 2
Messung I	-3,6	-5,3	-3,8	0,2491
Messung II	-1,4	-5,0	-5,4	0,0348
Messung III	-5,4	-8,0	-15,3	0,0030
Messung IV	-4,2	-4,5	-9,5	0,0007

Von der Messung III nach 20 Kniebeugen abgesehen fanden sich Unterschiede zwischen den Gruppen mit einer Abnahme des Pulsdruckes vor allem unter der Kombination Ramipril/Felodipin.

Tab.23: Selbstmessung Pulsdruck, Vergleich 4.und 1.Behandlungswoche, in mmHg, Woche 6-2

Messung	Ramipril	Felodipin	Ramipril/Felodipin	ANCOVA zur WO 2
Messung I	-0,5	1,8	-5,0	0,0114
Messung II	-3,5	0,1	-5,9	0,0051
Messung III	-5,9	-3,1	-6,2	0,4846
Messung IV	-3,8	-2,8	-6,8	0,0156

Abb.21: Selbstmessung des systolischen Blutdruckes im Studienverlauf ,Tagesmittelwerte

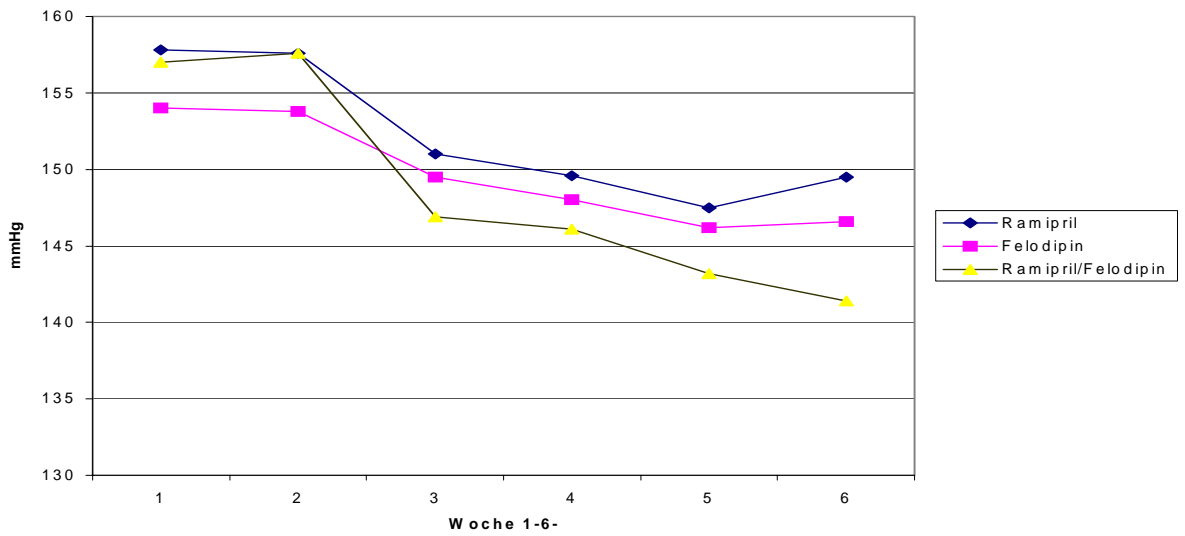
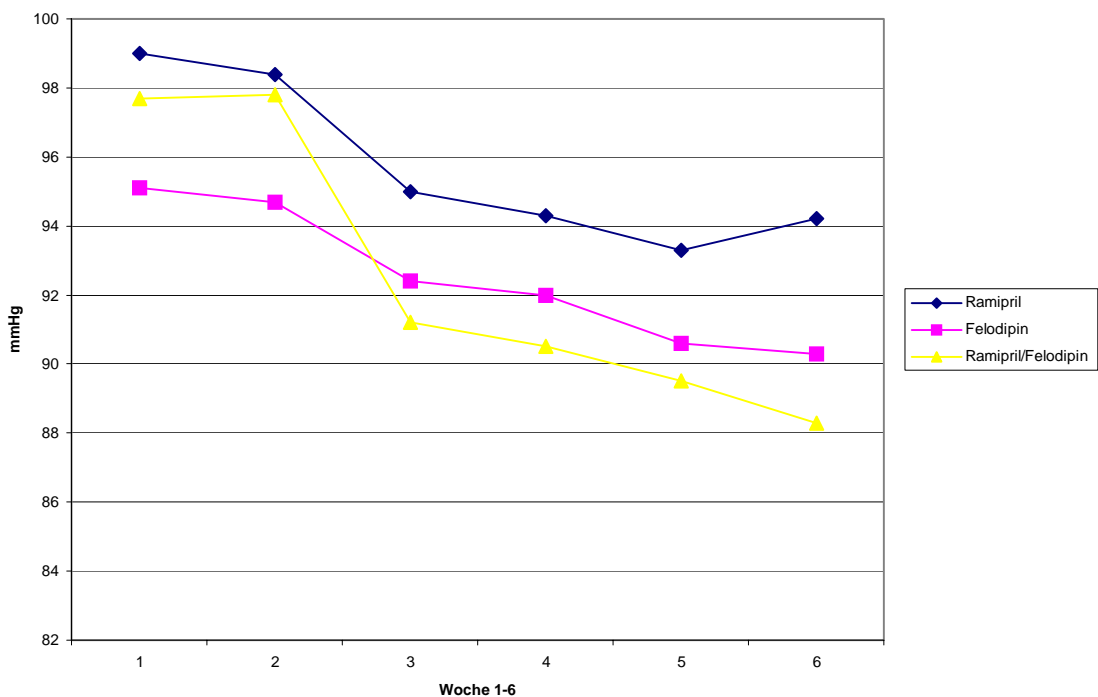


Abb.22 : Selbstmessung des diastolischen Blutdruckes im Studienverlauf
Woche 1-6,Tagesmittelwerte



Für die Selbstmessung des Blutdruckes durch den Patienten wurden hier „Normalisierung“ und „Responder“ in Analogie zur konventionellen Messung definiert.

Tab. 24: Normalisierungsraten, Selbstmessung durch den Patienten,

Normalisierung	Ramipril	Felodipin	Rami/Felo	Total
N	7	14	18	39
%	14,3	27,5	42,9	27,5

χ^2 -Test: p=0,0097

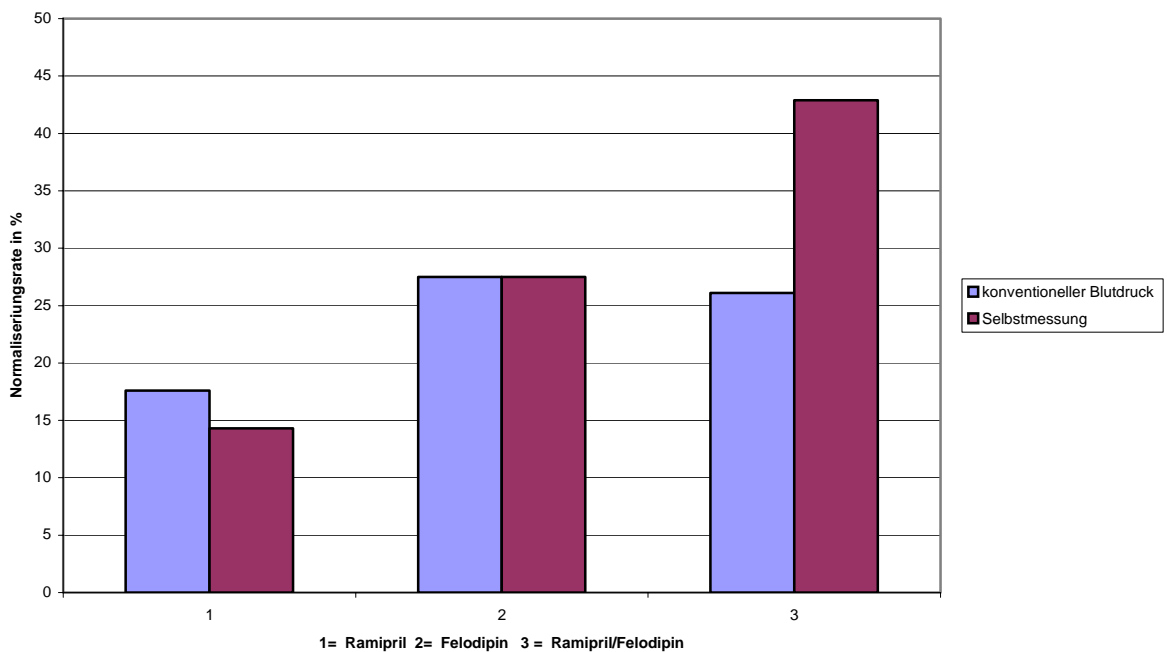
Tab. 25: Responderraten der Selbstmessung durch den Patienten,

Response	Ramipril	Felodipin	Rami/Felo	Total
N	14	21	71,4	65
%	28,6	41,2	71,1	45,8

X^2 -Test: p=0,0002

In allen Fällen, sowohl in den Responder- als auch in den Normalisierungs-Raten tritt die bessere Wirkung der Kombination Ramipril/Felodipin gegenüber der Monotherapie nach 4 Wochen besonders in der Patientenselbstmessung, hervor. (Abb. 23)

Abb.23: Normalisierungsraten im Vergleich konventionelle gemessene Blutdruckwerte und Selbstmessung



5.3.3. ABDM im Studienverlauf

Die ABDM –Kurven bzw. –Werte spiegeln im Gegensatz zu den konventionellen und Selbstmessungswerten nicht die Blutdrucksenkungen in voller Ausprägung gegenüber den unbehandelten Basalwerten wider, da die erste ABDM unter der ersten Arzneimittelgabe entstanden ist. Trotzdem sind im Therapieverlauf sinkende Blutdruckwerte in allen Gruppen zu beobachten, die allerdings nur in der Kombinationsgruppe Signifikanz erreichen, insbesondere auch signifikant stärker ausfallen als in der Ramipril-Gruppe. Dabei ist auffällig, dass die Senkung unter Ramipril im Vergleich zur ersten Messung nur 18 Stunden persistiert, hingegen unter der Kombination 24 Stunden anhält.

(Abb. 24). Bei den Tageswerten ist analog zur Selbstmessung der systolische und diastolische Blutdruckabfall in der Kombinationsgruppe nahezu doppelt so stark wie in der Ramipril-Gruppe (Abb.26, Tab. 26).

Bei den Nachtwerten fallen die Blutdruckwerte in der Ramipril/Felodipin-Gruppe zwar tendenziell auch stärker aus, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Abb.24: Vergleich der Verläufe 1.und 2.ABDM RR sys , Ramipril , RRsys

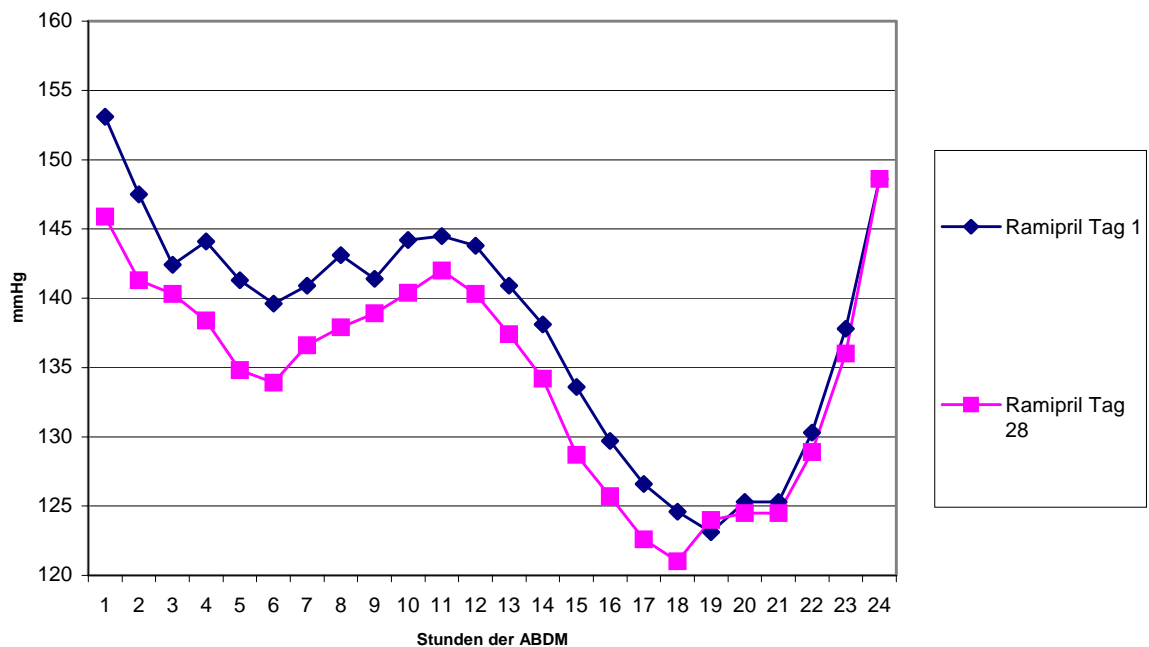


Abb 25: Vergleich der ABDM Verläufe 1. und 2. Messung Ramipril/Felodipin, RRsys

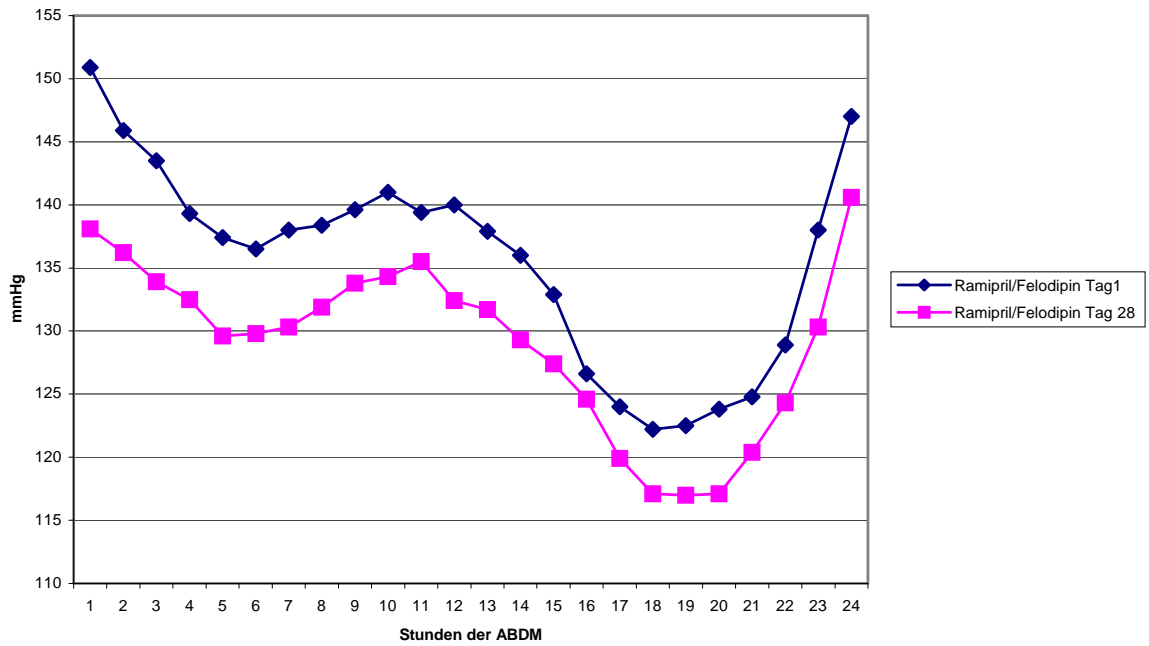
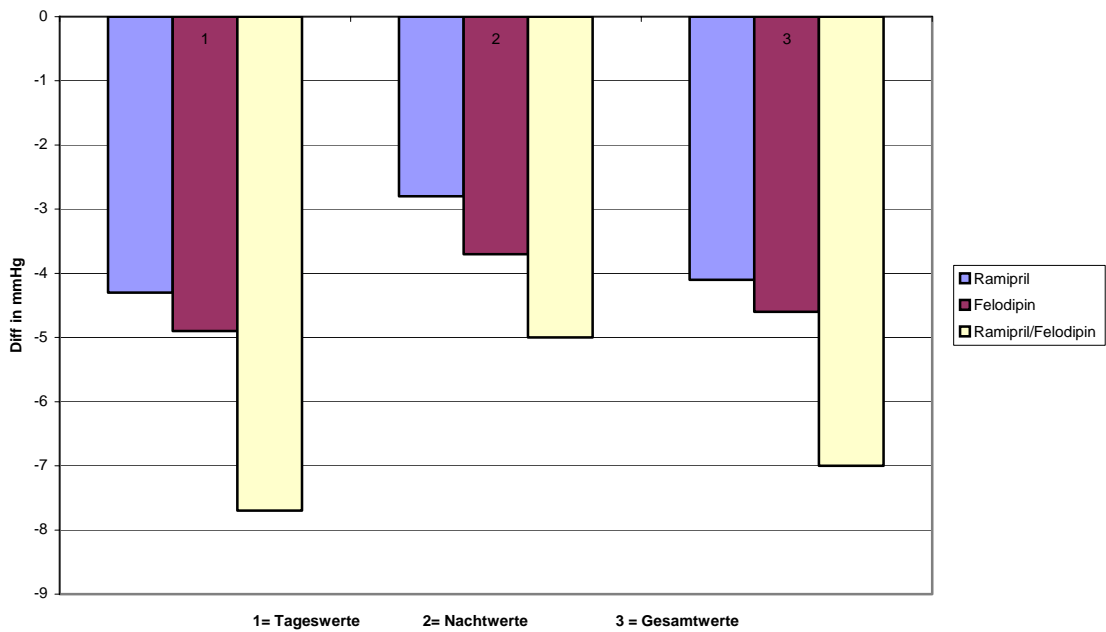


Abb.26: Wirksamkeit von Ramipril, Felodipin und Ramipril/Felodipin in verschiedenen Abschnitten der ABDM, RR sys



Ramipril versus Ramipril/Felodipin

Tagwerte: : p= **0,0249**
 Nachtwerte : p= 0,2213
 24h-Werte : p= 0,0473

Tab. 26 : ABDM: Ancova der prä-post-Differenz des diast Blutdrucks in mmHg, Vergleich Tag0 und Tag 28

Messung	Ramipril	Felodipin	Rami/Felo	Vergleich zur 1.ABDM
Tagwerte	-2,5	-2,8	-4,8	P= 0,1091
Nachtwerte	-1,4	-2,0	-2,6	P=0,6652
24h-Werte	-2,3	-2,7	-4,2	P=0,2286

Ramipril versus Ramipril/Felodipin

Tagwerte : p=0,0388
 Nachtwerte : p=0,3962
 24h-Werte : **p=0,0900**

Der Pulsdruck fällt dagegen nur gering ab und erreicht kein Signifikanzniveau.

Tab.27: ABDM Ancova der prä-post-Differenz des Pulsdruckes in mmHg. Vergleich Tag 0 und Tag 28

Messung	Ramipril	Felodipin	Rami/Felo	p
Tagwerte	-1,9	-2,1	-2,9	0,2842
Nachtwerte	-1,3	-1,6	-2,4	0,4019
24h-Werte	-1,7	-1,9	-2,8	0,2758

Ramipril versus Ramipril/Felodipin

Tagwerte : p=0,1562
 Nachtwerte : p=0,2085
 24h-Werte : p=0,1531

Die Herzfrequenz zeigte im prä-post-Vergleich ebenfalls keine auffälligen Veränderungen.

Als Normalisierungen der 24h-Blutdruckmessungen gelten:

Tagwerte RR sys < 135/85 mmHg und 24H-Werte RR sys <130/80 mmHg Die Normalisierungsraten der ABDM innerhalb der Testsubstanzen differierten nicht signifikant, die Paarvergleiche blieben grenzwertig. (Tab 28)

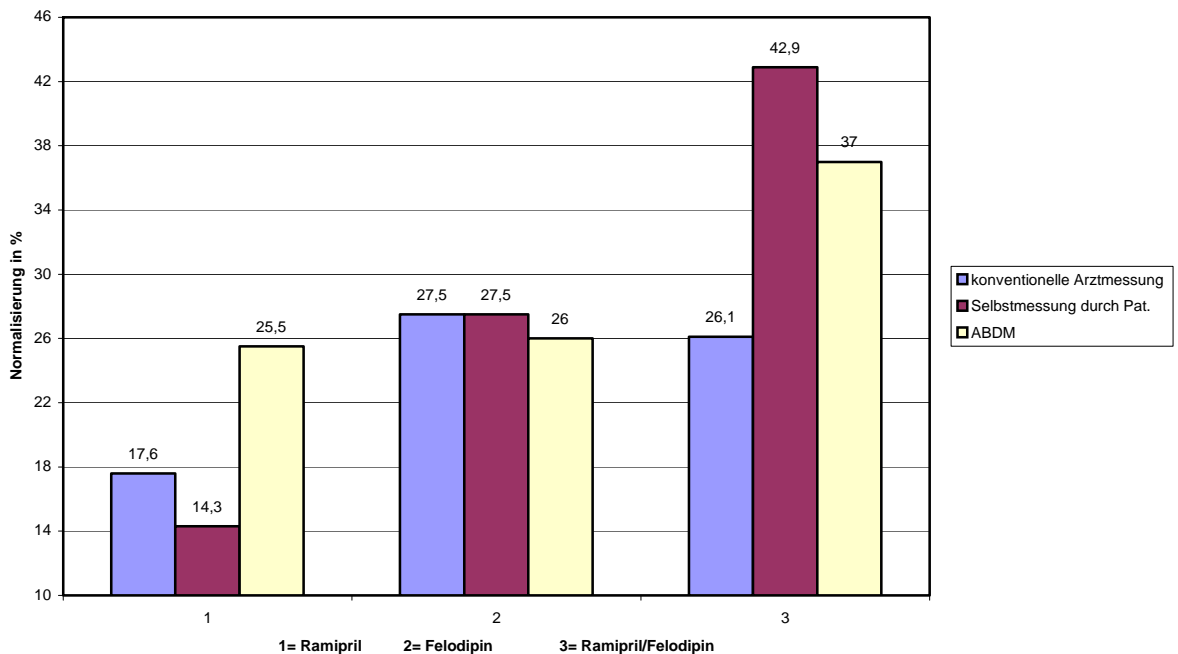
Tab. 28 : Normalisierungsraten der ABDM

Normalisierung	Delix	Munobal	Delmuno	Total
Ja	13	13	17	43
% Ja	25,5	26,0	37,0	29,3

(χ^2 -Test:p=0,3822)

Im Paarvergleich Ramipril/Felodipin versus Ramipril (p=0,0514) bzw. Ramipril/Felodipin versus Felodipin (p=0,2990) trat dann der Unterschied versus Ramipril deutlich hervor. Für Responderraten gibt es laut WHO keine Definition, daher können nur die Normalisierungsraten verglichen werden.

Abb.27: Normalisierungsraten der verschiedenen Messverfahren in %, im Vergleich



5.3.4. Normalisierungsraten im Vergleich der Blutdruck-Messmethoden

Bei allen Messverfahren schneidet die Monotherapie mit Ramipril nach einer 4-wöchigen Therapiephase bezüglich der Blutdrucksenkung deutlich schlechter ab als die Kombination mit dem Kalziumantagonisten. Dabei besteht prozentual der größte Unterschied in der Patientenselbstmessung mit einer nahezu Verdopplung der Normalisierungsrate in der Kombinationsgruppe versus der ACE-Hemmer-Monotherapie. Wenn man hier die Responder-Raten dazunimmt, ist sogar fast eine Verdreifachung zu beobachten (28,7 % vs. 71,1%)

Während die Normalisierungsraten beim Ramipril in der konventionellen sowie der Selbstmessung am ehesten vergleichbar sind, sind es in der Kombinationsgruppe eher die ABDM- und Selbstmessungsraten (37 % bzw. 42,9%). Die kompletten Daten sind Abb. 27 zu entnehmen.

5.3.5. Das Blutdruckverhalten in den frühen Morgenstunden

Zur Bewertung dieser Phase wurden nur die letzten 6 Messwerte herangezogen, das entspricht der Uhrzeit 4- 5 Uhr bis zum Zeitpunkt 7-8 Uhr. Diese Werte sollen Auskunft über die anhaltende 24-Stunden antihypertensive Wirksamkeit der eingesetzten Medikamente geben und einen Einblick gestatten über das Ausmaß des Blutdruckanstiegs in dieser Zeit. Unter Ramipril ist nach 4-wöchiger Therapie keine zusätzliche Blutdrucksenkung zu beobachten, ganz im Gegensatz zur Kombination Ramipril/Felodipin. (Abb. 28 und 29). Aber auch unter der Kombination wird die absolute Differenz der Anstiegswerte nicht relevant beeinflusst, das Niveau über den gesamten Beobachtungsbereich ist lediglich nach 4 Wochen niedriger.

Abb.28: Wirksamkeit von Ramipril in den frühen Morgenstunden, systolischer Blutdruck

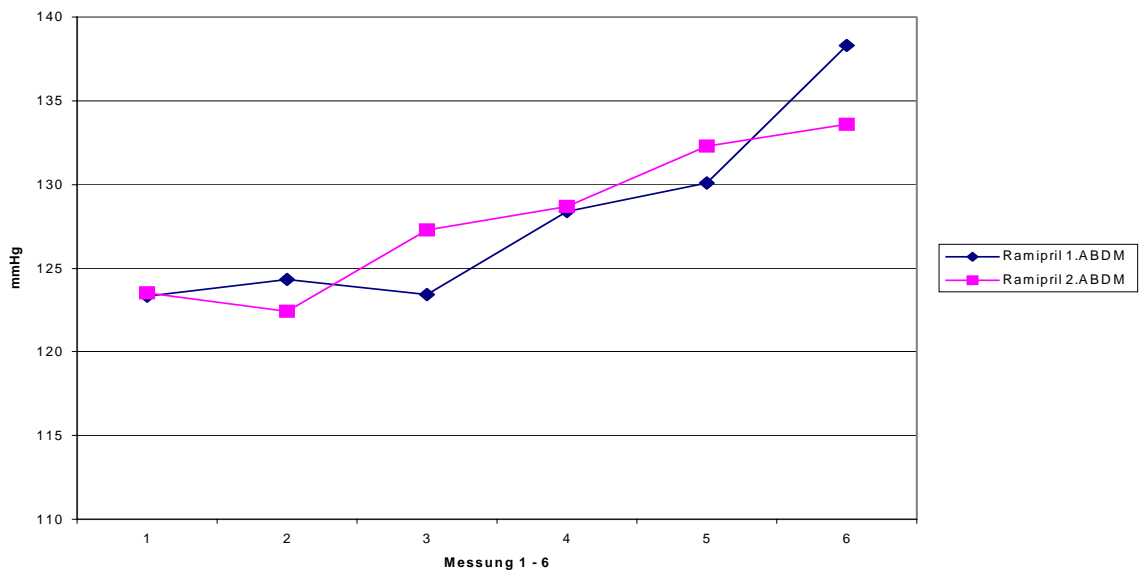


Abb.29 Wirksamkeit der Kombination Ramipril/Felodipin in den frühen Morgenstunden, systolischer Blutdruck

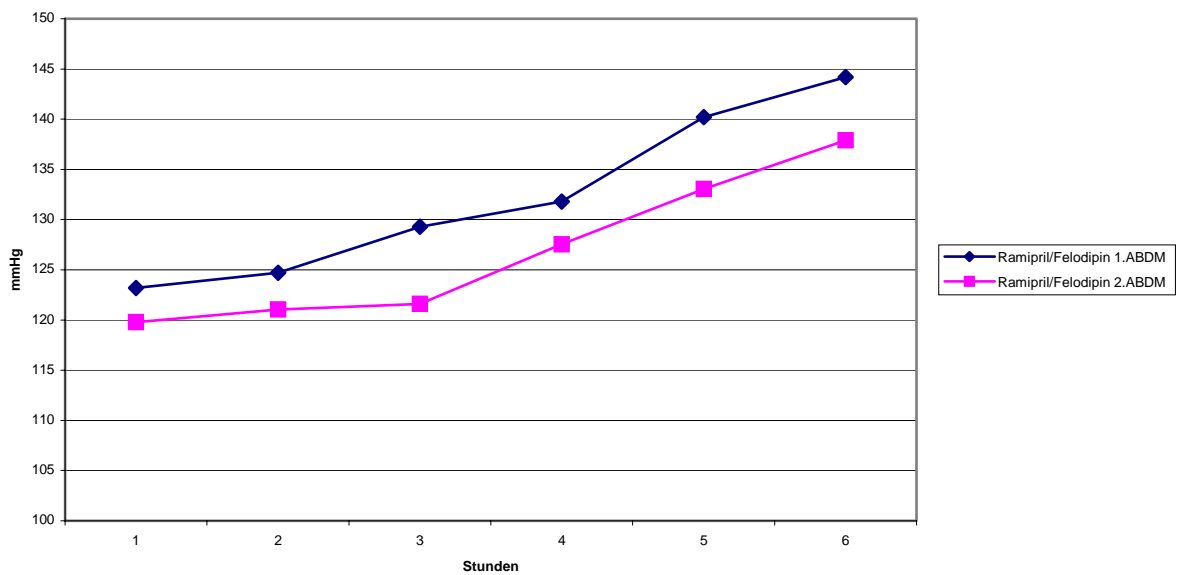
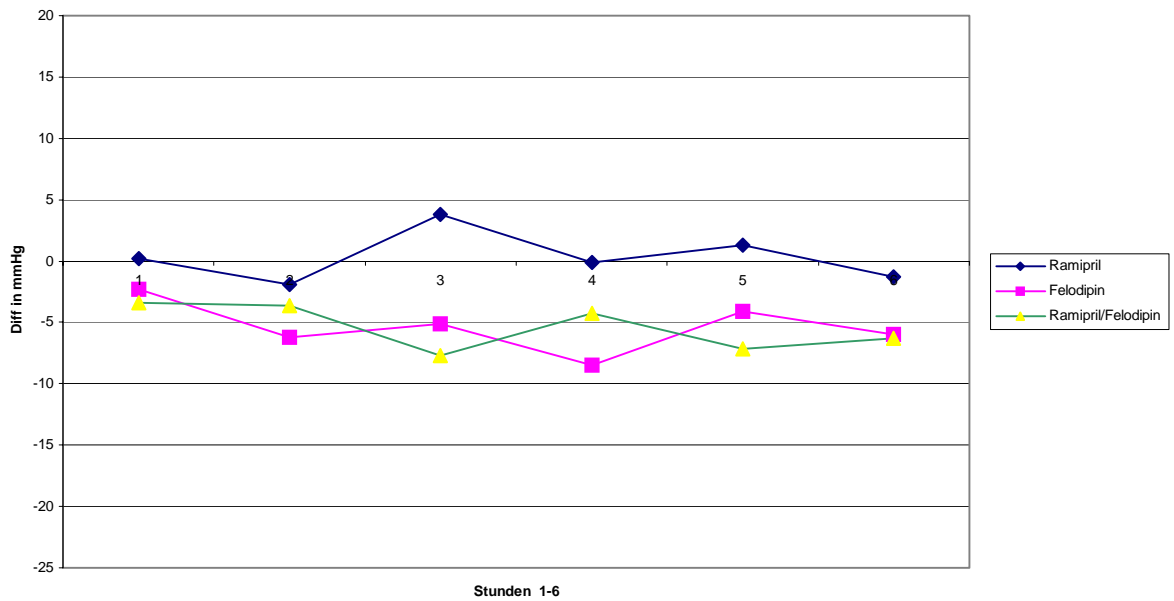


Abb.30: Wirksamkeit von Ramipril und Felodipin und der Kombination

Ramipril/Felodipin in den frühen Morgenstunden ,Differenz ABDM 2-1, RR sys



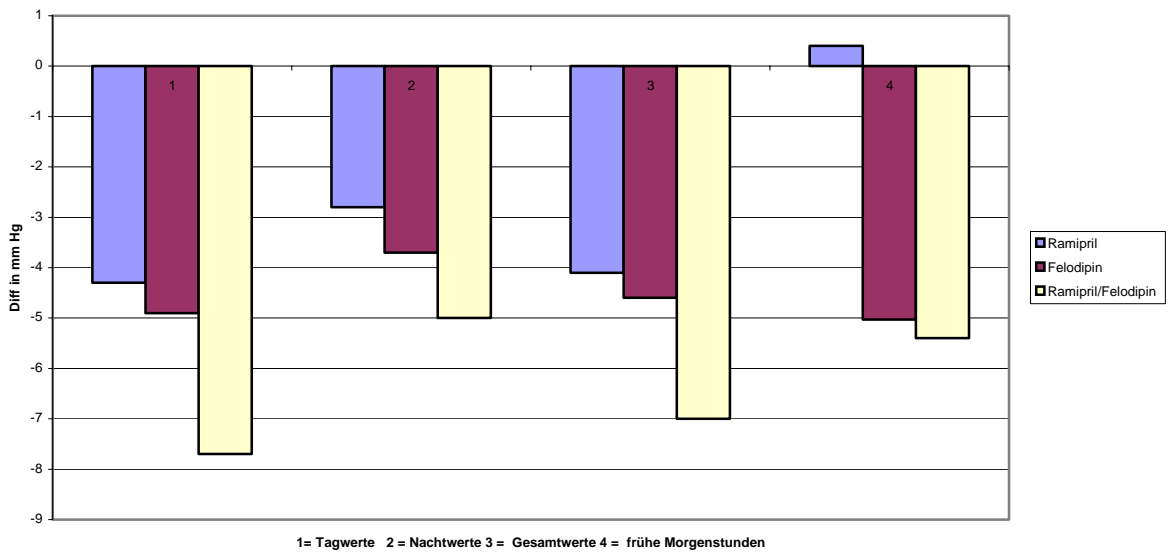
Der diastolische Blutdruck verhält sich ähnlich wie der systolische Blutdruck.

Die Kombination Ramipril/Felodipin wirkt in den frühen Morgenstunden statistisch signifikant besser als Ramipril und Felodipin. (Tab.31)

Tab. 29: ABDM Frühe Morgenstunden RR diast

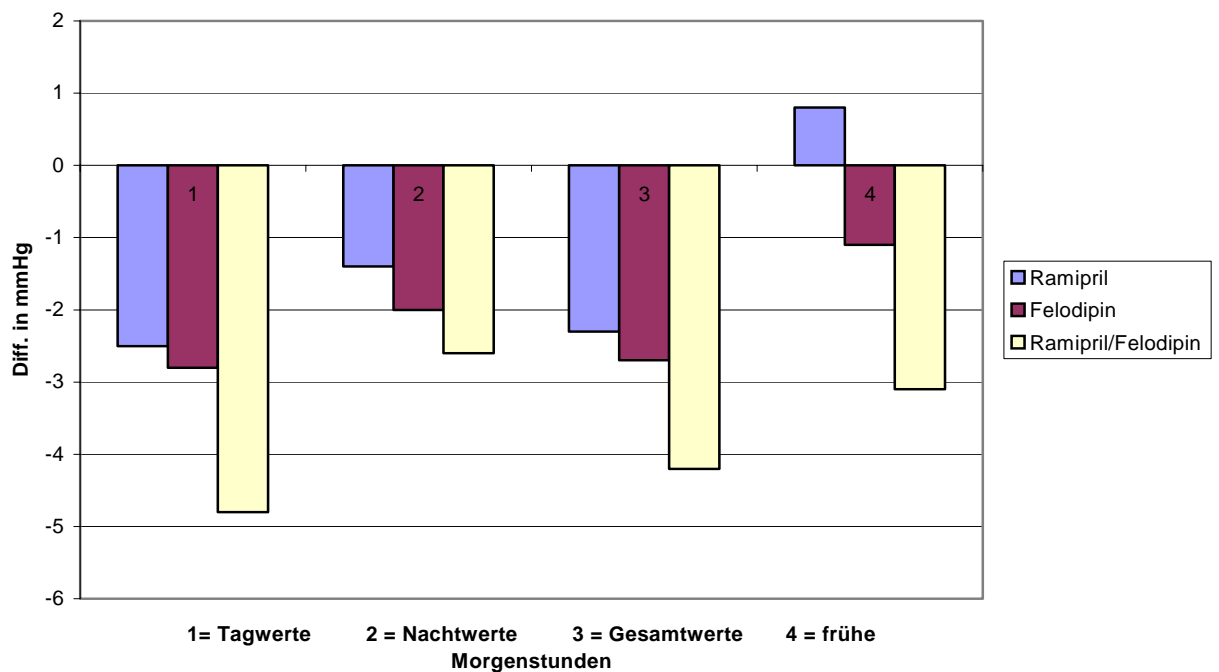
Messungen		1	2	3	4	5	6	Durchschn.	P
Ramipril	1.ABDM	72,8	73,9	73,6	78,4	83,2	84,4	77,7	
N=45	2.ABDM	73,5	73,8	79,6	80,6	80,9	82,8	78,5	
Differenz								0,8	0,543
Ramipril/Felodipin	1.ABDM	74,4	72,2	78,8	80,4	85,3	88,2	80,4	
N=40	2.ABDM	70,6	72,7	73,9	80,1	80,5	85,9	77,3	
Differenz								-3,1	0,086

Abb. 31: Vergleich der Wirkung in verschiedenen Tagesabschnitten ,systolischer Blutdruck, Differenzen ABDM 1 und 2



Beim Vergleich der 3 Testsubstanzen an den unterschiedlichen Tageszeiten anhand der Auswertung der ABDM kommt vor allem die deutliche Überlegenheit der Kombination Ramipril/Felodipin zum Ausdruck und die signifikant bessere Wirkung der Kombination den frühen Morgenstunden gegenüber Ramipril.

Abb.32 Vergleich der Wirkung in verschiedenen Tagesabschnitten, diastolischer Blutdruck Differenzen ABDM 1 und 2



Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Kombination aus Ramipril/Felodipin in den frühen Morgenstunden signifikant besser auf den systolischen und diastolischen Blutdruck wirkt als die beiden Einzelsubstanzen . Ramipril wird hier deutlich negativ diskriminiert.

5.3.6. Unerwünschte Ereignisse und Laborparameter während der 4-wöchigen Behandlungshase

5.3.6.1. Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die im Vordergrund dieser Arbeit stehenden unerwünschten Ereignisse innerhalb der ersten 6h nach Applikation der Medikamente sind bereits im Abschnitt und behandelt worden. Im gesamten Anwendungszeitraum wurden unter
 Ramipril : 54% (N = 27/50) und
 der Kombination Ramipril/Felodipin: 43.2 % (N= 19/44) UE registriert.

Im Vordergrund der Erscheinungen standen (Nennungen der UE aller 3 Behandlungsphasen):

(Anzahl: Ramipril/ Felodipin / Kombination Ramipril/Felodipin) :

Kopfschmerzen	14/17/12	gesamt 43
Schwindel	9 / 4 / 6	19
Müdigkeit	6 / 4 / 4	14
Innere Unruhe	4 / 7 / 2	13
Herzrasen	6 / 5 / 2	13
Übelkeit	4 / 2 / 7	13
Schlafstörungen	2 / 4 / 6	12

Dabei wurden die meisten UE in den ersten 2 Behandlungswochen unter den niedrigeren Einstiegsdosen beobachtet:

Ramipril : N= 21
 Felodipin: N= 29
 Ramipril/Felodipin N= 19

In den folgenden 2 Behandlungswochen unter teilweise verdoppelten Tagesdosen (zu ca. 60%) wurde in der Kombinationsgruppe kein einziges unerwünschtes Ereignis registriert, unter Ramipril waren es 6 und unter Felodipin 5 UE .

Ein anamnestischer Bezug (UE bereits in der Wash-out-Phase,) lag mehrfach vor und führte zur Einschätzung, dass

in 25 Fällen unter Ramipril (50%)

in 15 Fällen unter Ramipril/Felodipin (43.1%)

Symptome erstmals in der Behandlungsperiode genannt wurden.

Im Vordergrund dieser UE Nennungen standen: (Ramipril / Kombination)

Kopfschmerzen 5/4

Müdigkeit 6/4

Wärmegefühl 2/6

Schwindel 7/3

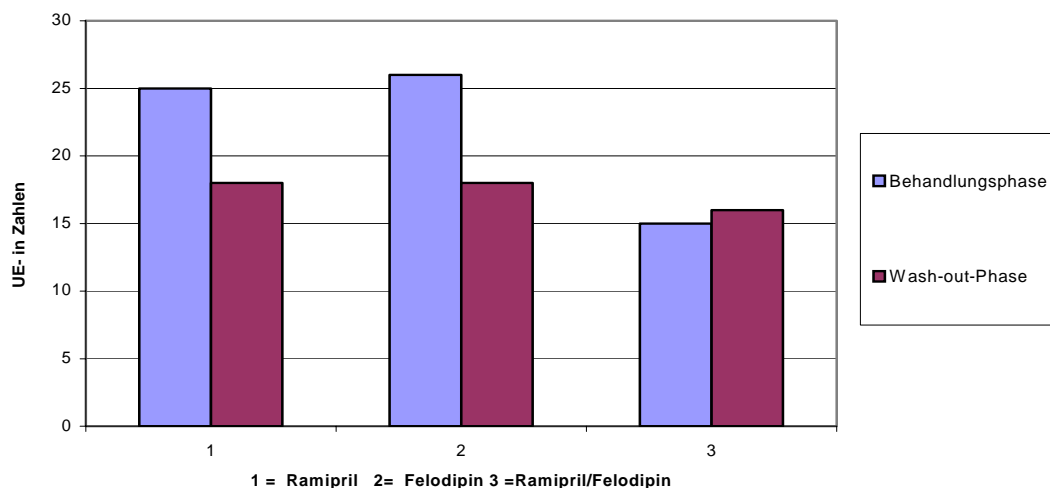
Innere Unruhe 3/1

Gesamte UE: 23/18.

Mit Ausnahme von Wärmegefühl berichteten in der Ramipril-Gruppe prozentual immer mehr Patienten über UE als vergleichsweise in der Kombinationsgruppe.

Interessanterweise traten in der Behandlungsphase unter der Kombinationstherapie Ramipril/Felodipin insgesamt weniger UE auf in der Wash-out-Phase , was bei den Monotherapien genau umgekehrt war. (Abb.33)

Abb.33 Vergleich der UEs ohne und mit Therapie, Vergleich wash-out und Behandlungsphase



Es trat im gesamten Studienverlauf nur in der Wash-out-Phase ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, (Krankenhausaufenthalt, hypoglykämischer Schock), der Patient nahm danach weiter an der Studie teil.

5.3.6.2. Auswertung der Laborparameter

Der Vergleich der Laborparameter wird in der Tab. 30 für Patienten dargestellt, die sowohl einen Baseline –als auch einen Kontrollwert nach Behandlung aufwiesen.

Tab. 30 : Vergleich der Prä-Post-Differenzen der Laborparameter (N= Anzahl der prä-post-Vergleich auswertbaren Patienten)

Parameter	N	Ramipril	N	Felodipin	N	Rami/Felo	p
		MW		MW		MW	
Kalium	48	-0,04	48	0,10	43	0,04	0,5401
Kreatinin	51	0,02	51	0,01	46	0,00	0,8043
Microalb.	42	3,43	40	-6,34	38	-8,72	0,3813

Kalium in mmol/l

Kreatinin mg/dl

Mikroalbuminurie mg/dl

Es bestanden keine statistischen Auffälligkeiten in den Gruppen.

Im Falle der Normbereichsverletzungen bei normalem Vorbefund handelte es sich um folgende Patienten:

- Ramipril:

Rand.Nr: 19: Kreatininzunahme von 1.08 auf 1.12.mg/dl (obere Norm 1.10 mg/dl)

Rand.Nr: 23: Kaliumabnahme von 4.0 auf 3.3. mmol/l (untere Norm 3.5mmol/l)

Rand.Nr: 54: Zunahme der Mikroalbuminurie im Morgenharn von 5.88 auf 32.8 mg/dl (Normbereich < 30 mg/dl)

Rand.Nr: 55. Zunahme der Mikroalbuminurie im Morgenharn von 4.48 auf 48.5 mg/dl

Rand.Nr: 99. Kreatininzunahme von 1.08 auf 1.26 mg/dl

Rand.Nr:100: Kreatininzunahme von 1.08 auf 1.20 mg/dl

Wie ersichtlich , war bei 3 mit Ramipril behandelten Patienten ein moderater Anstieg des Serum-Kreatinins und 2mal eine Verschlechterung der Mikroalbuminurie zu verzeichnen. Diese Veränderungen führten jedoch weder zu Therapieabbrüchen , noch sind sie als klinisch relevant bzw. bedenklich einzuordnen.

- Ramipril/Felodipin

Rand.Nr: 7: Kaliumabnahme von 4.3 auf 3.4 mmol/dl (untere Norm 3.5 mmol/dl)

Es handelt sich uneingeschränkt um grenzwertige Normverletzungen, die klinisch nicht relevant waren.

In der Kombinationsgruppe wurde im Gegensatz zur Monotherapie mit Ramipril eine Tendenz zur Abnahme der Mikroalbuminurie beobachtet, die aber aufgrund der kleinen N-Zahlen noch nicht signifikant war.

Insgesamt wurden in den jeweiligen Gruppen keine systematischen oder signifikanten Veränderungen beobachtet, auch was sämtliche überprüften Sicherheitsparameter (Leber, Blutbild, Blutfette und Glukose) anbelangt.

6. Diskussion

6.1. Demographische Studiendaten - Ausgangssituation

Bei Analyse der demographischen Daten der Studienpopulation ist festzustellen, dass das Patientengut einerseits dem in der Praxis vorkommenden weitgehend entspricht – mittleres Alter 52.6 Jahre, Body Mass Index 29.2 kg/m², zwei Drittel aller Hypertoniker waren vorbehandelt, andererseits war auch die Alters- und Geschlechtsverteilung mit derer internationaler Hypertoniestudien vergleichbar (Scholze et al 1999, Hansson 1999, Kjeldsen 1998, Pedersen 1997, Reuter 1998). Angesichts des hohen BMI, was besonders auf die deutsche ländliche Bevölkerung zutrifft (Bramlage 2004) ist es nicht verwunderlich, dass die typischen Begleit- und Folgeerkrankungen bzw. Risikokonstellationen, wie Diabetes mellitus Typ 2 (30.2 %), Hyperuricämie (26.7 %), Mikroalbuminurie (13.9 %) und vor allem Dys- bzw. Hyperlipidämie mit 74.5 % in einer ausgesprochen hohen Prävalenz anzutreffen sind. Die Polymorbidität machte eine medikamentöse Therapie der Begleit- bzw. Folgeerkrankungen in über der Hälfte der Patienten (53 %) erforderlich.

Diese Daten belegen auch die von Scholze (Scholze 2002) gemachte Beobachtung, dass bei Adipositas die Höhe des Blutdruckes die Anzahl und Quantität der einzelnen Risikofaktoren bzw. Endorganschäden entscheidend prägt.

Hypertonie und Diabetes mellitus dürften mit ihrer hohen Prävalenz auch verantwortlich sein für die hohe Prävalenz vaskulärer (Mikroalbuminurie) und renaler Endorganschäden (Niereninsuffizienz in 11,4 % aller Studien-Patienten). Während Altersverteilung, Übergewicht (Adipositas), Hypertonievorbehandlung-, Dauer und Art der antihypertensiven Vortherapie in allen drei Prüfgruppen identisch ausfielen, waren in der Ramipril-Gruppe signifikant mehr Typ 2-Diabetiker, was einen Einfluss auf die Studienergebnisse nicht ausschließt. In aller Regel sind diabetische Hypertoniker schwerer einstellbar, d.h. die Blutdrucksenkung könnte etwas geringer ausfallen im Vergleich zu Nicht-Diabetikern.

6.2. Studienprotokoll und Randomisierung

Die meisten Fehler bzw. Abweichungen vom Studienprotokoll waren bei der Rekrutierung der Patienten anhand der Blutdruckeinschlusskriterien zu verzeichnen. Obwohl entsprechend der Kriterien des JNC VII (JNC VII 2003) zur initialen antihypertensiven Kombinationstherapie alle einzuschließenden Patienten Blutdruckwerte über 160/100 mmHg aufweisen sollten, waren in den drei Zentren 22.8 % Hypertoniker des Schweregrades I (140 – 159/90 – 99 mmHg) rekrutiert. Die Verteilung war zwischen den Prüfkollektiven jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Insgesamt zeigen die demographischen Patientendaten, dass die prospektive Randomisierung gut funktioniert hat, alle Subgruppen gut vergleichbar sind und dass zwischen Studienkollektiv und Patientenaufkommen in der Praxis kein „Bias“ besteht, was dem Anliegen der Studie, möglichst identisch die Praxisverhältnisse zu repräsentieren, voll gerecht wird.

6.3. Blutdruckverhalten in der Auswaschphase

6.3.1. Die antihypertensive Vorbehandlung

Die Auswaschphase in der Studie betrug 14 Tage, d. h. dass eine antihypertensive Vorbehandlung mindestens zwei Wochen vor dem Studienbeginn (Tag 0 der Verumphase) abgesetzt sein musste. Dabei erfolgte bei den 64.1 % aller eingeschlossenen Hypertoniker die Vorbehandlung am häufigsten mit ACE-Hemmern und Beta-Blockern (27.9 bzw. 27.2 %), gefolgt von Kalziumantagonisten (17 %) und Diuretika (7.5 %). Es überrascht insbesondere die niedrige Prävalenz der Diuretika-Medikation, was zeigt, dass bei den Allgemeinmedizinerinnen der drei Prüfzentren die amerikanischen Therapieempfehlungen (JNC VII 2003), welche primär einen Diuretika-Einsatz vorsehen, keine Berücksichtigung in der täglichen Praxis fanden. Die deutschen Hochdruckliga und europäischen Leitlinien (ESH/ESC Hyp. Guidel. Comm., Deutsche Liga zur ...2003, Deutsche Hochdruckliga 2005) sehen dagegen einen weitgehend liberalen Ansatz in der Primärtherapie der primären Hypertonie vor, indem die fünf empfohlenen „first line“-Substanzklassen gleichberechtigt nebeneinander existieren und je nach ökonomischen und medizinischen Kriterien (Risikofaktoren, Begleit- und Folgeerkrankungen) eingesetzt werden sollen (Scholze ‚Hypertonie‘ 1999/Blackwell Wiss.verlag, Scholze Hyp. Komp. 2002, ESH/ESC Hyp. Guidel. Comm. 2003, Scholze/Herz 2003, Jacob 2006, Deut. Hochdruckliga 2005, Scholze/Patschan 2005). Die Daten belegen, dass wohl vorwiegend metabolische Aspekte wie Übergewicht/Adipositas, Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ 2 einen vordergründigen Einfluss auf die Differentialtherapie hatten (ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten) und daher Diuretika mit ihren bekannten Nebenwirkungen, wie Hyperurikämie, Dyslipidämie und Insulinresistenz, relativ wenig eingesetzt wurden, obwohl sie natürlich die niedrigsten Arzneimittelkosten verursachen. In einer aktuellen Metaanalyse stehen Diuretika an der Spitze in der Induktion eines „new onset“-Typ 2-Diabetes mellitus. (Elliott WJ & Meyer PM: Lancet 369/2007). Dass dabei jedoch ökonomische Kriterien nicht außer acht gelassen werden, belegen die niedrigen Behandlungszahlen mit Angiotensin-Rezeptor-Blockern (2 %).

Nach den neueren Studien, wie dem ASCOT-BPLA-Trial (Dahlof 2005) und der Meta-Analyse zum Nutzen der Beta-Blocker in der Hypertoniebehandlung (Lindholm, LH, Lancet 2005, 366, 1545) erscheint der Anteil der mit Beta-Blockern vorbehandelten Patienten zu hoch, insbesondere was den hohen Anteil der inkludierten Patienten mit

Übergewicht/Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus Typ 2 angeht. Beta-Rezeptoren-Blocker führen zu einer stärkeren Gewichtszunahme im Vergleich zu ACE-Hemmern oder Kalziumantagonisten (Sharma et al., Hypertension 2001; 37: 250-254) und behindern gleichzeitig eine gewollte Gewichtsabnahme mit relativer Verschlechterung der metabolischen Situation, wie erst kürzlich Scholze und Mitarbeiter in „Circulation“ erstmals publizieren konnten (Scholze/Circulation, 2007). Aktuell haben die Engländer Beta-Blocker in die vierte Stufe der antihypertensiven Mono- bzw. Kombinationsstufe verbannt (Cruickshank 2007), was zur Zeit intensiv diskutiert wird, sich aber noch nicht in den amerikanischen und europäischen Therapieempfehlungen niedergeschlagen hat. Im Studienkollektiv waren zu 12.8 % Hypertoniker mit kardiovaskulären Erkrankungen, die in der Regel eine evidenzbasierte Indikation zum Einsatz von Beta-Blockern bieten, 27.2 % aller vorbehandelten Hypertoniker erhielten jedoch Beta-Blocker.

6.3.2. Vergleich verschiedener Meßmethoden

Was den Blutdruckverlauf bei den Gelegenheits- bzw. Office-Messungen in der Praxis während der Auswaschphase betrifft, überrascht die Beobachtung, dass sowohl systolischer wie auch diastolischer Druck in der 14-tägigen Auswaschphase nicht ansteigen, obwohl zwei Drittel der behandelten Patienten vorbehandelt waren, d. h. die antihypertensive Medikation zum Zeitpunkt -14 Tage abgesetzt war.

Auch bei der Patientenselbstmessung, fiel der Blutdruck weder im Tagesmittel noch unmittelbar nach dem Aufstehen oder nach 20 Kniebeugen Belastung im Verlauf der 14-tägigen Auswaschphase ab. In der Praxis beobachtet man oft, dass bei vielen Patienten, die stabil eingestellt sind, über einen längeren Zeitraum unmittelbar nach Absetzen der Medikation der Blutdruck vorerst stabil bleibt, um jedoch später wieder anzusteigen. Die weitgehend identischen Blutdruckwerte zum Zeitpunkt -14 Tage und 0 könnten damit erklärt werden, dass bei den nicht vorbehandelten Patienten entsprechend dem Phänomen „regression to the mean“ oder auch des Meßgewöhnungseffektes der Blutdruck sinkt und bei den vorbehandelten Hypertonikern der Druck nach Absetzen ansteigt, was insgesamt den „Nulleffekt“ erklären könnte. Da diese beiden Kollektive nicht extra betrachtet wurden – statistisch gesehen sind die jeweiligen Patientenzahlen in den Therapiegruppen (zu

gering – könnte aber auch spekuliert werden, dass die Auswaschphase von zwei Wochen zu kurz war und ohne Therapie in den nächsten Wochen eine Blutdrucksteigerung eingetreten wäre. Verfolgt man diesen gedanklichen Ansatz, dann wären eigentlich die Netto-Effekte unter der nachfolgenden Therapie größer als die tatsächlich gemessenen.

Da das Ziel der Arbeit jedoch primär das Ausmaß des Akuteffektes einer Mono- im Vergleich zur initialen Kombinationstherapie war, sekundär die erreichte Drucksenkung im Vergleich der Behandlungsgruppen nach vier Wochen und der besprochene Effekt auf alle drei Therapiegruppen gleichermaßen vorhanden war, werden dadurch die Ergebnisse nicht verfälscht.

Ein Vergleich der unterschiedlich erhobenen Blutdruckwerte zum Zeitpunkt (Null) der Studie (Office, Selbstmessung, Basisdaten ABDM), ergibt grundsätzlich weitgehend identische Werte, d. h. keine signifikanten Unterschiede. Wie zu erwarten und aus den Hypertonie-Grenzwerten auch zu entnehmen (Office : 140/90, Selbstmessung : 135/85 mmHg (Scholze Buch 1999, Scholze Hyp. Komp. 2002, Deutsche Hochdruckliga 2005), liegen auch in der vorliegenden Studie die Mittelwerte der Selbstmessung vier bis acht mmHg tiefer als die Office-Messwerte.

Da im ABDM nicht die Mittelwerte herangezogen werden können (erster Tag schon unter Therapie!), wurden die ersten drei Werte der 24-h-Messung über einen Zeitraum von 40 Minuten als Durchschnittswert zum Vergleich herangezogen, da diese noch ohne Medikamenteneinfluss sind. Diese liegen im Mittel zwischen den Office-Messungen und den Mittelwerten der Selbstmessung. Dieser Fakt belegt erstens die Verlässlichkeit und Exaktheit der Office-Messungen und zeigt andererseits einen zu vernachlässigenden Weißkitteleffekt. Zum anderen belegen die Ergebnisse aber auch, dass die sieben Messwerte, die bei der Selbstmessung erhoben wurden, recht gut den Tagesmittelwerte des ambulanten 24-h-Blutdruck-Monitorings entsprechen.

Für die späteren Aussagen der Studie bleibt festzuhalten, dass alle drei verwandten Meßmethoden verlässliche Werte ergaben und dass zwischen den Basisdruckwerten in allen drei Therapiegruppen keine Unterschiede bestanden, ebenso bei der Herzfrequenz.

6.4. Ausgangslaborwerte

Während auch die erhobenen Basis-Laborwerte in allen drei Gruppen vergleichbar waren, gab es lediglich einen Unterschied im Nüchternblutzucker und den HbA_{1c}-Werten, die beide signifikant höher in der Ramipril-Gruppe im Vergleich zur Felodipin- und Kombinationsgruppe ausfielen. Dieser Fakt wird im späteren Verlauf bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden.

6.5. Antihypertensive Akuteffekte und Sicherheitsaspekte

Nach der ersten Arzneimittelgabe wurden die Blutdruckwerte im ABDM, die Herzfrequenzen und die subjektiven Beschwerden genau verfolgt und analysiert, um Anhaltspunkte für eine mögliche Gefährdung der Patienten nach Erstgabe einer antihypertensiven Kombinationstherapie (Fixkombination aus ACE-Hemmer plus Kalzium-Antagonist) zu erhalten. Diese Untersuchungen wurden bisher nicht durchgeführt. Alle bisherigen Daten sind Ergebnis einer vier bis zwölfwöchigen bzw. max. 24 Monate dauernden Therapie, die natürlich eine Überlegenheit der Kombinationsgabe aus beiden Medikamenten im Vergleich zur Monotherapie mit Ramipril bzw. Felodipin ER belegen (Scholze et al 1999, Brainbridge 1991, Herzlitz 2001, Mayet 1997).

Diese Kombination aus Ramipril und Felodipin ER wurde in unserem Studiendesign auch deswegen verwendet, weil sie einerseits antihypertensiv sehr effektiv ist (Scholze et al 1999, Brainbridge 1991, Herzlitz 2001, Mayet 2000, Mayet 1997) in der Langzeitanwendung erprobt und - wie die HOT-Studie gezeigt hat - auch mit einer sehr niedrigen Gesamtmorbidität/-mortalität einhergeht (Hansson 1995, Hansson 1997) und in der ärztlichen Praxis häufig eingesetzt wird. Aufgrund ihrer Stoffwechselneutralität bzw. tendenziellen Verbesserung sollte diese Kombination bevorzugt bei übergewichtigen metabolisch gefährdeten Patienten, wie in unserem Fall, eingesetzt werden (Jacob 2006, Scholze et al 1992, Scholze/Patschan 2005).

In der Zulassungs-Studie zur Fixkombination wurde in einer prospektiven, doppelblinden, placebokontrollierten 12-Arm-Studie von Scholze et al. sehr klar die Effektivität und Verträglichkeit von unterschiedlichen Dosen der Medikamente in der Mono- und Kombinationstherapie herausgearbeitet (Scholze et al 1992). Dabei zeigte sich unter Ramipril eine maximale Drucksenkung bei 5 mg, bei Felodipin eine weitgehend lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen 2.5 – 10 mg und eine Addition der

Blutdrucksenkung in der Kombination beider Substanzen. Es fiel auf, dass die typischen Kalziumantagonisten-UAW's, wie Flush und Ödeme einerseits mit steigender Felodipin-Dosis zunahmen, aber andererseits durch die Ramipril-Zugabe in der Kombination abgeschwächt wurden. Während 10 mg Ramipril plus 10 mg Felodipin die stärkste Blutdrucksenkung hervorriefen, wies diese Subgruppe aber auch die höchste Nebenwirkungsrate auf. Die Kombinationen 5 mg Ramipril plus 5 mg Felodipin ER und 2.5 mg Ramipril plus 2.5 mg Felodipin hatten die günstigste Wirkungs- zu Nebenwirkungs-Relation, weswegen die Zulassungsbehörden auch diesen Fixkombinationen die Marktfreigabe attestierten.

Da zu diesem Zeitpunkt eine initiale Kombinationstherapie noch nicht opportun war und erstmalig 2003 in den JNC VII und ESH/ESC-Empfehlungen (ESH/ESC Hyp. Guidelines 2003, JNC VII 2003) auftauchte, waren Sicherheitsdaten zur initialen Kombinationsbehandlung damals noch nicht erforderlich.

In den ersten sechs Stunden nach Medikamenteneinnahme sank der Blutdruck im Mittel um 20 mmHg systolisch und 14 mmHg diastolisch kontinuierlich von der ersten bis zur fünften (sechsten) Stunde ab, ohne signifikante Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen. Der „Pulse Pressure“ sank im Mittel um sechs mmHg ab, am geringsten unter Ramipril (etwa 4 mmHg), unter Felodipin um 8 – 10 mmHg und der Kombination um 6 – 8 mmHg. Während die Herzfrequenz unter dem ACE-Hemmer im Durchschnitt um 1 Schlag/min abfiel, stieg sie um 2 bis maximal 5 Schläge pro Minute in der Felodipin- aber auch der Kombinationsgruppe. Daraus ist ableitbar, dass bei weitgehend identischer Drucksenkung unter dem ACE-Hemmer keine Aktivierung des Sympathikus stattfindet, wohl aber nach akuter Gabe von Felodipin, was auch so in der Literatur bekannt ist (Mosby's Drug Consult Felodipine 2002, Brainbrige 1991).

Die Zugabe von Ramipril zum Felodipin vermag die akute Sympathikusaktivierung nicht vollständig zu verhindern, zumindest nicht in der verabreichten Dosis von 2.5 mg.

Um individuelle zirkulatorische hypotensive Zustände zu erfassen, wurden Patienten mit systolischen Blutdruckabfällen von ≥ 30 mmHg und/oder Abfälle unter 100 mmHg in den ersten sechs Stunden nach der ersten Medikamenteneinnahme erfasst. Dabei zeigten sich keinerlei Häufungen in der Kombinationsgruppe. Lediglich bei einem Patienten in der Kombinationsgruppe fiel der systolische Druck unter 100 mmHg, während es in der Ramipril-Gruppe drei und unter Felodipin sogar fünf Patienten waren.

Kombiniert man die Daten der Blutdruckabfälle > 30 mmHg mit gleichzeitigen Herzfrequenzanstiegen von ≥ 20 /min, um orthostatische Reaktionen mit starker sympathischer Gegenregulation zu erfassen, so entfallen auf die Ramipril-Gruppe zwei, auf Felodipin vier und auf die Kombinationsgruppe fünf Patienten, sämtlich ohne signifikante Unterschiede.

Im Trend wurden die stärksten Blutdruckabfälle während der sechsstündigen Beobachtungsphase unter Felodipin beobachtet (18 Patienten mit systolischen Druckabfällen von ≥ 50 mmHg vs. 13 Patienten unter Ramipril und 9 Patienten in der Kombinationsgruppe), wie auch die relativ meisten Patienten in der Kalziumantagonisten- bzw. Kombinationsgruppe Pulsanstiege von 20 s/min aufweisen (Felodipin: vier, Ramipril + Felodipin: fünf, Ramipril: zwei). Aber auch hier waren die Unterschiede statistisch nicht zu verifizieren. Analysiert man die symptomatischen Druckabfälle (RR sys ≥ 30 mmHg plus Angabe einer UAW), so waren davon in der Ramipril-Gruppe vier, in der Felodipin-Gruppe vier und in der Kombinations-Gruppe fünf Patienten betroffen.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass das Orthostaserisiko bzw. asymptotische Hypotensionen in der Kombinations-Gruppe nicht häufiger waren als unter einer Monotherapie mit jeweils 2.5 mg Ramipril oder Felodipin bei der Initialgabe.

Wird das Patientenkollektiv in unbehandelte vor vorbehandelte Hypertoniker differenziert, was für die Beantwortung der Fragestellung unter Praxisbedingungen relevant ist, so zeigen sich auch hier keinerlei signifikante Unterschiede zwischen der Mono- und Kombinationstherapie im Hinblick auf mittleren Druckabfälle, systolische Blutdruckreduktionen von ≥ 30 mmHg oder systolische Druckabfälle unter 100 mmHg. Während lediglich ein Patient bei von unvorbehandelten Hypertonikern in der Kombinations-Gruppe einen Blutdruckabfall systolisch unter 100 mmHg zeigte, waren es in den Monotherapie-Gruppen jeweils drei, bei den vorbehandelten lauteten die Verhältnisse: Ramipril: Null, Felodipin: zwei und Kombination: Null. Es bestand ein leichter, aber insignifikanter Trend einer stärkeren Blutdruckreduktion bei den unvorbehandelten Hypertonikern, was sich aus der längeren Hypertoniemanifestationsdauer in dem vorbehandelten Kollektiv und den damit verbundenen stärkeren strukturellen Gefäßveränderungen (vaskuläre Remodeling) erklären lässt.

Regressionsanalytisch multivariat betrachtet waren das Geschlecht (Frauen mit stärkerer systolischer Blutdruckabnahme) und die antihypertensive Vorbehandlung für den Blutdruckeffekt von Bedeutung. So verringerte eine Vorbehandlung die systolische Blutdruckabnahme um 3.5 mmHg, wobei die verwendeten Antihypertensiva ohne Bedeutung waren.

Interessanterweise wurde in der unvorbehandelten Gruppe trendmäßig die geringste Anzahl von UAW's in der Kombinations-Gruppe beobachtet, bei den vorbehandelten Patienten ergab sich diesbezüglich kein einheitliches Bild.

Unterzog man die möglichen Einflussfaktoren bezüglich der Inzidenzrate von Nebenwirkungen innerhalb der ersten sechs Stunden einer logistischen Regression, so war nur das Geschlecht von signifikantem Einfluss mit weniger UAW's bei den Männern sowie trendmäßig noch bei adipösen Patienten.

Zu dieser Problematik existieren derzeit weder Daten noch Arbeiten oder Reviews. Vorstellbar wäre lediglich, dass das höhere Körpergewicht bei Männern im Vergleich zu Frauen bzw. bei adipösen Patienten mit einem höheren Verteilungsvolumen der Medikamente im Körper ein langsames Anfluten und daher weniger UAW's verursacht, was aber rein spekulativ und mit unserem Studienansatz nicht zu klären ist.

6.6. Blutdruckverlauf in den ersten vier Wochen unter Therapie

Messungen des Blutdrucks in der Arztpraxis erfolgten zu den Zeitpunkten 0, nach zwei und nach vier Wochen. Eine längere Beobachtungsdauer war nicht geplant, da primär die Sicherheitsaspekte einer initialen (Fix-)Kombinationstherapie untersucht werden sollten.

Nach zwei Wochen betrug die Drucksenkung im Mittel -9/-5 mmHg, wobei unter Ramipril die geringsten Blutdruckabfälle registriert wurden.

Um Normotonie zu erreichen, musste in allen drei Gruppen fast gleichmäßig in 70 % die Dosis verdoppelt werden. Daraufhin erfolgte in den restlichen zwei Wochen eine weitere signifikante systolische und diastolische Blutdrucksenkung. Infolge des prospektiv festgelegten Studiendesigns bleibt dabei ungeklärt, ob nach zwei Wochen mit den Einstiegsdosen der maximale Blutdruckeffekt schon erreicht war und ob nach vier Wochen der Druck nicht noch weiter abgefallen wäre. Wie eingangs erwähnt, repräsentieren diese Effekte nur sekundäre Studienziele. Das primäre Studienziel war die akute

Blutdrucksenkung in den ersten sechs Stunden nach Initialtherapie sowie das Auftreten von UAW's und orthostatischen Dysregulationen in diesem Zeitraum.

Betrachtet man jedoch dezidiert den Blutdruckverlauf über die vier Behandlungswochen mittels der wöchentlich erhobenen Patientenselbstmessung, so differenziert sich dieses Bild. In der Ramipril-Gruppe bleiben die Tagesmittelwerte systolisch und diastolisch zwischen Woche zwei und vier trotz Dosisverdopplung von 2.5 auf 5 mg/d bei 70 % der Patienten unverändert. Das bedeutet, dass im Mittel nach zwei Wochen der Blutdruckabfall im steady state ist und selbst eine Dosisverdopplung keinen relevanten Blutdruckeffekt mehr bewirkt.

Unter Felodipin wird mit steigender Dosis eine weitere systolische und diastolische Blutdrucksenkung beobachtet, wie auch schon von Scholze und Mit. beschrieben (Scholze et al 1999).

Den stärksten kontinuierlichen Blutdruckabfall verzeichnen jedoch die Patienten in der Kombinations-Gruppe, wobei es bei Betrachtung der Blutdruckkurven scheint, dass im Gegensatz zu den Mono-Gruppen das Maximum des Blutdruckabfalls, d. h. ein steady state, noch nicht erreicht ist. Während nach zwei Wochen der systolische Blutdruckabfall in der Kombinations-Gruppe noch nicht additiv hinsichtlich der Einzelwerte aus den Mono-Gruppen ist (Ramipril -8, Felodipin -5.7, Ramipril/ Felodipin -11.5 mmHg), liegt dieser Abfall nach vier Wochen und der Dosiserhöhung in allen Gruppen formal systolisch und diastolisch bei einem überadditiven Wert (-16.2 mmHg vs. Ramipril -8.1 plus Felodipin -7.1 ; Addition formal 15.3 mmHg) diastolisch formal Ramipril + Felodipin - 8.7, Kombinations-Gruppe real - 9.5 mmHg.

Insgesamt wurde die antihypertensive Wirksamkeit der Ramipril/FelodipinER – Fixkombination in 3 Kurzzeit-Studien über einen Zeitraum von 6-12 Wochen im Vergleich zu den Monotherapien der jeweiligen Einzelkomponenten Ramipril und Felodipin untersucht.(Scholze et al 1999, Coca 2001, Poisson 1996). Mit Ausnahme des diastolischen Druckes (Kombination versus Ramipril (Poisson 1996)), fielen der systolische und diastolische Blutdruck unter der Kombination signifikant stärker im Vergleich zu den korrespondierenden Monokomponenten. Dabei war die 5/5 mg Kombination stärker wirksam als die doppelte Ramiprildosis, im Vergleich mit 10 mg Felodipin war der Unterschied dagegen nicht mehr signifikant (Coca 2001). In einer nicht verblindeten Langzeitstudie über 12 Monate gelang mit der Fix-Kombination Ramipril/Felodipin ER in den Dosierungen 2,5 bzw. jeweils 5 mg in 80.3% eine

diastolische Blutdrucksenkung von mindestens 10mmHg bzw. unter 90 mmHg (Responder) (Haasis 1999). Die hohe Effektivitätsquote wurde auch bei hypertensiven Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz gefunden (Herlitz 2001, Ruggenti 2005).

6.7. Betrachtung des Pulsdruckes

Auffällig ist besonders der weitere ausgeprägte Abfall des systolischen Blutdruckes in der Kombinations-Gruppe, so dass die Differenzen zu den Monotherapien von Woche zu Woche größer werden. Ergebnis dieser Entwicklung ist eine hochsignifikante stärkere Abnahme des Puls Pressure in der Ramipril/Felodipin-Gruppe gegenüber Ramipril bzw. Felodipin.

In zunehmenden Maße wird der Pulsdruck, die Differenz des systolischen und diastolischen Blutdruckes, als eigenständiger Risikofaktor aber insbesondere auch als Risikomarker für die Kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität angesehen. So ergab eine Analyse der Daten von ca. 6.500 in der Framingham Heart Study erfassten Personen, dass die Blutdruckamplitude bei über 60jährigen die höchste Aussagekraft als Prädiktor für das KHK-Risiko aufwies (Franklin 2001). Eine Metaanalyse von drei Hochdruckstudien mit ca. 8.000 Patienten stellte eine Zunahme des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos um 22% bei einer um 10 mm Hg höheren Blutdruckamplitude fest, (Blacher 2000), was in 2 Langzeitstudien über eine Dauer von 20 Jahren bestätigt wurde. (Benetos 2000).

Die Schwellenwerte sind noch nicht eindeutig definiert, anhand der Literaturdaten ist jedoch davon auszugehen, dass bei Pulsdruckwerten über 60 mmHg mit einer zunehmenden kardiovaskulären Risikoerhöhung zu rechnen ist und ein Schwellenwert von 65 mmHg bei der Blutdruckgelegentlichsmessung zumindest bei Männern als pathologisch definiert werden kann (Asmar2003, Gerds 2002, Verdecchia 2001, Scholze 2004).

In unserer Studie wiesen die Patienten in allen 3 Gruppen einen leicht erhöhten mittleren Ausgangspulsdruck auf (61 mmHg), der sich in den Office-Messungen jeweils

normalisierte (54 mmHg). Bei der Selbstmessung fiel der Abfall des Pulsdruckes in der Kombinationsgruppe signifikant stärker aus im Vergleich zu den Monogruppen.

Dabei reflektiert der Pulsdruck hauptsächlich die Elastizitätsverhältnisse im arteriellen Stromgebiet. Erhöhte Pulsdruckwerte belegen eine vorzeitige Alterung des Gefäßsystems, sind verantwortlich für eine verstärkte Reflexion der Pulswelle und damit höhere zentrale Druckwerte, was wiederum arteriosklerotische Vorgänge und Komplikationen beschleunigt bzw. erhöht (Scholze 2004). Zur zentralen Pulsdruckerhöhung trägt die verminderte Dehnbarkeit der großen arteriellen Leitungsgefäße genauso bei wie die verstärkte und durch die Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit frühzeitiger einsetzende Pulswellenreflexion, die den systolischen Druck überproportional ansteigen lässt. Daran haben sowohl Remodelingprozesse der Gefäßperipherie, Gefäßrarefizierung als auch eine gesteigerte funktionelle Vaskonstriktion entscheidenden Anteil (Christensen 1990).

Der erhöhte pulsatile Stress der Gefäßwand wiederum provoziert nicht nur eine weitere Progression der vaskulären Remodelingprozesse mit den bekannten Endorganschäden (Plaques, Thrombosen etc.), die zentrale systolische Drucksteigerung erhöht auch die Nachlast des Herzens, verstärkt damit die linksventrikuläre Hypertrophie, provoziert koronare Ischämien, verschlechtert eine vorbestehende Herzinsuffizienz und triggert damit wesentlich die kardiovaskuläre Mortalität.

Obwohl es bisher wenig gezielte Publikationen zur Beeinflussung des Pulsdruckes durch unterschiedliche Antihypertensiva gibt, ist bekannt, dass insbesondere Hemmstoffe des RAAS und Kalziumantagonisten hier eine positive Wirkung entfalten. Dabei spielen sowohl funktionelle Aspekte, wie die Vasodilatation des arteriellen und arteriolären Stromgebietes, als auch strukturelle Verbesserungen der Gefäßelastizität, der Wandstärke und arteriosklerotischer Plaques eine Rolle. Auch Diuretika senkten in der Veterans-Affairs- und der MRC-Studie wirksam den Pulsdruck (Cushman 2001, Millar 1999), was aber wohl hauptsächlich hämodynamisch (Senkung von Blut- und Herzschlagvolumen) bedingt sein dürfte (Fagard 2001, Greene 1989).

Kalziumantagonisten senken effektiv den peripheren Widerstand und führen schon darüber rein funktionell zur verbesserten Dehnbarkeit, Verringerung der Pulswellengeschwindigkeit und der Wellenreflexion, was sich in einer deutlichen Senkung des Blutdrucks manifestiert (Asmar 1992, Chau 1992).

Hinzu kommt eine nachweisliche Besserung der endothelialen Dysfunktion, eine Reduktion des oxidativen Stresses und der Intima-Media-Dicke im Bereich der großen

Gefäße wie auch eine Verbesserung des Lumen : Media-Verhältnisses der kleinen Widerstandsgefäße (Sihm 1998, Schiffrin 2002b, Taddei 1997, Viridis 1998). Darüber hinaus konnten auch in humanen Studien antiarteriosklerotische Effekte bis hin zur Plaquereduktion nachgewiesen werden, was ebenfalls zur Verbesserung der vaskulären Compliance beiträgt (Mancia 1989, Zanchetti 1998).

Diese Effekte waren jedoch nicht konsistent nachweisbar und quantitativ in der Regel schwächer ausgeprägt als bei Inhibitoren des RAAS, die ihrerseits sowohl die Endothelfunktion nachweisbar verbessern, die Dehnbarkeit der Gefäße erhöhen, das strukturelle vaskuläre Remodeling umkehren können und somit einen entscheidenden funktionellen und strukturellen Beitrag zur Absenkung des Pulsdruckes leisten (Breithaupt-Grogler 1996, De Cesaris 1993, De Luca 1992, Schartl 1994, Schiffrin 1995, van Bortel 2001).

Analog zu den vorliegenden Daten verzeichneten wir auch in unserer Studie signifikante Abnahmen des Pulsdruckes unter der Felodipin- und Ramiprilmonotherapie, die aufgrund des Zeitfensters wahrscheinlich rein auf die funktionelle Komponente, der Vasodilatation ,zurückzuführen sein dürfte. Da die endotheliale Dysfunktion nicht gemessen wurde, bleibt dieser Aspekt zwar diskutabel, aber spekulativ.

Zur Beeinflussung der Gefäßfunktion und des Pulsdruckes durch eine Kombinationstherapie existieren nur wenig Studiendaten, wobei erste Hinweise auf einen besonders günstigen Effekt mittels Hemmstoffen des RAS plus Diuretika oder Calciumantagonisten hindeuten (Asmar/Hypertension 2001, Scholze/Bida/Juncken 2003), was sich auch aus den Wirkungsmechanismen der beteiligten Substanzklassen theoretisch sehr gut ableiten ließe und speziell bei der Patientenselbstmessung im Tagesprofil in der Ramipril/Felodipin-Gruppe mit einer signifikant stärkeren Blutdrucksenkung im Vergleich zu Felodipin bzw. Ramipril zum Tragen kam.

6.8. Ergebnisse des ambulanten 24-Stunden Blutdruckmonitorings (ABDM)

Bei der Diskussion der ABDM-Werte ist zu berücksichtigen, dass die Differenzen zwischen Anfangs- und Endmessungen geringer ausfallen müssen, da die erste Messung bereits unter der Therapie (Erstgabe) stattfand. Wenn auch die gemessenen Differenzen im Tages-, Nacht- und 24-h-Profil geringfügig in der Kombinations-Gruppe unter denen der addierten Einzelwerte liegen, so ist die Kombination zumindest gegenüber Ramipril

signifikant stärker wirksam. Aus der Betrachtung der Stundenwerte der ABDM-Profile wird zudem ersichtlich, dass die Blutdrucksenkung unter 5 bzw. 2.5 mg (im Durchschnitt 4.4 mg) Ramipril bei morgendlicher Einmaltagesgabe nur ca. maximal 18 Stunden anhält. Die Normalisierungsraten nach vierwöchiger Therapie anhand der Definition der Tageswerte (< 135/85 mmHg) bzw. des 24-h-Zeitraumes (< 130/80 mmHg) liegen dabei in etwa dem gleichen Größenbereich wie bei der Selbstmessung, jedoch über denen der Office-Messung.

6.9. Vergleich der Blutdruckmessverfahren im Studienverlauf

Werden die Ergebnisse aller drei Messverfahren verglichen, so sind die gefundenen Veränderungen der Selbstmessung und der 24-h-Messung im ABDM zumindest qualitativ weitgehend identisch, bei den Office-Messungen gleichen sich die Werte in den Monogruppen, nicht aber der Kombinationen, was bei genauer Recherche auf den Einfluss eines Studienzentrums zurückzuführen ist, das sich signifikant von den restlichen beiden abhebt. Gründe hierfür können auch nach detaillierter Recherche (Überprüfung der Messgeräte, des Messvorganges etc.) nicht benannt werden und sind als zufallsbedingt (geringe Zahlen, Weißkitteleffekte) einzustufen.

Auch was die Responder- und Normalisierungsraten anbetrifft, schnitt die Kombination signifikant besser als die diesbezüglichen Raten der Monotherapie ab. Dabei lagen die formal addierten Werte der jeweiligen Monotherapien in beiden Fällen unter denen der Kombinations-Gruppe. Hinsichtlich der Blutdrucksenkung ergab sich in unserer Studie nach vier Wochen für die Kombination eine additive bis überadditive Blutdrucksenkung bei den Tagesmittelwerten der Patientenselbstmessung, was sich in identischem Ausmaß in den Responder- und Normalisierungsraten widerspiegelte. Diese Effekte waren in der Selbstmessung eindeutig stärker ausgeprägt als bei den Office-Messungen, wobei die Selbstmessung in Gestalt eines Tagesprofils aus sieben zeitlich standardisierten Einzelmessungen der Praxismessung hinsichtlich der Genauigkeit und Repräsentativität der Werte überlegen ist. Da Einzelwerte der Selbstmessung mit den ABDM-Werten korrespondierten, sollte diese auch zur definitiven Einschätzung der Wirksamkeit der drei Therapiearme herangezogen werden. Hierbei zeigt sich eindeutig die Überlegenheit der Kombinationsgruppe, die besonders deutlich im Vergleich zur Monotherapie mit Ramipril wird.

6.10 Morgendlicher Blutdruckanstieg

Ein Anstieg von über 55 mmHg des systolischen Blutdruckes in den frühen Morgenstunden (höchster Morgenwert – tiefster Nachtwert über einen Zeitraum von sechs Stunden) führt nach Kario et al (Kario 2003) zu einer gesteigerten Rate von asymptomatischen zerebralen Ischämien wie auch symptomatischen Insulten.

Aus den ABDM-Analysen ist zu entnehmen, dass am Studienende im Vergleich zu den Werten am ersten Behandlungstag unter Felodipin und der Kombination ein weiterer Druckabfall eintritt, nicht jedoch in der Ramipril-Gruppe. Unter Ramipril hat man lediglich den Eindruck, dass im Trend die RR-Anstiegssteilheit am Studienende etwas geringer ist, das heißt der Anstieg früher anfängt und sanfter verläuft und auch der letzte Blutdruckwert geringfügig niedriger liegt. In der Kombinations-Gruppe ist das Blutdruckniveau in den letzten sechs Stunden am Studienende jeweils deutlich niedriger als am ersten Behandlungstag und quantitativ gegenüber den Monotherapie-Gruppen am ausgeprägtesten, wobei die RR-Anstiegssteilheit unverändert bleibt. Die mittleren morgendlichen Druckanstiege liegen in allen drei Behandlungsgruppen unter 20 mmHg, so dass für die cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität keine Relevanz zu erkennen ist.

6.11 Verträglichkeit und Sicherheit

Die Kombinationstherapie erwies sich auch als überaus gut verträglich. Während in den Monotherapien sowohl bei Ramipril als auch bei Felodipin zahlenmäßig mehr unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen (UAW) in der Behandlungsphase im Vergleich zur Auswaschphase auftraten (38 % bzw. 44 %), so konnte bei der Kombination eher das Gegenteil beobachtet werden (-6.3 %), Vergleicht man die konkret geäußerten UAW's in der Behandlungsphase mit der Auswaschphase, so fällt darüber hinaus auf, dass weniger neue UAW's in der Behandlungsphase unter der Kombination genannt werden, als beispielsweise unter Ramipril.

Nach der Dosisverdopplung bei ca. 70 % aller Patienten am Anfang der dritten Behandlungswoche wurden nur in der Kombinations-Gruppe keine neuen UAW's registriert, in der Ramipril-Gruppe waren es sechs, unter Felodipin fünf. So verwundert es nicht, dass zahlenmäßig die geringste UAW-Rate über den gesamten Behandlungszeitraum

in der Kombinations-Gruppe registriert wurde: 43.2 % im Vergleich zu Ramipril (54 %) und Felodipin (62,4%), allerdings ohne das Signifikanzniveau zu unterschreiten.

Die am häufigsten geäußerten UAW's beruhten vorwiegend auf den pharmakologischen Effekten des starken Vasodilatators Felodipin, wie innere Unruhe, Wärmegefühl, Herzrasen, Schwindel und Kopfschmerzen. Hinzu kamen Müdigkeit, Übelkeit und Schlafstörungen. Insgesamt scheint die Nebenwirkungsrate der eigenen Patienten relativ hoch, aber es waren auch alle subjektiven Befindlichkeitsstörungen als UAW systematisch erfasst worden, unabhängig davon, ob sie mit der Medikation in Verbindung standen oder nicht.

Generell sind Ramipril und Felodipin gut verträglich. Die UAW-Rate unter Felodipin entsprach dabei den in der Literatur gemachten Angaben, wo Kopfschmerzen, Ödeme und Flush dominieren (Hoglund 1998, Reuter 1998, Seidemann 1988). Es gibt aber auch Arbeiten, die unter Felodipin keine Unterschiede zu Placebo bezüglich aller UAW's fanden (Black 2001). Schaefer et al. fanden im Rahmen einer Verträglichkeitsstudie, dass Felodipin besonders bei älteren Hochdruckpatienten gut verträglich ist (Schaefer 1998).

In der ersten 12-Arm-Studie zur evidenzbasierten Einschätzung von Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil einer Kombination im Vergleich zu den Monokomponenten von Scholze et al. aus dem Jahre 1999 zeigte sich, dass die Kombination aus Ramipril und Felodipin am besten vertragen wurde (Scholze et al 1999). Die Inzidenz von Nebenwirkungen war prinzipiell unter der Ramipril-Felodipin-Kombinationstherapie ähnlich wie mit der Felodipin-Monotherapie, außer, dass periphere Ödeme, Tachykardien und Vasodilatationen seltener unter der Kombination- als unter der Felodipin-Monotherapie auftraten, was auch unseren jetzigen Beobachtungen entspricht. Eine ähnliche Studie von Herlitz et al. bestätigte diese Befunde mit einer Nebenwirkungsrate von sechs der 51 Patienten, die Ramipril und Felodipin erhalten hatten, im Vergleich zu neun von 53 Patienten unter Ramipril und 15 von 54 Patienten unter einer Felodipin-Monotherapie (Herlitz 2001). Nach Brainbrige et al. gibt es keine Anhaltspunkte für eine negative pharmakokinetische Interaktion zwischen Ramipril und Felodipin (Brainbrige 1991). In dieser Studie traten Tachykardien, die gelegentlich nach Felodipingabe registriert wurden, nach Zugabe von Ramipril deutlich seltener auf..

6.12 Organschutz

Darüber hinaus konnte in einer klinischen Endpunktstudie, der HOT-Studie nachgewiesen werden, dass mit Felodipin – meist in Kombination mit dem ACE-Hemmer (Ramipril) oder Beta-Blockern – eine hervorragende Blutdrucksenkung mit niedrigem Nebenwirkungsprofil möglich ist (Seideman 1988, Hansson 1995, Hansson 1997).

In der Beurteilung großer Interventionsstudien konstatierte Hansson, dass die Zugabe eines Kombinationsmedikamentes zusätzlich zum Felodipin die Ergebnisse hinsichtlich der Blutdrucksenkung und der Nebenwirkungsraten noch verbessern kann (Hansson1999). Zahlreiche Interventionsstudien haben kardioprotektive (AIRE-study 1993, Schmieder 2001) und renoprotektive (Ruggenti 2005) Wirkungen von Ramipril unter Beweis gestellt, was in der viel beachteten HOPE-Studie an vaskulären Hochrisikopatienten zu einer hochsignifikanten Verbesserung der kardiovaskulären- und Gesamtmorbidität und Mortalität führte (HOPE-study 2000).

In all diesen Studien, wie auch in der ärztlichen Praxis gelang bzw. gelingt eine Blutdrucknormalisierung nur, wenn in mindestens zwei Drittel aller Fälle ein bzw. zwei weitere Antihypertensiva hinzu kombiniert werden. Dies sind bei allen ACE-Hemmern an erster Stelle niedrig dosierte Diuretika, gefolgt von Kalziumantagonisten und bei kardialen Patienten Beta-Blocker. Der Vorteil von Kalziumantagonisten als Kombinationspartner, wie beispielweise Felodipin ER, besteht besonders in ihrer Stoffwechselneutralität, der günstigen Zusatzindikation bei Patienten mit Asthma bronchiale bzw. COPD und der ausgewogenen Beeinflussung der renalen Hämodynamik mit Erhöhung des renalen Plasmaflusses und der GFR ohne Steigerung des intraglomerulären Druckes. (Scholze/Buch Hyp.1999, Scholze/Buch Hyp. Kompakt 2002, Scholze 1997, Messerli 1999).

6.13 Indikationsspektrum von ACE-Hemmer/Kalziumantagonisten-Kombinationen

Aufgrund der Stoffwechselneutralität, fehlenden negativen Interaktionen mit dem Körpergewicht, einem vorteilhaften Effektivitäts : Risiko – Verhältnis, einem hohen Organschutz und weniger Kontraindikationen ergibt sich daher für die Kombination Ramipril und Felodipin ein breites Indikationsgebiet bei häufig anzutreffenden

Begleiterkrankungen und Risikofaktoren, z. B. Hypertonie mit Adipositas , Diabetes mellitus, Gicht, Fettstoffwechselstörungen oder metabolischem Syndrom sowie mit peripheren, arteriellen Durchblutungsstörungen und KHK, ferner bei renoparenchymaler Hypertonie und bei schwer einstellbarer Hypertonie (Scholze/Buch Hyp.1999, Scholze/Buch Hyp. Kompakt 2002, Scholze 1997, Jacob 2006, Scholze/Patschan 2005, Messerli 1999, Scholze/Circulation 2007, Cvetkovic 2005).

6. 14 Die Bedeutung von antihypertensiven Fixkombinationen

Antihypertensive Fixkombinationen, die sowohl nachgewiesenermaßen effizient als auch sicher sind, erhöhen die Lebensqualität und die Patientencompliance. Viele Fakten sprechen für einen breiteren Einsatz von Fixkombinationen, obwohl dieses Vorgehen noch nicht übereinstimmend in allen Bereichen akzeptiert wird. Der Patient profitiert zum einen von der besseren Blutdruckeinstellung, zum anderen von der Einfachheit des Einnahmemodus und einer geringeren Zuzahlung. Psychologische Schwellen, die etwas mit Bedenken und Ängsten gegenüber einer lebenslangen Pharmakotherapie und der Anzahl von einzunehmenden Pillen zu tun haben, werden weniger überschritten, was sich in einer deutlich besseren Compliance widerspiegelt, die wiederum dem Patienten zugute kommt. Insbesondere die Fixkombination aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonist ist eine interessante Therapieoption - nicht nur aus der Sicht der Blutdrucksenkung, sondern vor allem wegen organprotektiver Potenzen auf Herz, Gefäße und Nieren (Scholze 1997, Scholze 1992, Messerli 1999).

Nach Moser wächst speziell in den USA die Akzeptanz für die initiale Gabe von Fixkombinationspräparaten (Moser 2002), die mittlerweile mit gewissen Kriterien versehen sowohl in amerikanischen Leitlinien (JNC VII 2003), als auch den europäischen (ESH/ESC Guidelines 2003) fest verankert ist.

7. Zusammenfassung

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Initialtherapie mit der Fixkombination, bestehend aus 2.5 mg Ramipril plus 2.5 mg Felodipin ER keine Gefährdungen für die behandelten Hypertoniker bedeutete. Es traten in den ersten sechs Stunden nach Arzneimittelgabe weder stärkere Blutdrucksenkungen, noch Blutdruckabfälle systolisch von mehr als 30 mmHg bzw. unter 100 mmHg als vergleichsweise in den Mono-Gruppen auf. Die in dieser „Akutphase“ von den Patienten berichteten UAW's waren in der Kombinationsgruppe sogar tendenziell am niedrigsten.. Auch detaillierte Analysen von systolischen Blutdrucksenkungen in Kombination mit Herzfrequenzanstiegen ergaben keine größeren orthostatischen Potenzen der Kombination im Vergleich zu den Einzelkomponenten in der Monotherapie. Diese Analyse kann nicht mit anderen Literaturdaten verglichen werden, da sie erstmals durchgeführt wurde. Angesichts der Tatsache, dass in allen neuen Therapieleitlinien in Europa und den USA die initiale Kombinationstherapie als Behandlungsoption aufgenommen wurde, erachten wir eine derartige Analyse als unverzichtbar für die Zulassung einer antihypertensiven Fixkombination.

Die Ergebnisse dieser Pilot-Studie mit ca. 50 Patienten pro Behandlungsarm repräsentieren auch statistisch betrachtet nach unserem Erachten ausreichend valide das Blutdruckverhalten mittels der Messmethodik der ambulanten 24-h-Blutdruckmessung. Der Nachteil einer fehlenden prospektiven doppelten Verblindung wird teilweise dadurch ausgeglichen, dass ein modifiziertes Probe-Design zur Anwendung kam, d. h. der Auswerter nicht über die Therapieart aufgeklärt war. Damit würden wir die Initialtherapie mit 2.5 mg Ramipril und 2.5 mg Felodipin ER als Fixkombination unter dem Aspekt einer möglicherweise zu stark ausfallenden Blutdruckantwort mit orthostatischen Komplikationen als sicher einschätzen.

Da die Einzelkomponenten in dieser Kombination in etwa der halben Dosis der Vollwirkdosis bei Ramipril und Felodipin ER von 5 mg entsprechen, würden damit auch die Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Zulassung der Kombination als Initialbehandlung erfüllt sein. Eine repräsentative Analyse aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist mit einer Gruppengröße von 50 nicht möglich, wobei aber anhand der vorliegenden Daten geschlussfolgert werden kann, dass zwischen

der Monotherapie- und der Kombinations-Gruppe keine Unterschiede bestanden, was die Aussage der Sicherheit der initialen Kombinationstherapie mit Delmuno 2.5/2.5 stützt.

Im Verlauf der anschließenden vierwöchigen Therapie musste erstens festgestellt werden, dass weder 2.5 mg in der Monotherapie von Ramipril noch Felodipin ausreichten, Normotonie zu erzeugen noch die Kombination von beiden. So mussten in allen drei Behandlungsgruppen laut Studiendesign in ca. 70% aller Fälle die Dosen verdoppelt werden. Hier zeigt sich in den nächsten 14 Tagen jedoch ein interessantes, bisher im zeitlichen Verlauf noch nicht so beschriebenes Phänomen: Während der Wirkungszuwachs beim Ramipril nur marginal war und bei Felodipin moderat ausfiel, sank unter der Kombination kontinuierlich der Blutdruck wesentlich stärker als in den Monotherapien, um am 28. Tag additive bzw. sogar superadditive Werte zu erreichen.

Wie bei den mittels Selbstmessung kontinuierlich bestimmten RR-Tagesprofilen zu entnehmen, scheint zwei Wochen nach Dosiserhöhung in der Kombinationsgruppe das blutdrucksenkende Maximum im Gegensatz zu den Monotherapien noch nicht erreicht. Auffallend ist dabei der relativ stärkere systolische Blutdruckabfall in der Kombinationsgruppe, der sich in einer signifikant stärkeren Senkung des Pulse Pressure manifestiert.

Unter der Annahme, dass der Pulsdruck einen eigenständigen Risikofaktor und vaskulären Risikomarker darstellt, sprechen diese Befunde zusätzlich für die Kombinationstherapie von dem ACE-Hemmer Ramipril plus dem retardierten Dihydropyridin-Kalzium-Antagonisten Felodipin ER. Nach vier Wochen sind die Blutdrucknormalisierungsraten in der Kombinationsgruppe in etwa doppelt so hoch wie die in den korrespondierenden Monotherapien. Für die Empfehlung der Kombinationstherapie spricht des weiteren, dass bei stärkerer Blutdrucksenkung zumindest im Trend eine niedrigere Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen beobachtet wurde als in den Monotherapie-Gruppen.

Literaturverzeichnis

Asmar RG. Pulse pressure. An important tool in cardiovascular pharmacology. *Drugs* 2003; 63 (10): 927 – 932.

Asmar R, Benetos A, Brahim M, et al. Arterial and hypertensive effects of nitrendipine: a double-blind comparison versus placebo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 858 – 863.

Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflection with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922 – 926.

Baumgart, P., R. Reinbach, T. Akbulut, P. Walger, M. Thiel, M. von Eiff, M. Gerke, K. Rahn
Sprechstundenblutdruck, Heimblutdruck, Ergometerblutdruck und 24-Stunden-
lutdruck, *Dtsch med. Wschr.* 115 (1990) 643-647

Benetos A, Zureik M, Morcet J, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with high cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 673 – 680.

Blacher J, Gasowski J, Staessen JA, et al. Pulse pressure, not mean pressure, determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085 – 1089.

Black HR, Elliott WJ, Weber MA, et al. One-year study of felodipine of placebo for stage I isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 38:1118-23.

Breithaupt-Grogler K, Leschinger M, Belz GG, et al: Influence of antihypertensive therapy with cilazapril and chlorothiazide on the stiffness of the aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 49 – 57.

Bönner G: Bedeutung der Kinine für die ACE-Hemmer-Wirkung, ACE Hemmer-
Handbuch, Schattauer Verlag 1994

Bönner, G. Risk evaluation and therapeutical implications of pulse pressure in primary arterial hypertension , *DMW* 2002; 2396-2399

Brainbridge AD, Macfadyen RJ, Lees KR, et al. A study of the acute pharmacodynamic interaction of ramipril and felodipine in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol*; 1991;31:148-53.

Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004;17(10):904-10.

Chau NP, Simon A, Vijar J, et al. Active and passive effects of antihypertensive drugs on large artery diameter and elasticity in human essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 78 – 85.

Christensen KL, Mulvany MJ. Location of resistance arteries. *J Vasc Res* 2001; 38: 1 – 12.

Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ : Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* (1987)581-584

Cruickshank JM: Are we misunderstanding beta-blockers ? In.*J.Cardiol.* 2007 April 11

Collins R, Petro R: Antihypertensive drug therapy: effects on stroke and coronary heart disease. Swales JD ed *Textbook of hypertension.* Oxford: Blackwell Scientific Publication (1994) 1156-1164

Coca A, Calvo C, Sobrino J, et al. Low-dose fixed combination therapy is a better strategy than dose increasing in patients not controlled by monotherapy: a double-blind, randomized study assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring [abstract no. P2.173]. *J Hypertens* 2001 Jun; 19 Suppl 2:152.

Cushman WC, Materson BJ, Williams DW et al. : Pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a Randomized, controlled trial. *Hypertension* 2001; 38; 953-957

Cvetkovic RS, Plosker GL. Ramiril/felodipine extended-release fixed-dose combination. A review of its use in management of essential hypertension. *Drugs* 2005; 65(13):1851-68.

Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489):895-906.

Davis BR, Piller LB, Cutter JA, Furberg C, Dunn K, Franklin S, Goff D, Leenen F, et al.: Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack Trial Collaborative Research Group (ALLHAT) *Circulation* 2006 May 9 ; 113(n 18): 2166-8

Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. Merkblatt: Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. 16. Aufl., November 2003.

Deutsche Hochdruckliga e. V. DHL. Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Nieren- u. Hochdruckkrankheiten* 2005; 34(11):481-98

De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V, et al. Forearm distensibility in patients with hypertension: comparative effects of long-term ACE-inhibition and beta-blocking. *Clin Pharm Ther* 1993; 53: 360 – 367.

De Luca N, Rosiello G, Lamenza F, et al. Reversal of cardiac and large artery structural abnormalities induced by long term antihypertensive treatment with trandolapril. *Am J Cardiol* 1992; 70: 52D – 59D.

Dominiak P., Schrader J: Antihypertensive Kombinationstherapie, UNI-MED-Verlag Bremen,2000

Devereux,R.B.,Th.G.Pickering: Relationship between ambulatory exercise blood pressure and left ventricular Structure:prognostic implications , *J.hyp.8* (1990) 125-134

Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7

ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practic guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779-86.

Epstein M.Bakris G: Newer approaches to antihypertensive therapy;use of fixed-dose combination Therapy,Arch.Intern.Med 1996;1969-78

Epidemiologie der arteriellen Hypertonie und Implikation für die Prävention ;10-Jahresergebnisse der **MONICA** Studie Augsburg. *DMW* 2000;1397-1402

European Society of Hypertension-European Society of Cardiology giudelines for the management of arterial hypertension 2003 , Giudelines Committee, *Journal of Hyp.* 2003,21: 1011-1053

Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, et al: The pulse pressure-to-stroke index ratio predicts cardiovascular events and death in uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 227 - 231

Fang J, Madhavan S, Alderman MH.: Pulse pressure:a predictor of cardiovascular mortality among young normotensive Subjects, *Blood pressure* 2000;9 260-266

Francis GS :ACE inhibition in cardiovascular disease *N.Engl.J.Med* 2000 ;342:201-202
Franklin SS, Larson M, 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.

Gerdts E, Papademetriou V, Calmieri V, et al. Correlates of pulse pressure reduction during antihypertensive treatment (losartan or atenolol) in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2002; 89 (4): 399 – 402.

Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, et al. Microvascular rarefication and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol* 1989; 256: H 126 – H 131.

Herlitz H, Harris K, Risler T, et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2158-65.

Hosie J, Wiklund I: Managing hypertension in general practice :can we do better? *Hum.Hypertens.*1995 9 ; (suppl2) :S.15-18

Hansson L :.from the HOT Study Group: The hypertension optimal treatment **study (HOT)** Blood pressure 1993 ,2; 62-68

Hansson L, Lindhohn LH, Ekborn T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardio-vascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-56.

Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month data on blood pressure and tolerability. With special reference to age and gender. *Blood Pressure* 1995;4:313-19.

Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Pressure* 1997;6:313-17.

Hansson L. Recent Intervention trials in hypertension initiated in Sweden - HOT, CAPP and others. *Clin Exp Hypertension* 1999;21:507-15.

Hoglund C, Hutchinson HG. A comparison of nisoldipine coat-core and felodipine in the treatment of mild-to-moderate hypertension. *Int J Clin Pract* 1998;52:221-25.

Holzgreve H.: Der Stellenwert von Diuretika als Antihypertensiva. ;*Nieren-und Hochdruckkrankheiten* 6(1996) 239-244

Isles CG, Walker LM, Beevers GD et al: Mortality in patients of the Glasgow blood pressure, *Clinic.J.Hypertens* 4(1986)141-156

Isolierte systolische Hypertonie: behandeln oder beobachten ? , *Deutsches Ärzteblatt* 97,38,2000.2472-2114

Jacob SV, Scholze J, Wirth A. Hypertonietherapie beim metabolischen Syndrom. *Notfall & Hausarztmedizin* 2006;32:132-36.

JNC VII: The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure /published erratum appears in the *Arch.Intern.Med.* 2003;157:2413-2446

JNC VII 2003: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention , Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*;289:2560-71

Jones JK, Gorkin L, Lian JF, Staffa JA, Fletcher AP: Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs, a study of United Kingdom population, *BMJ*, 1995, 311;293-295

Jokiniitty JM, Majahalme SK, Kähönen MA, et al.: Pulse pressure is the best predictor of future left ventricular mass and change in left ventricular mass: 10 years of follow-up, *Hypertension* 2001;19: 2047-2054

Julius S, Alderman MH, Beevers G, Dahlof B, Devereux RB, Douglas, Edelman JM, Harris KE, Kjeldsen SE, Nesbitt S, Randall OS, et al.: Cardiovascular risk reduction in hypertensive black patients with left ventricular hypertrophy: the **LIFE**-study; *Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 17; 43(6) : 1047-55

Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107(10):1401-6.

Krönig, M.; Middeke, J. Schrader, K.L., Schulte : Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM), *Dtsch.med. Wschr.* 123 (1998), 1426-1430

Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al.: Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287:1548-1555

Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, Lund-Johansen P. : Comparison of home and office blood pressure in treated hypertensives in the Nordic Diltiazem (**NORDIL**) – Study, *Blood Press* 2002;11(6) :371-6

Kjeldsen SE, Hedner T, Jamerson K, et al. Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. Home blood pressure in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;31:1014-20.

Kjeldsen, S. Julius, H. Brunner, L. Hansson, M. Hennis et al. : The **VALUE**-Study, *Blood pressure* Vol.10, No2, 2001

Kleinert HD, Harshfield GA, Pickering TD, Devereux RP, Sullivan PA, Marion RM, et al: What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension* 6: 574-578, 1994

Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545-53.

Lüders, S.J. Stork, J. Schrader : Praxisnormtonie bei hypertoner Langzeit-Blutdruckmessung. *Nieren- und Hochdruckkrankh.* 25 (1996), 361-363

Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. vom 22.11.2003

- Mancia G, Parati G, Hennig M et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 1989;19:1981-1989.
- Materson BJ,Reda J. Cushman WC,et al.: Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo *N.Engl.J.Med.* 1993;328 37-44
- Maschino G,Alberti D,Janin G,et al: The Angiotensin-Converting-Enzym Inhibition in progressive renal insufficiency study group:Effect of the benazepril on the progression of chronic renal insufficiency.*Nengl J.Med* 334(1996) 939-945
- Mayet J, ChapmanN, Shahi M, et al. The effects of cardiac arrhythmias of antihypertensive therapy causing regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1997;10:611-18.
- Mayet J, Ariff B, Wasan B, et al. Improvement in midwall myocardial shortening with regression of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2000;34:755-59.
- Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999;17(8):1065-72.
- Münter K.Hergenröder S.Joachims K.Kirchengast M: Individual and combined effects of Verapamil or Trandolapril on Attenuating hypertensiv Glomerulopathic changes in the Stroke-Prone Rat., *J.Am.Soc.Nephrolog* 7; 681-686 (1996)
- Morgan T.,Anderson A.,Hopper J.: Enalapril and nifedipine in essential hypertension; synergism of the hypotensiv effects in combination.*Clin.Exp.Hypertens (A)*10(1998) 779-789
- Mancia,G.G.Parati,G.Pomidossi,G.Grassig,R.Casadei,A.Zanchetti: Alerting reaction and rise in blood pressure measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987,209-215
- MacFayden RJ: ACE inhibtors and calciumantagonists:A powerfull combination therapy for resistant hypertension in the 1990s. *ACE Report* 73 (1991)1-4
- MacGregor GA, Markandu ND, Dinger DRJ et al: Moderate sodium restriction with angiotensin converting enzyme inhibitor in essential hypertension : a double –blind study. *BMJ* 294(1987) 531-534
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC,Henderson WG for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensiv Agents : Results of combination antihypertensiv therapy after failure of each of the components .*J.of human hypertension* 8, 791-796 (1995)
- Mengden T,Bättig B,Edmonds D, et al: Self-measured blood pressure at home an during consulting hours:are there any differences? *J Hypertension* 1990;8; 15-19 (Suppl 3)

Meurin P : The ASCOT Trial: clarifying the role of ACE-Inhibition in the reduction of cardiovascular events in patients with hypertension, Am.J.cardiovasc. Drugs.2006 6(5) : 327-34

Messerli FH. Combination in the treatment of hypertension: ACE inhibitors and calcium antagonists. Am J Hypertens 1999 Aug;12(8Pt 2 Suppl):86S-90S.

Middeke,M.: Office hypertension-an innocent blood pressure variant? Nephrolog.Dial.Transpl. 1 (1988) ,241-244

Mosby's Drug Consult. Felodipine: categories, drug classes, brand names & costs of therapy. (Accessed September 20, 2002 at http://www.mosbysdrugconsult.com/genrxfree/Top_200_2000/drugs/E3059.htm.)

Moser M. Current recommendations for the treatment of hypertension: are they still valid? J Hypertens 2002;20(Suppl.1):3-10.

O'Brien,E.,J.Sheridan,K.O'Malleye: Dippers and non-dippers. Lancet 1 (1988) ,397

Ohkubo T, HozawaA, Imai Y. :Prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke.Circulation 2001;104:E160

Ohkubo T, Imai Y.Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Niskijama A, et al: Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: population-based Observation in Ohasama Japan J.Hypertens 16: 971-5,1998

Pall D,Katona E, Juhasz M,Paragh G.: Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents Orv.Hevl.2006 Aug ; 147 (32); 1505-11 (**ASCOT**)

Pedersen EB, Bech JN, Nielsen CB, et al. A comparison of the effect of ramipril, felodipine and placebo on glomerular filtration rate, albuminuria, blood pressure and vasoactive hormones in chronic glomerulonephritis. Scand J Clin Lab Invest 1997;57:673-81.

Philipp TH,Anlauf M, Distler et al :Randomised,double blind,multicentr comparison of hydrochlorothiazide atenolol, nitrendipine and enalapril in antihypertensive treatment results of the **HANE-study**,BMJ 1997, 3125:154-9

Pfeffer MA,Braunwald E.,Moye`LA, et al:one behalf of the **SAVE** investigators.: Effect of Captopril on mortalityand morbidity in patients with left ventricular Dysfunction after myocardial infarction N.Engl.J Med. 1992;327;669-677

Pickering ,T.G.,D,James,C.Boddie,G.A. Harshfield,S.Blank,H.Laragh : How common is white coat hypertension ? J.Amer.med.Ass.259 (1988)225-228

- Perloff;d.,M.Sokolow,R.M.Cowan: The prognostic value of ambulatory blood pressure,J.Amer.med.Ass. 249 (1983),2793-2798
- Pitt B, Byington,RP,Furberg CD,Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME; Riley W for the **PREVENT**-investigators : Effect of Amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events Circulation 102,1503-1510, 2000
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ,Thomas I, et al: on behalf of **ELITE** study investigators : Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly- ELITE) Lancet 349;747-752; 1997
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K et al.; on behalf of the **ELITE II**- Investogators :Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with Symptomatic heart failure : randomised trial-The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II . Lancet 355 ,1582-1587, 2000
- Poisson B, Bauer B, Schueler E, et al. Ramipril and felodipine: a comparison of the efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy. Curr Med Res Opin 1996;13(8):445-56.
- Rautenberg B.,KD Längst,S. Scholze et al. : Antihypertensive Kombinationstherapie zur Behandlung von Non-Respondern unter ACE-Hemmer-Monotherapie und Diuretikum als sinnvolle Kombination , Herz-Kreislauf 12/98
- Reuter MK, Lorenz H, Verho P, et al. Effects of felodipine ER, a dihydropyridine calcium antagonist, on blood pressure and serum lipids. Curr Med Res Opinion 1998;14:97-103.
- Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005 Mar 12;365(9463):939-46.
- Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED, et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. Int J ClinPract 1998;52:381-86.
- Schiffrin EL, Pu Q, Park JB. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. Am J Hypertens 2002b; 15: 105 – 110.
- 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-62A.
- Scholze J.: Hypertonie, Risiken und Begleiterkrankungen-Individualtherapie praxisnah, Berlin: Blackwell Wissenschaftsverlag 1999 2.Auflage

Scholze J. Hypertonie kompakt. 2002; Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin

Scholze J. Differentialtherapie mit Calciumantagonisten. Herz 2003;28:754-63.

Scholze J, for the East Germany Collaborative Trial Group:Breitstadt A,Cairns V, et al: Ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design.J.Hypertens 11(1993) 217-221

Scholze J. Sibutramine in clinical practice – a PMS-study with positive effects on blood pressure and metabolic parameters. Dtsch Med Wochenschr 2002;127(12):606-10.

Scholze J, Bauer B, Massaro J. Antihypertensive profiles with ascending dose combinations of ramipril and felodipine ER. ClinExp Hypertension 1999;21:1447-62.

Scholze J, Patschan S, Doerffel Y, et al. Therapy of obesity-associated hypertension. Dtsch Med Wochenschr 2005(130)46:2645-50.

Scholze J, Pahl I, Rautenberg B, Thiel U. Antihypertensive Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern. Z Ärztl Fortbild 1992;86:389-95.

Scholze J, Grimm E, Herrmann D, et al. Optimal Treatment of Obesity-Related Hypertension. The Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) Study. Published online before print April 2, 2007, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.625400

Scholze J. Pulse Pressure in der Therapiesteuerung der Hypertonie? Herz 2004;29:276-89.

Scholze J, Bida M, Juncken D, et al. Fixed-dose combination (ramipril-felodipine ER) in the first line therapy of essential hypertension („IndComb“-Study). Dtsch Med Wochenschr 2003; 128 (suppl 3): 149 – 184.

Scholze J. Basic principles and possible variations in combination antihypertensive therapy. Z Arztl Fortbild 1997;91:155-63.

Schrader J, Gonska B-D, Dominiak P: ACE Hemmer :Internist 33 : 356-390 (1992)

Schrader J, Bönner G, Scholze J: Hypertonie: Pro und Kontra fixe Kombinationstherapie,Fortschritte med. 116 (1998) 37-40

Seideman P, Ekeroth M, Östman J. Effect of felodipine and refractory hypertension. Drugs Exptl Clin Res 1988;16:587-92.

Sharma AM, Pischon T, Hardt S, et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. Hypertension 2001;37(2):250-54.

Schartl M, Boksch, WG, Dreysse S, et al. Remodeling of myocardium and arteries by chronic angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients. *J Hypertens* 1994; 12 (suppl 4): 37 – 42.

Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin converting enzyme inhibition and beta blockade on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (part 2): 699 – 703.

Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Effect of antihypertensive treatment on cardiac and subcutaneous artery structure: a comparison between calcium channel blocker and thiazide-based regimens. *Am J Hypertens* 1998; 11: 263 - 267.

Sica DA: ACE inhibitor intolerance and lessons learned from the candesartan in heart failure :assessment of reduction in mortality and morbidity (**CHARM**) trial , *Congest Heart Fail.*2004 ;10(3): 160-164

Staessen A:Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: metaanalysis of outcome trials, *Lancet* 2000;355;865-872

Stornello M.,Di Rao G.,Lachello M et al : Hemodynamic and humoral interactions between captopril and nifedipine , *Hypertension* 5 (Suppl.3)(1983)III/154-III/156

Stumpe K: Regression früher arteriosklerotischer Läsionen. Die **ARES**-Studie, *Therapiewoche Basel*, 2002 18/11 : 556

Soghikian K, Casper SM, Fireman BH, et al. Home blood pressure monitoring :Effect of use on medical services and medical care costs. *Med Care* 1991; 30: 855-865

Skowasch D,S.Lentini,R.Andrie` ,A.Jabs,G.Bauriedel :Verminderte Plättchenaggregation bei ACE Hemmertherapie ,*Dtsch.Med.Wschr.*2001;126;707-711

Strödter.D. : Sekundärprävention bei KHK und Postinfarktpatienten- Strategien und Resultate by UNI-MED Verlag AG 2001,Bremen

Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 30: 1606 – 1612

The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effect of angiotensin converting-enzyme inhibitor,ramipril ,on cardiovascular Events in the high-risk-patients *N.Engl.J.Med.*2000;342;145-153

The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.

The GISEN Group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, nondiabetic nephropathy. *Lancet* 349(1997)1857-1863

The Acute Invarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:8218.

The **SOLVD** investigators: Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure, *N.Engl.J.Med* 325 293-302, 1991

The **CONSENSUS** trial study group : Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N.Engl.J.Med* 1987 ;316 :1429-1435

Vaccarino V, Berger AK, Abramson J. et al.: Pulse pressure and risk of cardiovascular events in systolic hypertension in the elderly program. *Am.J.Cardiol.* 2001 ; 88:980-986

Vetter Hans; Mengden Thomas; Kraft Karin: Verbesserung der Langzeitkontrolle der arteriellen Hypertonie mit Blutdruckselbstmessung, *Dtsch.Ärzteblatt* 95,45, 2833

Van Bortel LM, Struijker-Boudier HAJ, Safar ME. Pulse Pressure, Arterial Stiffness, and Drug Treatment of Hypertension. *Hypertension* 2001;38:914-921.

Van Rossum CT, MH, Wittemann JC, Hofmann A, Mackenbach JP, Grobbee DE: Prevalence, treatment and control of hypertension by sociodemographic factors among the Dutch elderly, *Hypertension* 2000;35:814-821

Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, Havel F, de Champlain ; Bichet D et al : Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the survival and ventricular enlargement *Eur.Heart,J.* 1998 Oct ; 19:52-63

Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial function in humans. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl 8): S103 – S110.

Volkert, Dr.med.Ramona: Vasopeptidase-Inhibitoren : Antihypertensiva mit zwei Angriffspunkten, *Dtsch.Ärzteblatt* 97/4,184

Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C. et al.: Ambulatory pulse pressure. A potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998;32:983-988

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;103:2579-2584.

Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al: Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the **VALUE** Trial ,Lancet 2004 Jun.19; 363 9426:2049-51

Weekers L,Krzesinski JM, Nephroprotective role of angiotensin II receptor antagonists in type 2 diabetes: results of the **IDNT** and **RENAAL** trials, Rev.Med.Liege. 2001 Oct. 723-726

Weinberger MH: Blood pressure and metabolic response to hydrochlorothiazide , captopril , and the combination in black and white mild-to moderate hypertensive patients, J.Cardiovasc.Pharmacol. 7 (Suppl) (1985) 52-55

Wetzchewald D,Klaus D, Garanin G et al: Regression of left ventricular hypertrophy during long –term antihypertensive treatment –a comparison between felodipine and the combination of felodipine and metoprolol. J.Intern.Med 231 (1992) 303-308

Zanchetti A,Bond MG,Hennig M et al.: Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension :a baseline data from the European Lacidipine Study on Arteriosclerosis .J.Hypertens 1998;16: 949 –961

Zanchetti A, Bond MG,**ELSA** Investigators: Absolute and relative changes in carotid intima media thick and atherosclerotic plaques during long- term antihypertensive treatment : further results of the European Lacidipine Study Atherosclerosis (**ELSA**),J.Hypertens. 2004 22(6) :1201-12

Zanchetti A, Agabiti R, Dal Palú C, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomised treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998; 16: 1667 - 1676.

Erklärung

„Ich, Martina Bida, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema : Primäre Hochdrucktherapie mit einer Fixkombination (Sicherheits- und Wirkungsaspekte in der Akut- und Dauerapplikation) ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe .“

Datum

Unterschrift