

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie und
dem „Center for Cardiovascular Research“ (CCR)
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einschätzung des Verlaufs der Mikroalbuminurie bei Patienten
mit Hypertonie und kardiovaskulären Begleiterkrankungen
unter Therapie mit Irbesartan oder
Irbesartan/Hydrochlorothiazid**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Rebecca Tschöpe

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Th. Unger

2. Prof. Dr. med. W. Zidek

3. Priv.-Doz. Dr. med. S. Faiss

Datum der Promotion: 07.12. 2007

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5-19
- Epidemiologie der Hypertonie	5
- Klassifikation der Hypertonie	7
- Klinische Stadieneinteilung der Hypertonie	9
- Arzneimitteltherapie der Hypertonie	11
- Hypertoniker mit Begleittherapie und Rolle der Mikroalbuminurie	12
- Pathophysiologische Aspekte der Hypertonie	15
2. ZIEL DER STUDIE	20
3. METHODEN	21-26
- Beobachtungsplan	21
- Juristische Grundlagen	23
- Daten Management	23
- Statistische Auswertung	25
4. ERGEBNISSE	27-56
- Patientenzahlen	27
- Beschreibung der Patienten	28
- Begleitmedikation	30
- Therapieverlauf	31
- Dauer und Art der Behandlung	32
- Dosierung	33
- Therapiewechsel	35
- Wirksamkeit	36
- Lipide	36
- Blutdruck	39
- HbA _{1c}	45
- Mikroalbuminurie	47
-Vorhofflimmern	48
- Verträglichkeit	49

5. DISKUSSION	57-72
- Blutdruckregulation	57
- Mikroalbuminurie	60
- Stoffwechsel	63
- Vorhofflimmern	68
- Verträglichkeit und Nebenwirkungen	71
- Methodenkritik	72
6. ZUSAMMENFASSUNG	77
7. LITERATURVERZEICHNIS	79
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	86
9. TABELLENVERZEICHNIS	87
10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	88
11. DANKSAGUNG	89
12. LEBENSLAUF	90
13. EIGENE WISSENSCHAFTLICHE VERÖFFENTLICHUNGEN	91
14. SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	92

1. EINLEITUNG

Obwohl die Hypertonie nur mit 4% als eigenständige Todesursache gilt, ist ihr Anteil als Progredienz- und Auslösefaktor mit 50-90% für fast alle kardiovaskulären Krankheiten mit Todesfolge beträchtlich (1, 2). In zahlreichen Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass sich eine Blutdrucksenkung günstig auf die Ereignisrate kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität auswirkt (3). Die Umsetzung in die klinische Praxis, fern von kontrollierten Studien, zeigt jedoch wie schwierig es ist dieses Wissen zu realisieren. Dabei existieren einfache und billige Diagnosekriterien, die es neben der Erfassung des Blutdrucks ermöglichen, frühzeitig hypertonie-bedingte Endorganschäden zu diagnostizieren und therapeutisch zu beeinflussen. In der vorliegenden Studie wird in diesem Zusammenhang der Einfluss einer Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mittels des Angiotensinrezeptorantagonisten (ARB) Irbesartan auf die Mikroalbuminurie bei Hypertonikern mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen untersucht (4).

Epidemiologie der Hypertonie

Die Prävalenz der Hypertonie in den Industrienationen der westlichen Welt schwankt je nach Alter, Geschlecht, Nationalität und soziokulturellen Lebensgewohnheiten zwischen 15% und 50%. In der vergleichenden Prävalenzdarstellung steht Deutschland an der Spitze (5).

Bluthochdruck zählt zu den drei führenden Todesursachen in der Welt nach Hunger und Rauchen (1). Auch in Deutschland stehen die Herz-Kreislaufkrankungen nach wie vor an der Spitze der Todesursachenstatistik (5). Die schlechte Versorgung der Hypertoniker in Deutschland ist mit ein Grund für die Morbidität an Endorganschäden und der erhöhten Mortalitätsstatistik kardiovaskulärer Todesursachen. Diese epidemiologische Situation der arteriellen Hypertonie für Deutschland ist durch die 10-Jahres Ergebnisse der MONICA-Studie weiter beschrieben (6). Dabei fällt die

gleichbleibende hohe Prävalenzrate im 10-Jahresverlauf auf, die im internationalen Vergleich höher als bei vielen anderen Populationen in der Welt liegt. Betrachtet man die statistischen Zahlen der arteriellen Hypertonie hinsichtlich der neuen niedrigeren Grenzwerte ($\leq 140/90$ mmHg; siehe unten), so verstärkt sich der unbefriedigende Eindruck hinsichtlich der Neuentdeckungs- und Kontrollrate. Dabei wird die Diagnose einer arteriellen Hypertonie meist relativ spät gestellt, wahrscheinlich durch den Umstand bedingt, dass der Bluthochdruck über lange Zeit asymptomatisch bleibt und bei den Patienten keinen Leidensdruck auslöst. Auch eine ungenügende Kontrollrate der behandelten Hypertonie trägt zum Fortschreiten des Krankheitsprozesses bei, insbesondere aber der Umstand, dass das kardiovaskuläre Risiko bereits bei hoch-normalen Blutdruckwerten erhöht ist (7). Da das Alter in der Bevölkerung der industrialisierten Länder zunimmt, ist auch ein weiterer Anstieg der Häufigkeit des hohen Blutdrucks als Risikofaktor und Wegbereiter kardiovaskulärer Komplikationen zu erwarten. Die höhere Lebenserwartung und die Erfolge der modernen Medizin in der Prävention und Therapie führen zu einer zunehmenden kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, wenn auch erst in höherem Alter. Zusammengefasst belegt die MONICA-Studie, dass die epidemiologische Situation der arteriellen Hypertonie seit Mitte der 80iger Jahre weitgehend konstante, relativ hohe Prävalenzen mit nur geringgradigen Verbesserungen des Behandlungsgrades aufweist (6).

Die HYDRA-Studie gehört zu den neuesten und weltweit größten epidemiologischen Hausarzt-Studien zur Prävalenz und Versorgungslage von Patienten mit arterieller Hypertonie und der Erfassung eines Diabetes mellitus (8). Es wurde eine Prävalenz für eine arterielle Hypertonie bei Männern von 43% und bei Frauen von 38% ermittelt. Dabei wurde eine Spitzenprävalenz von ca. 65% bei den Männern und Frauen, die bereits älter als 60 Jahre

waren, nachgewiesen (9). Der Hypertonus gehört somit zu den häufigsten Diagnosen in der primärärztlichen Praxis.

Das sozio-medizinische Problem der Hypertonie wird erst besonders deutlich im Zusammenhang mit allen Begleit- und Folgekrankheiten sowie letztendlich durch die hohe kardiovaskuläre Mortalität (10). Für die Prognose eines Hypertonikers sind neben den mittleren Blutdruckwerten vor allem die weiteren Risikofaktoren inkl. Folge- und Begleiterkrankungen bedeutsam. Die klinisch relevanten Komorbiditäten setzen sich dabei aus der Entwicklung einer Herzinsuffizienz, einer koronaren Herzkrankheit (KHK), peripher arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH), eines Apoplex und/oder einer Nephropathie zusammen. Dabei ist die Prävalenz einer KHK bei Hypertonikern mit 22,1% am höchsten. Bei Vorliegen der Hochrisikokonstellation Hypertonie und Diabetes mellitus steigt die KHK-Prävalenz sogar auf 36,9% an, was den aggressiven arteriosklerotischen Charakter dieser Grundkrankheiten unterstreicht.

Klassifikation der Hypertonie

Lange Zeit war der diastolische Blutdruck als entscheidender Blutdruckwert betrachtet worden. In großen Studien und Metaanalysen wurde in den letzten 15 Jahren offensichtlich, dass beide, der diastolische und systolische Blutdruck, eine kontinuierliche und unabhängige Beziehung mit dem Risiko für Schlaganfall und KHK aufweisen (11). Der Blutdruck stellt somit eine dynamische Messgröße dar. Die Festlegung eines Normwertbereiches ist von unterschiedlichen Gegebenheiten und Umständen abhängig, weshalb jede Hypertoniedefinition willkürlich bleibt. Da das kardiovaskuläre Risiko nahezu linear mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck steigt, gibt es keinen Schwellenwert. Trotz dieses kontinuierlichen Zusammenhangs ist in den meisten Leitlinien eine Unterteilung in normalen Blutdruck und Hypertonie (>140/90 mmHg) beibehalten. Prinzipiell gilt somit für die Diagnosestellung

einer Hypertonie, das reproduzierbar unbehandelte Blutdruckwerte (mindestens jeweils drei an mindestens zwei verschiedenen Tagen) von 140 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch und höher bei korrekter Messung des Gelegenheitsblutdrucks (entsprechend $<135/85$ mmHg als Tagesmittelwert in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung sowie aus mehreren Werten der Patientenselbstmessung) nachgewiesen worden sein müssen.

Da bereits bei einem geringen Anstieg des Blutdrucks von 10 mmHg die kardiovaskuläre Mortalität zunimmt, wurden die Blutdrücke in weitere Kategorien unterteilt, was auch eine Unterscheidung innerhalb der „normalen“ Blutdruckwerte ($\leq 130/80$ mmHg) beinhaltete. Der Ausweitung der Behandlung mit hochnormalem Blutdruck liegen Studien wie die PROGRESS-Studie zu Grunde, in der gezeigt werden konnte, dass Patienten nach Apoplex oder transitorisch ischämischer Attacke (TIA) und hochnormalen Blutdruckwerten eine Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen von 17% innerhalb von 4 Jahren aufwiesen, was durch eine Senkung des Blutdrucks um 24% verringert werden konnte (12), ein Ergebnis was auch in der HOPE-Studie nachzuweisen war (13) und prinzipiell mit der ABCD-Studie ergänzt wird, in der gezeigt wurde, dass normotensive Diabetiker von einer aggressiven Blutdruckeinstellung profitierten (14). Nach den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga, die weitgehend mit den Europäischen Leitlinien übereinstimmen, sind die Blutdruckgrenzwerte wie in Tabelle 1 gezeigt definiert (15).

Diese Klassifikation unterscheidet sich von der US-amerikanischen, in die im Gegensatz zu den bisherigen Einteilungen die Kategorie „*prehypertensive*“ (statt „hochnormal“) neu eingeführt wurde und die Hypertonieschweregrade 2 und 3 zusammengefasst wurden. Die Kategorie „*prehypertensive*“ soll dabei auf das bestehende Risiko dieser Patienten aufmerksam machen und einen handlungsorientierten Akzent für *Lifestyle*-Veränderungen setzen.

Tabelle 1: Klassifikation der Blutdruckwerte nach der Deutschen Hypertonieliga (15).

Klassifikation	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
„Noch“- oder hoch-normal	130-139	85-89
Leichte Hypertonie (Schweregrad 1)	140-159	90-99
Mittelschwere Hypertonie (Schweregrad 2)	160-179	100-109
Schwere Hypertonie (Schweregrad 3)	> 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥140	< 90

Klinische Stadieneinteilung der Hypertonie nach Risikofaktoren, Endorganschäden und Indikatorerkrankungen

Eine klinische Stadieneinteilung der Hypertonie erfolgt nach der Einschätzung von vorhandenen Risikofaktoren und Endorganschäden. Die Bewertung der Risikofaktoren und Endorganschädigung ist erforderlich für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung und hat damit Einfluss auf die Therapiestrategie (15). Somit gilt, dass die Unterteilung der Blutdruckkategorien von anderen Risikofaktoren bzw. Organmanifestationen der Patienten abhängt. Ein noch-normaler Blutdruck bei Patienten ohne

weitere Risikofaktoren muss z. B. bereits als Bluthochdruck bei Patienten mit Endorganschäden an Niere und Herz betrachtet werden (4).

Das Konzept der Risikofaktoren und des Gesamtrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen sollte zur Stratifizierung des Blutdruckrisikos herangezogen werden. In Deutschland wird dazu empfohlen eine solche Abschätzung auf der Basis des neu entwickelten SCORE-Projektes durchzuführen (16). Der SCORE-Score basiert nicht wie die bisherigen Scores wie z. B. der PROCAM-Score auf kombinierten, koronaren Endpunkten, sondern auf Mortalitätsdaten aus Endpunktstudien. Im SCORE-Score wird deutlich, dass jeder Risikofaktor nicht isoliert, sondern als in synergistischer Wechselwirkung mit anderen Risikofaktoren in der multifaktoriellen Genese der KHK gleichzeitig beurteilt werden muss. Niedriges, mittleres, hohes und sehr hohes kardiovaskuläres Risiko zeigt eine Zunahme des absoluten 10-Jahres-Risikos für eine kardiovaskuläre Erkrankung von weniger als 4%, 4-5%, 5-8% oder über 8% an. Die häufigsten Risikofaktoren sind dabei erhöhter Blutdruck, abdominelle Adipositas, Alter (55 >Jahre für Männer; > 66 Jahre für Frauen), Nikotinabusus, diabetogene Stoffwechsellage, Dyslipidämie (besonders Erhöhung des LDL-Cholesterins), positive Familienanamnese und seit neuestem (aber nicht unumstritten) auch das hoch sensitive C-reaktive Protein (hsCRP), als Ausdruck einer Mikroinflammation. Davon unterschieden werden müssen bereits erfolgte Schädigungen der Endorgane, welche sich z. B. als Mikroalbuminurie, beginnende Niereninsuffizienz oder linksventrikuläre Hypertrophie darstellen. Der Nachweis von sogenannten „Indikatorerkrankungen“ lässt dann auch Hochrisikopatienten identifizieren, die unabhängig von konventionellen Risikofaktoren zu bewerten sind. Bei ihnen wird kein *Scoring* einzelner Risikofaktoren benötigt. Für sie gelten immer die intensivsten therapeutischen Maßnahmen aus den aktuellsten Empfehlungen zur Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Zu Ihnen gehören alle Manifestationsformen 1. der KHK inkl. die stabile oder instabile

Angina pectoris, der Herzinfarkt, der Z. n. Koronarangioplastie oder Bypass, Herzinsuffizienz, 2. klinische Ausprägungen der Arteriosklerose inkl. pAVK, Karotisstenose $\geq 50\%$, Z. n. Apoplex/TIA, ein Bauchaortenaneurysma, 3. die schwere Retinopathie und 4. besondere Hochrisikokategorien wie Diabetes mellitus, insbesondere in Verbindung mit einer Mikroalbuminurie.

Arzneimitteltherapie der Hypertonie

Es ist nach wie vor unumstritten, dass die hauptsächliche therapeutische Wirkung der antihypertensiven Therapie in der Blutdrucksenkung per se liegt. Die unterschiedlichen Klassen von Antihypertensiva unterscheiden sich bezüglich ihrer Wirkung auf Endorganschäden und sind daher bei unterschiedlichen Patientenpopulationen gezielt einsetzbar. Alle großen Gruppen von Antihypertensiva (Diuretika, Beta-Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin I-Rezeptorblocker (ARBs) sind für die Einleitung und die Langzeittherapie des Blutdrucks geeignet (15). Die lange existierende Diskussion der „*first line antihypertensive drugs*“, d. h. mit welchem Medikament die Behandlung begonnen werden sollte, ist mehr und mehr durch die Erkenntnis, dass meist bereits initial eine Zweifach-Therapie notwendig ist, abgelöst worden. Die Auswahl der Medikamente für den einzelnen Patienten wird durch verschiedene Faktoren bestimmt und richtet sich nach der früheren Erfahrung bezüglich der antihypertensiven Wirkungen oder Nebenwirkungen von Antihypertensiva, nach dem kardiovaskulären Risikoprofil des einzelnen Patienten, dem Vorliegen von Endorganschäden und/oder Diabetes mellitus, möglichen Kontraindikationen aufgrund anderer Erkrankungen, Medikamenteninteraktionen und Kostenfragen. Diese Faktoren müssen in der Therapieentscheidung balanciert werden. Bei aller Wichtigkeit der ökonomischen Faktoren sollten jedoch Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente im Vordergrund stehen.

Der Zielblutdruck-Wert ist durch die Daten der HOT-Studie sowie durch verschiedene Studien bei Diabetikern (UKPDS (17)), wie schon oben in Tabelle 1 zusammengefasst, festgelegt worden. In der HOT-Studie konnte nachgewiesen werden (18), dass eine Senkung des diastolischen Blutdrucks von 85 mmHg auf 82 mmHg noch zu einer weiteren Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse führt. Bei Patienten in der POGRESS-Studie führt eine Senkung von 83 mmHg auf 79 mmHg ebenfalls zu einer Senkung des Risikos (12). Im Gegensatz dazu ist in den meisten klinischen Studien keine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg erreicht worden. Fasst man diese Ergebnisse zusammen, sollte bei Patienten auf jeden Fall ein Blutdruck <140/90 mmHg erreicht werden. Die meisten prospektiven Behandlungsstudien mit Hypertonikern sind in Metaanalysen eingehend untersucht worden. Collins et al. (19) beobachteten eine Reduktion der Mortalität durch Apoplex um 45% durch die antihypertensive Therapie. Sie fanden jedoch eine geringere Beeinflussung der koronaren Ereignisse. Möglicherweise sind die Ergebnisse durch das Alter der Patienten beeinflusst, da in einer anderen Metaanalyse ältere hypertensive Patienten eine deutliche Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 26% gezeigt werden konnte. In einer umfassenden Metaanalyse aller placebo-kontrollierten Studien, in denen mit einem Kalziumantagonisten oder einem ACE-Hemmer behandelt wurde, konnte gezeigt werden, dass die beiden Substanzklassen ähnliche Wirkungen im Vergleich zu Beta-Blockern bzw. Diuretika aufwiesen (20).

Hypertoniker mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen und die Rolle der Mikroalbuminurie

Die antihypertensive Therapie sollte bei Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko, zu denen Patienten mit Endorganschäden und/oder kardiovaskulären Begleiterkrankungen gehören rasch begonnen werden. So werden z. B. für Patienten mit einem Diabetes mellitus ein Zielblutdruck von 130/80 mmHg und

für Patienten mit einer Nierenerkrankung und einer Proteinurie 125/75 mmHg als therapeutischer Zielblutdruck angegeben (15).

Zwei prospektive Untersuchungen, welche in die oben beschriebenen Metaanalysen noch nicht eingegangen waren, deuten an, dass die Behandlung mit ARB's für die Prävention von bestimmten Endorganschäden möglicherweise über die blutdrucksenkende Wirkung hinausgehende Bedeutung hat (21). So wurde in der SCOPE- und LIFE-Studie bei gleicher (LIFE) oder annähernd gleicher (SCOPE) Blutdrucksenkung in den sartan-behandelten Gruppen eine Senkung der Schlaganfallmorbidity gezeigt (22, 23). Die dazugehörigen Mechanismen sind noch unklar. In diesem Zusammenhang könnte der Inzidenz von Vorhofflimmern eine besondere Bedeutung zukommen (24). Denn für das Auftreten von Vorhofflimmern sind Alter, Diabetes mellitus, Hypertonie, Herzinsuffizienz und Klappenerkrankungen unabhängige Risikofaktoren. Vorhofflimmern und dessen Folgekomplikationen (Schlaganfall, kardiovaskuläre Morbidity und Mortalität) können durch eine Bekämpfung der arteriellen Hypertonie, die häufigste nicht valvulär bedingte Ursache für die Entwicklung von Vorhofflimmern, bekämpft werden. Über die Blutdrucksenkung hinaus haben vor allem Substanzen mit Einfluss auf das autonome Nervensystem und das RAS, wie für Irbesartan und Valsartan gezeigt (24, 25), positive Effekte auf das Remodeling der atrialen Myozyten, das Auftreten von Vorhofflimmern und das damit verbundene Schlaganfallrisiko. In Studien bei Patienten mit diabetischer Nephropathie bei Typ 2 Diabetikern wurde gezeigt, dass bei gleicher Blutdrucksenkung die Proteinurie und der Verlust der Nierenfunktion durch die Gabe eines ARB positiv beeinflusst werden konnte (26-28). Die Blockade des RAS ist dabei blutdruckunabhängig nephroprotektiv (29). So wurde im PRIME (Program for Irbesartan Mortality Evaluation) Studienprogramm die Effekte von Irbesartan auf die Progression der diabetischen Nephropathie bei hypertensiven Typ 2 Diabetikern untersucht (30, 31). Im Frühstadium der

Erkrankung zeigten Patienten im Vergleich zu einer Standardtherapie plus Placebo ein um 70% reduziertes Risiko eine manifeste Proteinurie zu entwickeln. Im Spätstadium konnte die Progression (Verdopplung von Serumkreatinin, terminale Niereninsuffizienz, Tod) sogar bei wiederum gleicher Blutdrucksenkung gegenüber Amlodipin um 23% und gg. Standardtherapie plus Placebo um 20% gesenkt werden. Ein wichtiger Mechanismus der Nephroprotektion ist dabei die Senkung des glomerulären Drucks und die Protektion der strukturellen Integrität der Ultrafiltrationsbarriere mit der Folge einer reduzierten Proteinurie (32). Die Aktivierung des lokalen RAS im Tubulus durch die Proteinurie hat proinflammatorische und profibrotische Effekte, die die Progression von Nierenerkrankungen beschleunigen und strukturell zur Ausbildung einer interstitiellen Fibrose und tubulärer Atrophie führen. Das Vorliegen einer Mikroalbuminurie ist aber nicht für Diabetiker pathognomonisch. Sie ist oft auch bei nicht-diabetischen Patienten mit und ohne arterieller Hypertonie nachzuweisen und korreliert dabei eng mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (33). Bei Patienten mit Mikroalbuminurie ist das Risiko einer KHK um 30 bis 40% erhöht, und die Risiken für linksventrikuläre Hypertrophie, Schlaganfall und pAVK sind um 40 bis 70% erhöht (4).

In wieweit mittels eines ARB das Vorkommen einer Mikroalbuminurie unter einer Blutdruckregulation in der täglichen Praxis beeinflusst werden kann, ist bisher noch nicht in einem großem Kollektiv beobachtet worden.

Die vorliegende Studie untersucht in diesem Zusammenhang die Bedeutung von Irbesartan. Irbesartan und Irbesartan/HCTZ sind in Deutschland zur Behandlung essentieller Hypertonie zugelassen. Irbesartan ist außerdem zur Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung zugelassen. Das Monopräparat Irbesartan enthält Irbesartan (75/150/300mg), einen

potenten, selektiven Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten (ARB). Irbesartan/HCTZ enthält zusätzlich zu Irbesartan das Diuretikum Hydrochlorothiazid (12,5mg) und ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Pathophysiologische Aspekte der Hypertonie

Die Pathogenese der essenziellen Hypertonie ist definitionsgemäß unbekannt. Bei etwa 90% aller Hypertoniker findet sich kein eindeutiger Hinweis auf eine organische Ursache des erhöhten Blutdrucks. Es bestehen sowohl endogene polygenetische Faktoren als auch exogene Faktoren, die von verschiedenen Umwelteinflüssen und dem individuellen Lebensstil abhängen. Bei sekundären Hypertonieformen besteht immer ein Grundleiden, das zum Hochdruck führt. Eine sekundäre Hypertonie besteht bei weniger als 10% der Hochdruckerkrankten und ist dabei häufig mit einer renalen Grundkrankheit assoziiert. Wegen der möglichen Behandlung der Grundkrankheit muss eine sekundäre Hypertonie immer zunächst ausgeschlossen werden.

Genetische Determinanten

Bekannte genetisch determinierte Mechanismen sind z.B. das Renin-Angiotensin-System, die Natrium-Reabsorption der Niere, Salzsensitivität und das vegetative Nervensystem. Aus der Kombination verschiedener genetischer Determinanten entstehen unter dem Einfluss exogener Faktoren wie z.B. Adipositas oder psychischer Stress heterogene erhöhte Blutdruckprofile. Das Zusammenspiel polygener Veranlagungen mit Umweltfaktoren prägt den Phänotyp der essentiellen Hypertonie. Diese genetische Heterogenität erklärt auch die unterschiedliche Ansprechbarkeit der Patienten auf nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapiemaßnahmen. Insbesondere die Tatsache, dass alle Medikamente jeweils nur in 50-70% der Fälle eine

individuelle Wirkung zeigen und darüber hinaus nicht wirksam sind, erklärt sich auch aus der Heterogenität der essentiellen Therapie.

Hämodynamische und neuroendokrine Steuermechanismen

Der Blutdruck ist aus physiologischer Sicht das Produkt aus Herzzeitvolumen und peripherem Widerstand. Die Regulation des peripheren Blutdrucks ist hierarchisch aufgebaut und dient der Aufrechterhaltung der erforderlichen Organdurchblutung. Zusammengefasst spielen dabei drei Einflussgrößen eine entscheidende Rolle: 1. die Autoregulation (transmuraler Druck und myogene Antwort erhalten einen Grundtonus der Widerstandsgefäße), 2. Lokale Steuermechanismen (metabolische Anforderungen und Stoffwechselprodukte beeinflussen die lokale Durchblutung (z.B. postischämische Dilatation) oder Regulation via vasoaktiver Substanzen (z.B. Stickstoff (NO)) und 3. neuroendokrine Regulationssysteme zu denen das Renin-Angiotensin System (RAS), Vasopressin, das Endothelin-System und das sympathische Nervensystem zählen. Diese Systeme sind sehr komplex und greifen in alle Regulationsebenen des Blutdrucks ein. Sie gewährleisten eine zentrale Steuerung des Kreislaufs, die die Bedürfnisse des Gesamtorganismus berücksichtigt, indem sie vielfältige Einflüsse untereinander abgleichen. Dies geschieht in Netzwerken mit Regulations- und Gegenregulationsmechanismen zur Kreislaufstabilisierung. Sie kontrollieren den Blutdruck funktionell und strukturell und sind für eine Anpassung der Blutdruckregulation mit verantwortlich. Sie wirken gemeinsam bei der Blutdruckerhöhung. Auch metabolische Anpassungen werden initiiert und kontrolliert. Mittels Alpha- und Betarezeptorblockern sowie Hemmstoffen des RAS i.e. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorantagonisten (Sartane) kann man therapeutisch in die neurohumorale Regulation eingreifen. Im Folgenden soll auf die Bedeutung des RAS in diesem Zusammenhang besonders eingegangen werden.

Das Renin-Angiotensin-System und seine Hemmstoffe: Das RAS dient vor allem der Blutdruck-, Flüssigkeits- und Elektrolytregulation im Organismus. Mit Hilfe von Renin sowie Angiotensin-Konvertierungsenzym (ACE) entsteht über die Angiotensinkaskade das Effektorhormon Angiotensin II (Ang II). Das endokrin zirkulierende RAS ist für die *funktionelle* Steuerung des Blutdrucks mitverantwortlich. So induziert Ang II nach Stimulation des Angiotensin 1 (AT1)-Rezeptors z. B. eine potente Widerstandserhöhung an den Arteriolen, eine positive Inotropie am Herzen, eine vermehrte Aldosteronfreisetzung, eine Steigerung der glomerulären Filtration der Nieren, eine Aktivierung der Gerinnungskaskade und Stimulation des sympathischen Nervensystems (34). Ein lokales gewebeständiges RAS ist weiterhin für viele *strukturelle* Veränderungen im kardiovaskulären System verantwortlich (35, 36). Diese beinhalten zum Teil unerwünschte Wachstums- und Organumbauprozesse (Remodeling) inklusive der Induktion einer Organfibrose, einer linksventrikulären Hypertrophie des Herzens (LVH, und Media-Hypertrophie der Gefäße) und/oder auch die Triggerung der Arrhythmogenese (inkl. Vorhofflimmern). Die beteiligten zellulären Mechanismen beinhalten u.a. auch eine Stimulation der Apoptose und die Aktivierung von Entzündungskaskaden. Die Tatsache, dass das RAS durch zytokinartige Eigenschaften an der Entstehung und Progression der Arteriosklerose beteiligt ist, macht das RAS zu einem wichtigen therapeutischen Ziel besonders bei Hypertonikern mit arteriosklerotischen Begleiterkrankungen (37). Durch ACE-Hemmer und ARB kann in das RAS inhibitorisch bzw. therapeutisch eingegriffen werden (34, 38).

ACE-Hemmer: Der antihypertensive Wirkmechanismus von ACE-Hemmern beruht auf den komplexen Effekten einer verminderten Bildung von Ang II und Aldosteron sowie einer Hemmung des Abbaus von Bradykinin (39). Es gilt als gesichert, dass Bradykinin sowie Prostaglandin E2 und Prostazyklin in

erweiterter Wirkungskaskade an der Vasodilatation beteiligt sind (40). Die antihypertensive Wirkung der ACE-Hemmer kann nicht nur durch die Abnahme der Ang II-vermittelten Vasokonstriktion allein erklärt werden. Es kommt auch zur Beeinflussung der Natrium und Volumenretention an der Niere und zu einer Hemmung der präsynaptischen Stimulation der Noradrenalinfreisetzung. Die Verminderung von Ang II durch ACE-Hemmer hat zwar durch ein fehlendes *negativ feedback* eine Erhöhung des Renins zur Folge, doch führt die Abnahme des Ang II- Wachstumsreizes an Herz- und Bindegewebe und glatten Muskelzellen zu einer Abnahme des Remodelings an Herz, Niere, ZNS und Gefäßen. Das Wirkspektrum geht somit über die eigentliche Blutdrucksenkung hinaus und beinhaltet auch einen positiven Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. ACE-Hemmer können das Neuauftreten eines Typ 2 Diabetes mellitus verzögern bzw. verringern. Auch die diabetische Nephropathie mit einer initialen Mikroalbuminurie und die Entwicklung einer Proteinurie anderer renaler Genese wird verringert.

Angiotensinrezeptorantagonisten: Während ACE-Hemmer die Bildung von Ang II inhibieren, blockieren ARBs die Wirkung des Peptidhormons speziell am AT1 Rezeptor (41) Ang II wirkt über eine Stimulation seiner AT1- und AT2 Rezeptoren (42). Wie tierexperimentell gezeigt werden konnte, werden meist gegensätzliche Effekte von den beiden Rezeptoren ausgelöst. So führt eine Stimulation des AT1 Rezeptors zur Vasokonstriktion, Zellwachstum und Zellproliferation, was meist mit der Bildung oder Stimulation von Sauerstoffradikalen, Aldosteron, Endothelin, Katecholaminen, Gerinnungsaktivatoren, Adhäsionsmolekülen und Zytokinen verbunden ist. Eine Stimulation des AT2 Rezeptors führt eher zur Vasodilatation, Hemmung des Zellwachstums, Zelldifferenzierung durch einen NO-getriggerten Mechanismus, aber möglicherweise auch zur Apoptose (42). Sie besitzen im Gegensatz zu den ACE-Hemmern das Potential die AT1-Rezeptor-vermittelte

Ang II Wirkung selektiver am Zielorgan zu blockieren. Damit kann Ang II seine Wirkung nicht mehr entfalten, unabhängig davon wie und wo es gebildet wird. Da der sogenannte *Short Loop Feedback* der AT1-Rezeptor-vermittelten Hemmung der Reninausschüttung ebenfalls blockiert ist, kommt es unter der AT1 Blockade immer zu einem Anstieg der zirkulierenden Ang II-Spiegel. Dadurch wird der AT2 Rezeptor vermehrt stimuliert. Über seine protektiven Wirkungen wie Vasodilatation, NO-Bildung, Antiproliferation und Regeneration auf Organebene können potentiell Zusatzeffekte erreicht werden. Da Ang II nicht nur durch ACE im Organismus gebildet werden kann und andere Ang II – bildende Enzyme wie z. B. die Chymase nicht durch ACE-Hemmer beeinflusst werden können, ergibt sich zumindest theoretisch ein Vorteil für den Wirkmechanismus für die ARBs. Tatsächlich werden unter ARBs auch weniger Nebenwirkungen als unter ACE-Hemmern beobachtet.

ARB haben aber auch unabhängige sog. pleiotrope Wirkungen auf das RAS, die antiarteriosklerotisch wirken können. Sie beinhalten Schutzmechanismen inklusive agonistische PPAR-(*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) - γ Effekte mit denen z.B. positiv in das Lipidprofil eingegriffen werden könnte (43). Neueste Studien zeigen, dass ARB, wie Olmesartan und Irbesartan, endotheliale Progenitorzellen bei diabetischen Patienten sowohl qualitativ als auch quantitativ verbessern können, was einer zusätzlichen regenerativen Komponente entsprechen könnte (44).

2. ZIEL DER STUDIE

Im Rahmen der vorliegenden Beobachtungsstudie sollte(n)

1. Kenntnisse zum Verlauf der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Hypertonie und kardiovaskulären Begleiterkrankungen unter Therapie mit Irbesartan mit und ohne Kombination mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid (HCTZ) in der ärztlichen Praxis gewonnen werden.
2. Die Inzidenz von Vorhofflimmern während des Beobachtungszeitraums in diesem Hochrisikopatientengut unter diesem Therapieregime erfasst werden
3. der Einfluss von Irbesartan(/HCTZ) auf die metabolische Stoffwechselsituation in diesem Hochrisikopatientengut erfasst werden und
4. die Verträglichkeit und Nebenwirkungsrate von Irbesartan(/HCTZ) in diesem Hochrisikopatientengut erfasst werden

3. METHODEN

Beobachtungsplan

Diese Beobachtungsstudie sollte, beginnend im Januar 2003, multizentrisch bei 720 niedergelassenen Ärzten der Fachrichtungen Innere Medizin, Allgemeinmedizin und Diabetologie in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt werden, wobei jeweils 20 Patienten pro Arzt vorgesehen waren. Die Dokumentation der Patientendaten erfolgte via Internet und wurde von der Firma Kendle GmbH, München, zentral erfasst. Die Patienten sollten über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet werden. Nach der Basisvisite waren zwei weitere Kontrollvisiten nach ca. 3 und ca. 6 Monaten vorgesehen.

Bei der *Basisvisite*, die nicht vor dem 1. Oktober 2002 durchgeführt worden sein sollte, wurden demographische (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) und anamnestische (Diagnose Hypertonie, Begleiterkrankungen wie KHK, Diabetes mellitus Typ 2, TIA/Schlaganfall und pAVK) Daten erhoben. Zusätzlich wurden weitere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierung), aktuelle Begleitmedikationen und die aktuelle antihypertensive Therapie mit Irbesartan oder Irbesartan/HCTZ dokumentiert. Lipidparameter wurden festgehalten, wenn sie routinemäßig erhoben worden waren. Außerdem wurden Blutdruck und HbA_{1c} (nur Diabetiker) gemessen sowie semiquantitativ eine Mikroalbuminurie bestimmt. Zur Bestimmung der Mikroalbuminurie wurden kommerziell erwerbliche Harnteststreifen (Microalbustix[®]) benutzt.

Bei der *1. Kontrollvisite* (ca. 3 Monate nach der Basisvisite) wurden erneut Blutdruck, HbA_{1c} (nur Diabetiker) und das Vorliegen einer Mikroalbuminurie bestimmt und nach Vorhofflimmern gefragt. Aktuelle Begleitmedikationen wurden festgehalten. Außerdem wurde dokumentiert, ob und wie sich die antihypertensive Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Therapie geändert hatte.

Bei der 2. *Kontrollvisite* (ca. 6 Monate nach der Basisvisite) wurden erneut Gewicht, Blutdruck, HbA_{1c} (nur Diabetiker), Mikroalbuminurie, Begleitmedikationen und Lipidparameter (falls routinemäßig erhoben) dokumentiert und nach Vorhofflimmern gefragt. Es wurde nachgefragt, ob und wie sich die antihypertensive Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Therapie gegenüber der 1. Kontrollvisite geändert hatte und ob die Behandlung mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ nach Beendigung der Beobachtung fortgesetzt wurde. Im Beobachtungsplan wurde ausdrücklich auf zwei Faktoren hingewiesen, die die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen könnten: Die Nichteinhaltung der Untersuchungsabstände von jeweils ca. 3 Monaten und die Möglichkeit falschpositiver Mikroalbuminuriemessungen, z.B. aufgrund von Schwangerschaft oder Harnwegsinfekten.

Bei der 1. und 2. Kontrollvisite sollte das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) seit der jeweils vorhergehenden Visite auf einer gesonderten Dokumentationswebseite beschrieben werden (siehe Beobachtungsplan im Anhang I). Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren alle im Rahmen der Beobachtungsstudie auftretenden Befindlichkeitsstörungen, subjektiven und objektiven Krankheitssymptome (einschließlich Laborwertveränderungen oder ein Ausbleiben der erwarteten pharmakologischen Wirkung), Krankheiten und Unfälle, bei denen ein möglicher ursächlicher Zusammenhang mit der Gabe von Irbesartan/Irbesartan/HCTZ nicht ausgeschlossen werden konnte, definiert. Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung war schwerwiegend (sUAW), wenn es den Tod zur Folge hatte, lebensbedrohlich war, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machte, zum bleibenden Schaden bzw. zur signifikanten Behinderung führte, ein bösartiger Tumor war, zu angeborener Missbildung, Geburtsfehlern, Medikamentenabhängigkeit oder Missbrauch führte, eine Überdosierung war und ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellte, welches zwar nicht

sofort tödlich oder lebensbedrohlich war und nicht einer sofortigen stationären Behandlung bedurfte, aber aus einer kritisch medizinisch/wissenschaftlichen Sicht den Patienten beeinträchtigte bzw. einer Intervention bedurfte, um einen der genannten Punkte abzuwenden. Berichte über die Anwendung während der Schwangerschaft wurden unabhängig vom Ausmaß eventueller Folgeschäden wie sUAW gemeldet.

Juristische Grundlagen

Die vorliegende Beobachtungsstudie wurde bei der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemäß § 67 Abs. 6 Arzneimittelgesetz (AMG) angezeigt.

Daten Management

Die Ärzte wurden von Mitarbeitern der FA Bristol-Meyer-Squibb rekrutiert und in die Studie eingewiesen. Die Patientendaten wurden von den Ärzten im Internet eingegeben und in einer Lotus Notes Datenbank gespeichert. Die Lotus Notes Daten wurden auf das relationale Datenbanksystem Microsoft® Access 97 übertragen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SAS, Release 8.02 über die Firma Kendle GmbH, München.

Die Qualität des Datenmaterials wurde bereits online durch die folgenden Plausibilitätschecks überprüft.

- Datum der Basisvisite (nach /vor dem 1. Oktober 2002)
- Grunderkrankungen „Hypertonie“ und mindestens eine der folgenden Begleiterkrankungen: „KHK“, „Diabetes mellitus Typ 2“, „TIA/Schlaganfall“, „pAVK“
- Aktuelle antihypertensive Therapie mit Irbesartan oder Irb./HCTZ™?

- Übereinstimmung der dokumentierten Lipidwerte mit der angekreuzten Einheit (mmol/l oder mg/dl)
- Bereichsüberprüfung der dokumentierten Laborwerte:
 Gesamt-Cholesterin: 120 – 400 mg/dl (3,1 – 10,3 mmol/l)
 LDL-Cholesterin: 50 – 250 mg/dl (1,3 - 6,4 mmol/l)
 HDL-Cholesterin: 10 – 100 mg/dl (0,2 - 2,5 mmol/l)
 Triglyzeride: 50 – 500 mg/dl (0,5 – 5,6 mmol/l)
 HbA_{1c}: 3 – 20 %
- Systolischer Blutdruck > diastolischer Blutdruck
- Wertebereich Blutdruck:
 systolisch: 60 – 270 mmHg
 diastolisch: 30 – 150 mmHg
- Reihenfolge und Abstand der dokumentierten Datumsangaben bei den drei Untersuchungen
- Wurde der „Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ ausgefüllt, wenn das Auftreten einer UAW bejaht wurde?
- Wurden im „Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ die vorab definierten Angaben zum Ereignis und zum Verdachtspräparat komplett gemacht?

Bei unlogischen oder fehlenden Daten wurde der behandelnde Arzt per E-Mail gebeten die Information im Internet zu korrigieren bzw. einzugeben. Weiterhin fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Sie wurden auf „keine Angabe“ gesetzt. Unvollständige oder falsche Datumsangaben wurden wie folgt behandelt: Bei fehlender Datumsangabe wurde der 01. des jeweiligen Monats eingesetzt. Fehlende Monatsangaben wurden durch „Juli“ ersetzt. Datumsangaben bei den Kontrollvisiten, die vor denen der vorhergegangenen Visiten lagen, wurden auf „keine Angabe“ gesetzt. Die Lipidmesswerte wurden, wenn sie in mmol/l angegeben worden waren, vor der Auswertung in mg/dl umgerechnet.

Die Umrechnung erfolgte für Gesamt-, HDL- und LDL- Cholesterin jeweils nach der Formel „mg/dl x 0,02586 = mmol/l“ und für Triglyzeride nach „mg/dl x 0,01129 = mmol/l“. Die Dokumentation von Patientendaten sollte zum Ende des 3. Quartals abgeschlossen sein. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (auch Verdachtsfälle) wurden vom Arzt in einem separaten Erfassungsbogen im Internet eingegeben (siehe Anlage I). Sie wurden nach MedDRA 5.1 kodiert und in die Kategorien „bekannt“ und „unbekannt“ (laut Fachinformation) unterschieden. Für unerwünschte Ereignisse (UE) wurde der Kausalzusammenhang zur Medikation vom Arzt evaluiert. Mögliche Einschätzungen waren: sicher, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich und kein Zusammenhang. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nach ihrer Dokumentation (und Speicherung im Internet) gemeldet. Eine Meldung erfolgte, wenn bei der Intensität des Ereignisses Todesfolge, lebensbedrohend, (verlängerte) Hospitalisierung, Intervention um die vorne genannten Punkte abzuwenden, bleibende Behinderung, bösartiger Tumor, medizinisch bedeutsame Überdosierung, Medikamentenabhängigkeit, angeborene Missbildung, Geburtsfehler oder Schwangerschaft eingegeben worden waren.

Statistische Auswertung

Die Auswertung dieser Beobachtungsstudie erfolgte mit Methoden der deskriptiven Statistik. Alle erhobenen stetigen Parameter wurden durch Mittelwertanalysen ausgewertet (arithmetisches Mittel, Standardabweichung (SD), 1%-, 25%-, 50%- (Median), 75%- und 99%-Quantile). Diskrete Parameter wurden mittels Häufigkeitsauszählungen (Anzahl, Prozent) ausgewertet. Außerdem wurde jeweils die Zahl der Patienten mit fehlenden Daten angegeben. Daten von Patienten wurden, obwohl sie laut der 1. und 2. Kontrollvisitenbögen ausgeschieden sein sollten oder die Kontrolle nicht durchgeführt haben sollten, ebenfalls in die Auswertung aufgenommen, sofern

dennoch Daten vorhanden waren (intention-to-treat). Bei der Planung der Patientenzahlen wurde davon ausgegangen, dass es mit einer Anzahl von 12.000 auswertbaren Patienten möglich ist, die untersuchten relativen Häufigkeiten von Normalalbuminurie, Mikroalbuminurie bzw. Proteinurie mit 99%iger Sicherheit mit einer Genauigkeit von $\pm 1,2\%$ bzw. mit 95%iger Sicherheit mit einer Genauigkeit von $\pm 0,9\%$ zu schätzen.

4. ERGEBNISSE

Patientenzahlen

Die Beobachtungsstudie mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ erfolgte zwischen Januar 2003 und Dezember 2003 in der Bundesrepublik Deutschland. Initial wurden 800 Ärzte einbezogen, von denen 727 Ärzte von insgesamt 14502 Patienten Daten dokumentierten (Tabelle 2). Pro Zentrum wurden zwischen 1 und 31 Patienten erfasst. Patientendaten, die bis zum 31.12.2003 eingegangen waren, wurden für die Auswertung berücksichtigt. Die Basisvisite erfolgte bei 134 Patienten (0,9%) nach dem 30. September 2003. Die Daten dieser Patienten und von 84 Patienten (0,6%), für die kein Datum der Basisvisite bekannt war, wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Von allen erfassten Patienten erfüllten zum Zeitpunkt der Basisvisite 13547 (93,4%) die weiteren Dokumentationskriterien, Therapie mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ, Hypertonie und mindestens eine kardiovaskuläre Begleiterkrankung. Im weiteren Verlauf der Beobachtungsstudie reduzierte sich die Zahl der auswertbaren Patienten auf 12273 bei der 1. Kontrollvisite und auf 11220 bei der 2. Kontrollvisite.

Tabelle 2: Zahl der ausgewerteten Patienten

Zeitpunkt	Patienten	
	N	%
Basisvisite	13547	100,0
1. Kontrolle	12273	90,6
2. Kontrolle	11220	82,8

Diese Patienten stellten das Gesamtkollektiv für die Auswertung aller Parameter für die jeweiligen Visiten dar. Daten von Patienten wurden, obwohl

sie laut der 1. Kontrollvisite und 2. Kontrollvisite ausgeschieden sein sollten (2,1% bzw. 3,5%) oder die die Kontrolle nicht durchgeführt haben sollten (2,0% bzw. 3,4%), wurden ebenfalls in die Auswertung aufgenommen sofern Daten vorhanden waren.

Beschreibung der Patienten

Demographie

Der Anteil von Frauen und Männern, die an dieser Beobachtungsstudie teilnahmen, war vergleichbar (Frauen: 6998/13547, 51,7%; Männer: 6535/13547, 48,2%). Für 14 Patienten (0,1%) lagen keine Angaben zum Geschlecht vor. Das mittlere Alter betrug 63,6 Jahre, das mittlere Gewicht 81,6 kg und die durchschnittliche Größe betrug 169,9 cm (Tabelle 3).

Tabelle 3: Demographische Angaben

(Gesamtkollektiv, N = 13547)

	Mittelwert ± SD	
Alter [Jahre]	63,6 ± 10,7	
Größe [cm]	169,9 ± 8,7	
Gewicht [kg]	81,6 ± 14,3	
Geschlecht	n	%
Männlich	6535	48,2
Weiblich	6998	51,7

SD = Standardabweichung

Bei der 2. Kontrollvisite wurde das Gewicht erneut bestimmt. Keine wesentlichen Änderungen konnten für das Durchschnittsgewicht gegenüber der Basisvisite festgestellt werden (81,0 ± 13,9 kg)

Anamnese

Patienten mit Hypertonie und kardiovaskulären Begleiterkrankungen sollten an dieser Beobachtungsstudie teilnehmen. Durchschnittlich litten die Patienten seit 7,1 Jahren (Median 5,6) an Hypertonie, seit 5,9 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 (Median 4,1), seit 5,0 Jahren (Median 3,7) und an einer KHK, seit 3,3 Jahren an einer cerebrovaskulären Erkrankung (TIA/Schlaganfall (Median 2,4)) und seit 3,5 Jahren (Median 2,6) an pAVK. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, KHK, TIA/Schlaganfall oder pAVK sind in der nächsten Tabelle dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Begleiterkrankungen* zur Zeit der Basisvisite (Patienten mit Angaben, N = 13547)

Begleiterkrankung	N	%
Koronare Herzkrankheit	6864	50,7
Diabetes mellitus Typ 2	7217	53,3
TIA/Schlaganfall	2054	15,2
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1994	14,7
Total	13547	100,0

* Mehrere Angaben pro Patient waren möglich

Die meisten Patienten litten neben Hypertonie an einer koronaren Herzkrankheit (6864, 50,7%) und/oder an Diabetes mellitus Typ 2 (7217, 53,3%). Weitere kardiovaskulären Begleiterkrankungen wurden bei der Basisvisite für weniger als ein Viertel aller Patienten (3139/13547 Patienten, 23,2%) dokumentiert (Tabelle 5). Die häufigste weitere kardiovaskuläre Begleiterkrankung zum Zeitpunkt der Basisvisite war Herzinsuffizienz (55,2%). Etwa ein Fünftel der Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen hatten Vorhofflimmern.

Tabelle 5: Weitere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen* zur Zeit der Basisvisite (Patienten mit Angaben, N = 3139)

Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen	N	%
Herzinsuffizienz	1734	55,2
Vorhofflimmern	702	22,4
Myokardinfarkt	830	26,4
Koronare Revaskularisierung	856	27,3
Total	3139	100,0

*Mehrere Angaben pro Patient waren möglich

Begleitmedikation

Die aktuelle Begleitmedikation der Patienten wurde bei allen Visiten dokumentiert.

Die folgende Tabelle 6 zeigt die dokumentierten Begleitmedikationen im Verlauf der Beobachtungsstudie. Thrombozytenfunktionshemmer, Betablocker, CSE-Hemmer oder orale Antidiabetika waren die häufigsten Begleitmedikamente während der 6-monatigen Beobachtungszeit

Tabelle 6: Begleitmedikation während der Beobachtungsstudie*

Begleitmedikation	Basisvisite N = 13547		Kontrolle 1 N = 12273		Kontrolle 2 N = 11220	
	N	%	n	%	N	%
Calciumantagonist	3242	23,9	2594	21,1	2403	21,4
ACE-Hemmer	1204	8,9	870	7,1	818	7,3
Diuretika	2695	19,9	2068	16,8	1932	17,2
Betablocker	5076	37,5	3914	31,9	3661	32,6
Alphablocker	396	2,9	330	2,7	307	2,7
Zentrale Antisymphotonika	373	2,8	300	2,4	277	2,5
Antiarrhythmika	432	3,2	334	2,7	283	2,5
Thrombozytenfunktionshemmer	6692	49,4	5097	41,5	4688	41,8
CSE-Hemmer	4212	31,1	3425	27,9	3392	30,2
Fibrate	487	3,6	388	3,2	356	3,2
Orale Antidiabetika	4323	31,9	3358	27,4	3137	28,0
Insulin	1609	11,9	1255	10,2	1197	10,7
Orale Antikoagulantien	802	5,9	639	5,2	600	5,3
Keine Angabe	1264	9,3	2673	21,8	2484	22,1
Total	13547	100,0	12273	100,0	11220	100,0

* Mehrere Angaben pro Patient waren möglich

Therapieverlauf

Zwischen der Basisvisite und der 1. Kontrollvisite lagen im Durchschnitt 95,9 ($\pm 22,8$) Tage. Zur 1. Kontrolle erschienen 89,7% der Patienten 2 bis 4 Monate nach der Basisvisite. Von der Basisvisite bis zur 2. Kontrollvisite vergingen im Mittel 191,3 ($\pm 29,1$) Tage, und 81,5 % der Patienten erschienen 5 bis 7 Monate nach der Basisvisite zur 2. Kontrolle. Der empfohlene Zeitraum von 3 Monaten zwischen den jeweiligen Visiten wurde damit weitgehend beachtet.

Dauer und Art der Behandlung mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ

Vor der Basisvisite wurden Irbesartan und Irbesartan/HCTZ im Median 18 Tage von den Patienten genommen. Die Mittelwerte der Behandlungsdauer lagen mit 68 bzw. 55 Tagen deutlich höher. Diese Diskrepanz ergibt sich daraus, dass wenige Patienten bereits sehr lange (Irbesartan: 1140 Tage, Irbesartan/HCTZ: 884 Tage) mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ behandelt wurden. Insgesamt wurden 6337 Patienten (46,8%) auf Irbesartan und 7210 Patienten (53,2%) auf Irbesartan/HCTZ bei der Basisvisite eingestellt. Die verschiedenen Irbesartantherapien im Verlauf der 6-monatigen Beobachtungszeit sind in der folgenden Tabelle 7 beschrieben.

Tabelle 7: Art der Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Behandlung

Antihypertensive Therapie	Basisvisite		Kontrolle 1		Kontrolle 2	
	N	%	n	%	n	%
Irbesartan	6337	46,8	4712	38,4	4246	37,8
Irbesartan/HCTZ	7210	53,2	5957	48,5	5434	48,4
Keine Angaben	0	0,0	1604	13,1	1540	13,7
Total	13547	100,0	12273	100,0	11220	100,0

Berichtigt man die Prozentzahlen der Irbesartantherapien an den beiden Kontrollvisiten um die Patientenraten ohne Angaben, ergeben sich keine bedeutsamen Unterschiede zur Basisvisite bezüglich der Patientenzahlen, die mit Irbesartan oder Irbesartan/HCTZ behandelt wurden.

Dosierung

Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Dosierung zum Zeitpunkt der Basisvisite

Die meisten der Irbesartan Patienten wurden zum Zeitpunkt der Basisvisite mit einer Tagesdosis von 150 mg behandelt. Irbesartan/HCTZ Patienten erhielten am häufigsten eine Tagesdosis von 300 mg Irbesartan (Tabelle 8).

Tabelle 8: Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Tagesdosis bei Basisvisite

(Gesamtkollektiv, N = 13547)

Tagesdosis Irbesartan	n	%
<i>Irbesartan</i>		
75 mg	504	8,0
150 mg	3519	55,5
300 mg	1969	31,1
Keine Angabe	345	5,4
Total	6337	100,0
<i>Irbesartan/HCTZ</i>		
150 mg*	2824	39,2
300 mg*	3972	55,1
keine Angabe	414	5,7
Total	7210	100,0

* plus 12,5 mg Hydrochlorothiazid

Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Dosisänderung

Bei der 1. Kontrollvisite dokumentierten die Ärzte für 1036 von 12273 Patienten (8,4%) eine Änderung der antihypertensive Therapie im Vergleich zur Basisvisite. Zwischen den beiden Kontrollvisite wurden Änderungen bei 895 von 11220 Patienten (8,0%) dokumentiert. Bei ungefähr 12% der

Patienten wurden von den Ärzten bei den Kontrollvisiten keine Angaben zur Therapieänderung gemacht.

Tabelle 9: Art der Änderung der Tagesdosis*

(Patienten mit Dosisänderungen)

	Zwischen Basisvisite und Kontrolle 1			Zwischen Basisvisite und Kontrolle 2		
	n	n*	%	n	n*	%
Irbesartan						
<i>Dosiserhöhung</i>						
75 mg → 150 mg	80	46	57,5	56	22	39,3
75 mg → 300 mg	80	4	5,0	56	5	8,9
150 mg → 300 mg	413	177	42,9	358	105	29,3
<i>Dosiserniedrigung</i>						
150 mg → 75 mg	413	13	3,1	358	14	3,9
300 mg → 75 mg	157	1	0,6	126	1	0,8
300 mg → 150 mg	157	13	8,3	126	14	11,1
Irbesartan/HCTZ						
<i>Dosiserhöhung</i>						
150 mg → 300 mg	250	195	78,0	226	178	78,8
<i>Dosiserniedrigung</i>						
300 mg → 150 mg	104	15	14,4	108	17	15,7

Patienten, bei denen zwar angegeben worden war, dass bei Ihnen eine Dosisänderung stattgefunden hat, deren dokumentierte Dosis sich aber nicht geändert hat, sind nicht in dieser Tabelle aufgeführt. n = Patienten mit entsprechender Ausgangsdosis. n = Patienten mit entsprechender Dosisänderung

Eine Veränderung in der antihypertensiven Therapie bezog sich bei 31,3% und 23,8% der Patienten auf die Irbesartan-Therapie und bei 62,1% und 65,1% der Patienten auf die Irbesartan/HCTZ-Therapie bei den 1. und 2. Kontrollvisiten. Für die Mehrheit (>62%) der Patienten mit einer Änderung in der antihypertensiven Therapie wurden Angaben zur neuen Tagesdosis gemacht. Eine Erhöhung der Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Tagesdosis wurde häufiger beobachtet als eine Reduzierung der Dosis (Tabelle 9). Allerdings war die Zahl der Patienten mit Dosisänderung gering verglichen zur Gesamtzahl der Patienten.

Bei mit Irbesartan behandelten Patienten erfolgte die Änderungen der antihypertensiven Therapie durchschnittlich 63,8 ($\pm 26,4$) Tage nach der Basisvisite bzw. 51,2 ($\pm 27,3$) Tage nach der 1. Kontrollvisite. Bei mit Irbesartan/HCTZ behandelten Patienten wurde die antihypertensiven Therapie im Mittel 64,7 ($\pm 34,7$) Tage nach der Basisvisite und 42,3 ($\pm 28,8$) Tage nach der 1. Kontrollvisite umgestellt.

Therapiewechsel zwischen Irbesartan und Irbesartan/HCTZ

Zwischen der Basisvisite und der 1. Kontrollvisite wechselten 342 Patienten (5,9%) von Irbesartan auf Irbesartan/HCTZ, während nur 31 Patienten (0,5%) von Irbesartan/HCTZ auf Irbesartan umgestellt wurden. Zwischen der 1. Kontrollvisite und der 2. Kontrollvisite wechselten 326 Patienten (6,2%) von Irbesartan auf Irbesartan/HCTZ und 31 Patienten (0,5%) von Irbesartan/HCTZ auf Irbesartan. Ein Wechsel zwischen den Medikamenten Irbesartan und Irbesartan/HCTZ wurde somit selten im Laufe der Beobachtungsstudie dokumentiert. Eine Umstellung von Irbesartan auf Irbesartan/HCTZ wurde jedoch deutlich häufiger durchgeführt als eine Umstellung von Irbesartan/HCTZ auf Irbesartan.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Therapie mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ wurde anhand der Parameter Blutdruck, Inzidenz von aktuellem Vorhofflimmern und Mikroalbuminurie bewertet. Außerdem wurde nachgefragt, ob die Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Behandlung nach Ende der Beobachtungsstudie fortgeführt wurde. Um die Stoffwechselstabilität der Patienten über den Beobachtungszeitraum einschätzen zu können, wurden als weitere Parameter gegebenenfalls Lipide und HbA_{1c} erhoben.

Lipide

Die Parameter Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride sollten bei der Basisvisite und der 2. Kontrollvisite dokumentiert werden, soweit sie routinemäßig erhoben wurden.

Die dokumentierten Messwerte lagen überwiegend (99,0% bis 99,9%) innerhalb der im Beobachtungsplan genannten Plausibilitätsgrenzen. Dies lässt auf zuverlässige Daten schließen. Als Referenzbereiche für Blutfettparameter wurden für Gesamt-Cholesterin 120-200 mg/dl, für HDL-Cholesterin > 50 mg/dl, für LDL-Cholesterin < 150 mg/dl und für Triglyzeride 74 – 160 mg/dl angenommen.

Die durchschnittlichen LDL-Cholesterinkonzentrationen waren innerhalb des Referenzbereiches im oberen Bereich, während HDL-Cholesterin im unteren Bereich innerhalb des Referenzbereiches lag. Während der 6-monatigen Beobachtungszeit sanken die Durchschnittswerte für Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride leicht ab, während die mittlere HDL-Cholesterin Konzentration konstant blieb (Tabelle 10, Abbildung 1).

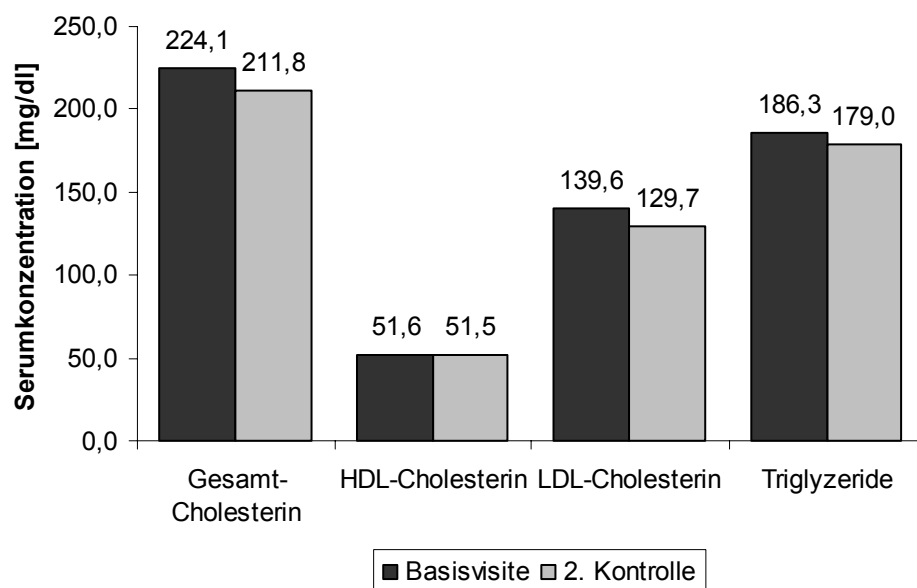
Tabelle 10: Lipidparameter (Gesamtkollektiv)

Serumkonzentration [mg/dl]	Basisvisite N = 13547		Kontrolle 2 N = 11220	
	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD
Gesamt-Cholesterin	11483	224,1 ± 42,5	6628	211,8 ± 35,8
HDL-Cholesterin	8947	51,6 ± 14,1	5120	51,5 ± 12,5
LDL-Cholesterin	8710	139,6 ± 35,7	5091	129,7 ± 31,3
Triglyzeride	10574	186,3 ± 104,3	6009	179,0 ± 75,5

SD = Standardabweichung

Bei der Basisvisite wurden für Gesamt-Cholesterin und Triglyzeride erhöhte durchschnittliche Werte außerhalb des Referenzbereichs dokumentiert.

Abbildung 1: Lipidparameter (Gesamtkollektiv)



Keine nennenswerten Unterschiede zur Gesamtanalyse wurden bei einer

Auswertung gefunden, in die nur Daten von Patienten mit Lipidwerten an allen Visiten eingingen. Patienten mit einer LDL-Cholesterin Konzentrationen über 130 mg/dl wurden als Risikopatienten bewertet. Bei der Basisvisite hatten 58.2% der Patienten LDL-Cholesterin Werte > 130 mg/dl. Dabei hatten 26,6% LDL-Cholesterin Werte über 160 mg/dl. Die Anzahl dieser Risikopatienten verringerte sich bei der 2. Kontrollvisite auf 47,2% bzw. auf 15,4% der Patienten (Tabelle 11).

Tabelle 11: LDL-Cholesterin (Patienten mit Daten)

Serumkonzentration [mg/dl]	Basisvisite N = 8710		Kontrolle 2 N = 5091	
	n	%	n	%
≤ 100	1100	12,6	846	16,6
> 100 - ≤ 130	2534	29,1	1837	36,1
> 130 - ≤ 160	2759	31,7	1626	31,9
> 160	2317	26,6	782	15,4

Blutdruck

Eine Blutdruckmessung (Systole und Diastole) wurde bei jeder Visite durchge-

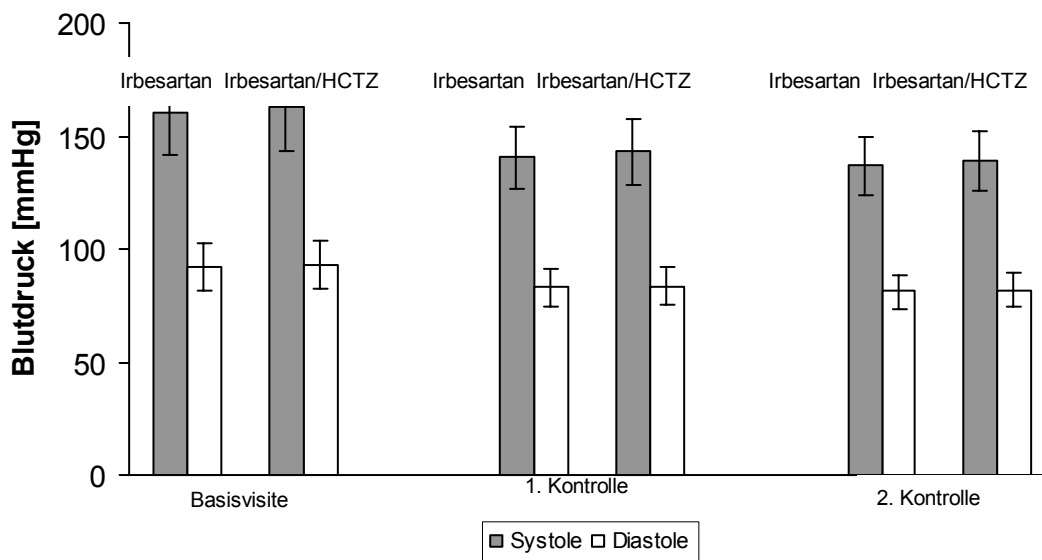
Tabelle 12: Blutdruck

[mmHg]	Basisvisite N = 13397		Kontrolle 1 N = 11922		Kontrolle 2 N = 10628	
	N	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD
Systole	13397	161,5 ± 19,1	11922	142,1 ± 14,3	10628	138,1 ± 12,9
Diastole	13396*	92,3 ± 10,7	11921*	83,3 ± 8,3	10625**	81,5 ± 7,7
Patienten unter Irbesartan						
Systole	6283	160,1 ± 18,6	4703	140,6 ± 13,8	4229	136,8 ± 12,5
Diastole	6282*	91,9 ± 10,6	4702*	82,9 ± 8,2	4228*	81,1 ± 7,7
Patienten unter Irbesartan/HCTZ						
Systole	7114	162,7 ± 19,5	5940	143,2 ± 14,6	5407	139,0 ± 12,9
Diastole	7114	92,8 ± 10,8	5940	83,6 ± 8,5	5406*	81,7 ± 7,7

* Für 1 Patient fehlten Daten zur Diastole; ** Für 3 Patienten fehlten Daten zur Diastole; SD = Standardabweichung

führt. Bei der Basisvisite war der mittlere Blutdruck bei den Patienten deutlich über dem Normalbereich (Tabelle 12). Er verringerte sich jedoch in der 6-monatigen Beobachtungszeit auf Werte nahe des Normalbereichs (siehe Tabelle 13). Der Normalbereich war in dieser Studie definiert als Systole \leq 130 mmHg und Diastole \leq 80 mmHg. Vergleichbare Werte wurden bei Irbesartan und Irbesartan/HCTZ Patienten dokumentiert. Für Irbesartan Patienten lagen die durchschnittlichen Blutdruckwerte jedoch tendenziell unter denen der Irbesartan/HCTZ Patienten in dieser Beobachtungsstudie (siehe Tabelle 12, Abbildung 2). Vergleichbare durchschnittliche Blutdruckwerte wurden für Patienten gefunden, für die an allen Visiten Blutdruckwerte dokumentiert waren.

Abbildung 2: Blutdruck



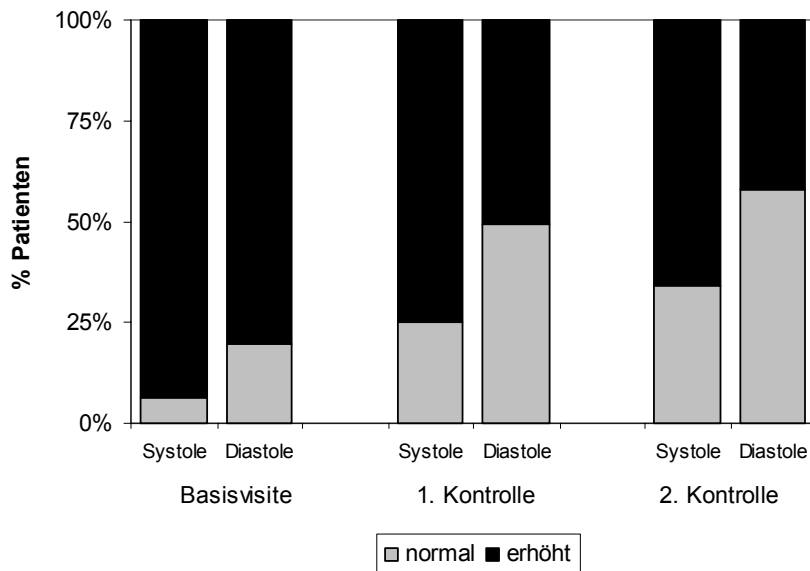
Patienten mit Blutdruckwerten innerhalb und außerhalb des Normalbereiches 130/80 mmHg sind in der folgenden Tabelle 13 und Abbildung 3 dargestellt. Die Mehrzahl der Patienten hatte einen erhöhten systolischen Blutdruck sowohl an der Basisvisite als auch an beiden Kontrollvisiten. Der Prozentsatz an Patienten mit erhöhten systolischen Blutdruckwerten reduzierte sich jedoch während der Beobachtungsstudie von 93,8% auf 66,0%. Für den diastolischen Blutdruck halbierte sich die Prozentzahl der Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten von der Basisvisite zur 2. Kontrollvisite von 80,2 auf 42,0%. Patienten mit Blutdruckwerten innerhalb und außerhalb des Zielbereichs 140/90 mmHg sind in der folgenden Tabelle 14 und Abbildung 4 dargestellt. Der systolische Blutdruck lag bei der Basisvisite für die Mehrzahl der Patienten außerhalb des Zielbereiches von ≤ 140 mmHg. Der Prozentsatz an Patienten mit Werten außerhalb des Zielbereichs sank im Laufe der Beobachtungsstudie drastisch von 84,3% auf 31,8%.

Tabelle 13: Blutdruck - Normalbereich 130/80 mmHg

[mmHg]	Basisvisite*		Kontrolle 1*		Kontrolle 2**	
	N = 13397		N = 11922		N = 10628	
	n	%	N	%	n	%
Systole						
≤ 130	828	6,2	2981	25,0	3610	34,0
> 130	12569	93,8	8941	75,0	7018	66,0
Diastole						
≤ 80	2648	19,8	5880	49,3	6161	58,0
> 80	10748	80,2	6041	50,7	4464	42,0

*Für 1 Patient fehlten Daten zur Diastole; ** Für 3 Patienten fehlten Daten zur Diastole

Abbildung 3: Blutdruck – Normalbereich 130/80 mmHg



Systole: Normal: ≤ 130 mmHg; Diastole: Normal: ≤ 80 mmHg

Bei der Basisvisite lag der diastolische Blutdruck für die Hälfte der Patienten außerhalb des Zielbereichs von ≤ 90 mmHg. Diese Rate sank jedoch während der 6-monatigen Beobachtungszeit auf 6%.

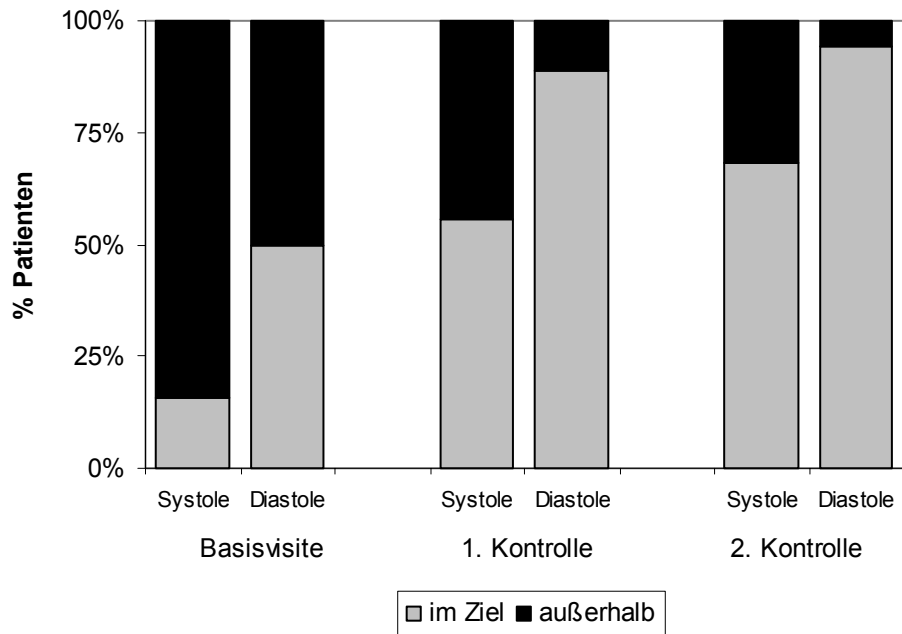
Tabelle 14: Blutdruck – Zielbereich 140/90 mmHg

[mmHg]	Basisvisite*		Kontrolle 1*		Kontrolle 2**	
	N	%	n	%	n	%
Systole						
≤ 140	2109	15,7	6604	55,4	7246	68,2
> 140	11288	84,3	5318	44,6	3382	31,8
Diastole						
≤ 90	6689	49,9	10607	89,0	9992	94,0
> 90	6707	50,1	1314	11,0	633	6,0

*Für 1 Patient fehlten Daten zur Diastole, **Für 3 Patienten fehlten Daten zur Diastole

Die Mehrheit der Patienten zeigte während dieser Beobachtungsstudie systolische Blutdruckwerte außerhalb des Normalbereichs. Allerdings stieg der Prozentsatz an Patienten mit normalen Werten im Laufe der Beobachtungsstudie deutlich an. An der Basisvisite wies die Mehrheit der Patienten einen systolischen Blutdruck außerhalb des Zielbereiches auf, jedoch lag für die Hälfte der Patienten der diastolische Blutdruck innerhalb des Zielbereiches. Im Laufe der 6-monatigen Beobachtungszeit stieg der Anteil der Patienten mit systolischen oder diastolischen Blutdruckwerten innerhalb des Zielbereichs deutlich an (Abbildung 4).

Abbildung 4: Blutdruck - Zielbereich 140/90 mmHg



Systole: Im Ziel: ≤ 140 mmHg; Diastole: Im Ziel: ≤ 90 mmHg

Patienten mit systolischem bzw. diastolischem Blutdruck innerhalb und außerhalb des Zielbereiches.

In einer weiteren Auswertung (Tabelle 15; Abbildung 5) wurde die Patientenzahl bestimmt, deren systolischer und diastolische Blutdruck beide innerhalb oder beide außerhalb des Normbereiches (≤ 130 / ≤ 80 mmHg) bzw. Zielbereiches (≤ 140 / ≤ 90 mmHg) lagen.

Tabelle 15: Blutdruck (nach Beobachtungsgruppen)

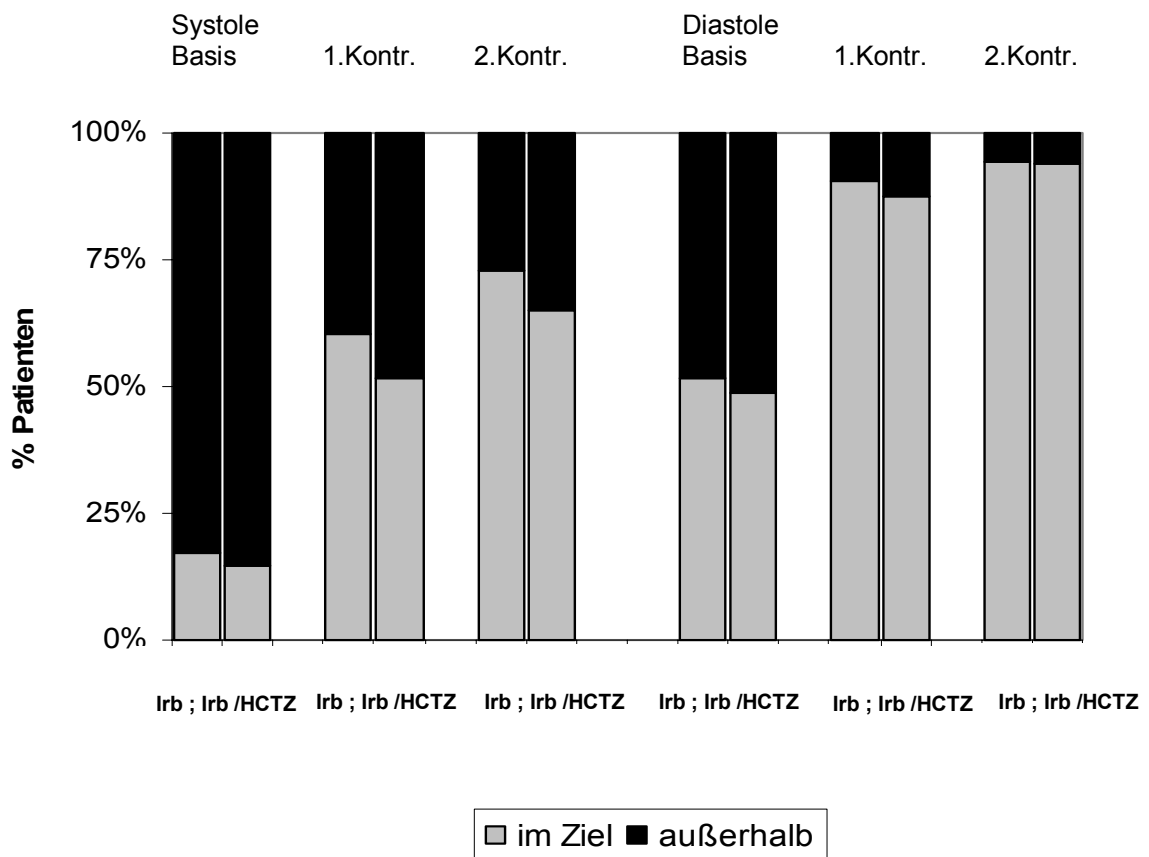
[mmHg]	Basisvisite				Kontrolle 1				Kontrolle 2			
	Irbesartan		Irb./ HCTZ		Irbesartan		Irb./HCTZ		Irbesartan		Irb./HCTZ	
	N = 6283*		N = 7114		N = 4703*		N = 5940		N = 4229*		N = 5407*	
	N	%	N	%	N	%	n	%	n	%	N	%
Systole												
≤ 130	414	6,6	414	5,8	1310	27,9	1348	22,7	1583	37,4	1714	31,7
≤ 140	1078	17,2	1031	14,5	2841	60,4	3079	51,8	3083	72,9	3521	65,1
Diastole												
≤ 80	1340	21,3	1308	18,4	2452	52,1	2803	47,2	2570	60,8	3063	56,7
≤ 90	3240	51,6	3449	48,5	4258	90,6	5209	87,7	3994	94,5	5071	93,8
Systole & Diastole normal bzw. im Zielbereich												
≤ 130	331	5,3	304	4,3	1043	22,2	1067	18,0	1299	30,7	1355	25,1
& ≤ 80												
≤ 140	968	15,4	930	13,1	2747	58,4	2978	50,1	3024	71,5	3463	64,1
& ≤ 90												

* Für 1 Patienten fehlten Daten zur Diastole

Über 20% der mit Irbesartan und mit Irbesartan/HCTZ behandelten Patienten konnten beide Blutdruckwerte zwischen der Basisvisite und der 2. Kontrolle normalisieren. Noch deutlicher wurde der positive Trend für beide Patientengruppen im Bezug auf Blutdruckwerte innerhalb des Zielbereiches.

Über 50% der Irbesartan und Irbesartan/HCTZ Patienten, deren Werte bei der Basisvisite noch außerhalb des Zielbereichs lagen, wiesen an Kontrolle 2 systolische und diastolische Blutdruckwerte im Zielbereich auf.

Abbildung 5: Blutdruck nach Beobachtungsgruppen



Systole: Im Ziel: ≤ 140 mmHg; Diastole: Im Ziel: ≤ 90 mmHg

HbA_{1c}

Bei Diabetikern sollte der HbA_{1c} Wert bei jeder Visite bestimmt werden. Der mittlere HbA_{1c} Wert bewegte sich zu Beginn der Beobachtungsstudie im oberen Bereich des Normalbereiches (normal: $\leq 7\%$), sank aber im Laufe des

Beobachtungszeitraums leicht ab (Tabelle 16). Eine Auswertung von Patienten mit HbA_{1c}-Werten an allen Visiten ergab vergleichbare Werte.

Tabelle 16: HbA_{1c} (Patienten mit Diabetes mellitus)

[%]	Basisvisite N = 7217		Kontrolle 1 N = 6510		Kontrolle 2 N = 5962	
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD
HbA _{1c}	6631	7,0 ± 1,1	5238	6,8 ± 1,0	4823	6,7 ± 0,9

SD = Standardabweichung

Die folgende Tabelle (Tabelle 17) zeigt die Anzahl der Diabetes mellitus Patienten mit HbA_{1c} Werten innerhalb und außerhalb des Normalbereiches.

Tabelle 17: HbA_{1c} (Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2)

[%]	Basisvisite N = 7217		Kontrolle 1 N = 6510		Kontrolle 2 N = 5962	
	n	%	N	%	n	%
≤ 7	3918	54,3	3559	54,7	3535	59,3
> 7	2713	37,6	1679	25,8	1288	21,6
Keine Angaben	586	8,1	1272	19,5	1139	19,1

Bei der Basisvisite zeigte bereits die Mehrheit der Diabetes mellitus-Patienten normale HbA_{1c} Werte. Dieser Prozentsatz stieg während der 6-monatigen Beobachtungszeit weiter an. Berichtigt man die Prozentzahlen um die Patientenraten ohne Angaben, steigt der Prozentsatz der Diabetiker mit HbA_{1c}

Werten innerhalb des Normalbereiches bis auf 72,3% bei der 2. Kontrollvisite an.

Mikroalbuminurie

Mikroalbuminurie, d.h. erhöhte Albuminkonzentrationen und/oder erhöhtes Albumin-Kreatinin-Verhältnis, sollte mit Hilfe kommerziell erwerblicher Harnteststreifen (Microalbustix®) im Spontanurin bestimmt werden. Es stellte sich jedoch heraus, dass ein Großteil der dokumentierten Kreatininwerte als Serumkreatinin bestimmt wurde. Für die vorliegende Auswertung wurde daher nur die Prozentzahl an Patienten ausgewertet, für die eine allgemeine Angabe zur Bestimmung der Mikroalbuminurie angegeben wurde („ja“, „nein“, „nicht gemessen“). Auf die Bestimmung von Albumin und Kreatinin wurde in dieser Beobachtungsstudie verzichtet.

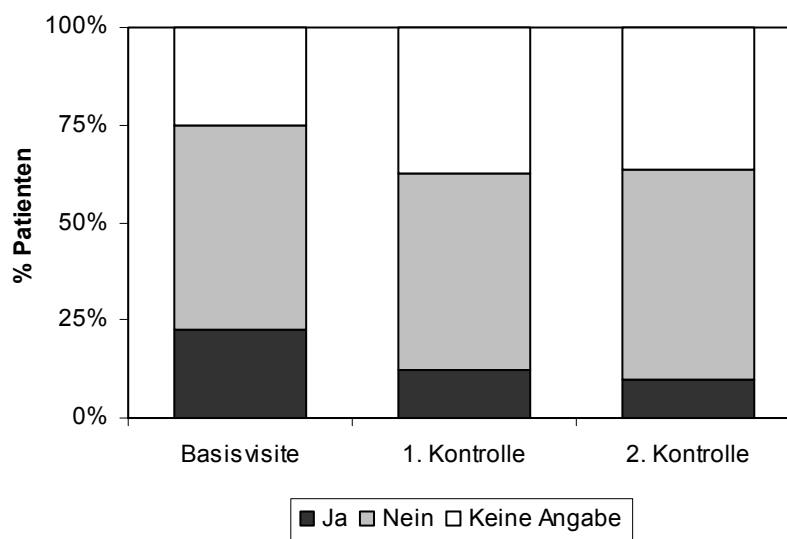
Tabelle 18: Mikroalbuminurie (Gesamtkollektiv)

	Basisvisite		Kontrolle 1		Kontrolle 2	
	N = 13547		N = 12273		N = 11220	
	N	%	N	%	N	%
Ja	3053	22,5	1515	12,3	1106	9,9
Nein	7126	52,6	6164	50,2	6003	53,5
Nicht getestet/Keine Angaben	3368	24,9	4594	37,4	4111	36,6

Nur bei relativ wenigen Patienten (22,5%) wurde bei der Basisvisite eine Mikroalbuminurie diagnostiziert. Im Laufe der Beobachtungsstudie nahm die Zahl der Patienten mit einer diagnostizierten Mikroalbuminurie weiterhin ab (Tabelle 18, Abbildung 6).

Vergleichbare Werte wurden bei einer Analyse gefunden, in die nur Patienten mit Angaben an allen Untersuchungszeitpunkten eingingen.

Abbildung 6: Mikroalbuminurie (Gesamtkollektiv)



Vorhofflimmern

Bei allen Visiten sollte das Auftreten von Vorhofflimmern dokumentiert werden. Vorhofflimmern wurde im Laufe der 6-monatigen Beobachtungszeit nur bei wenigen Patienten (1. Kontrollvisite: 4,5%; 2. Kontrollvisite: 4,2%) festgestellt.

Verträglichkeit

Fortsetzung der Behandlung

Bei der 2. Kontrollvisite wurde nachgefragt, ob die Behandlung mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ nach Beendigung der Beobachtung weitergeführt wird. Die Mehrheit der Patienten (85,5%) sollte die Behandlung weitergeführt werden (Tabelle 19).

Tabelle 19: Fortsetzung der Behandlung (Gesamtkollektiv)

	Kontrolle 2	
	N = 11220	
	n	%
Ja	9594	85,5
Nein	246	2,2
Keine Angabe	1380	12,3

Bei 39,0% der Patienten mit Abbruch wurden andere Gründe als die Therapie mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ für die Nichtfortsetzung der Behandlung genannt. Nur zehn Patienten setzten ihre Therapie wegen des Auftretens einer unerwünschten Arzneimittelwirkung nicht fort (Tabelle 20).

Tabelle 20: Gründe für Nichtfortsetzung der Behandlung*

(Patienten mit Angaben)

	Kontrolle 2	
	N = 246	
	n	%
UAW	10	4,1
Patient spricht unzureichend an	61	24,8
Patient lehnt weitere Behandlung ab	48	19,5
Andere Gründe die nicht mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ in Verbindung stehen	96	39,0

*Mehrfachnennungen waren möglich

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Die Beurteilung der Verträglichkeit von Irbesartan/Irbesartan/HCTZ erfolgte durch die Auswertung der Angaben über unerschwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs). Es wurden auch Ereignisse vom Arzt dokumentiert, für die kein Kausalzusammenhang mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ festgestellt werden konnte. Daher ist der Begriff unerwünschtes Ereignis (UE) besser für eine Beschreibung dieser Ereignisse geeignet.

UEs wurden für 52 Patienten (0,4%) zwischen der Basisvisite und der 1. Kontrollvisite dokumentiert. Zwischen den beiden Kontrollvisiten traten bei 25 Patienten (0,2%) UE auf. Insgesamt wurden 102 UE bei 64 Patienten dokumentiert (0,5% bezogen auf das Gesamtkollektiv). Neun UE in 5 Patienten waren schwerwiegend und 93 UE bei 60 Patienten waren nicht schwerwiegend. Dies ist grundsätzlich eine relativ niedrige Ereignisrate, die deutlich unter denen von einigen Plazebo-kontrollierten Studien liegt. Einer

der Gründe für diese niedrige Rate ist sicherlich, dass die Patienten bereits zuvor schon auf Irbesartan eingestellt gewesen sein mussten, sodass das andersherum Patienten die zuvor Unverträglichkeitsreaktionen beim Hausarzt entwickelt hatten der Studienkohorte von vornherein verborgen bleiben. Somit lässt sich die Quantität der aufgetretenen Nebenwirkungen dieser Studie nicht mit anderen vergleichen. Die Qualität der Nebenwirkungen bleibt aber als Erkenntnisgewinn der Studie erhalten. So waren Beschwerden des Magendarmtrakts (24 Nennungen bei 18 Patienten) waren am häufigsten. Übelkeit (10 Nennungen bei 9 Patienten), Schwindel (9 Nennungen bei 7 Patienten), Kopfschmerzen (6 Nennungen bei 5 Patienten), Husten (5 Nennungen bei 5 Patienten) und Erbrechen (4 Nennungen bei 4 Patienten) traten am häufigsten auf. Bis auf das Ereignis Husten, das nur für mit Irbesartan behandelte Patienten dokumentiert wurde, kamen die anderen Ereignisse bei Irbesartan- und Irbesartan/HCTZ-Patienten vor. Die Gesamtzahl an Patienten mit UE war vergleichbar unter Irbesartan (0,49%)- und Irbesartan/HCTZ-(0,46%) Therapie. Allerdings traten Herzerkrankungen nur bei Irbesartan/HCTZ Patienten (0,06%) auf, und Beschwerden des Nervensystems wurden häufiger unter Irbesartan/HCTZ (0,10% der Patienten) als unter Irbesartan (0,03% der Patienten) Behandlung beobachtet. Atemwegserkrankungen wurden dagegen häufiger bei Irbesartan (0,09%) als Irbesartan/HCTZ (0,01%) Patienten gefunden. Tabelle 21 beschreibt die Intensitäten aller dokumentierten UE. Als schwerwiegende UE wurden 3 Interventionen zur Vermeidung von Tod, lebensbedrohliche Situation oder (verlängerte) Hospitalisierung bei 2 Patienten, 2 UE mit tödlichem Ausgang bei 2 Patienten und 4 Fälle von (verlängerter) Hospitalisierung bei 2 Patienten beobachtet.

Tabelle 21: Intensität unerwünschter Ereignisse

	N	%
Todesfolge	2	2,0
(verlängerte) Hospitalisierung	4	3,9
Intervention um Tod, lebensbedrohende Situation oder (verlängerte) Hospitalisierung abzuwenden	3	2,9
Nicht schwerwiegend	93	91,2
Total	102	100,0

N = Anzahl an UE ; % = Prozente bezogen auf alle UE

Von 102 UE traten 43 (42,2%) unter Irbesartan und 59 (57,8%) unter Irbesartan/HCTZ auf. Die Verteilung war ähnlich bei den 93 nicht schwerwiegenden UE (45,2% unter Irbesartan und 54,8% unter Irbesartan/HCTZ). Dagegen traten 8 der 9 SUE (88,9%) unter Irbesartan/HCTZ auf. Tabelle 22 fasst den Ausgang unerwünschter Ereignisse zusammen. Bei der Mehrzahl der nicht schwerwiegenden Ereignissen (91,4%) erholten sich die Patienten von den UE. Bei fünf UE (5,4%) erholten sich die Patienten nicht von ihren nicht schwerwiegenden Ereignissen und für weitere 3 nicht schwerwiegenden Ereignissen (3,2%) gab es keine Dokumentation über den Ausgang vom Arzt.

Tabelle 22: Ausgang unerwünschter Ereignisse

	N	%
Tod	2	2,0
Noch nicht wiederhergestellt	7	6,9
Wiederhergestellt	89	87,3
Unbekannt	4	3,9
Total	102	100,0

N = Anzahl an UE, % = Prozente bezogen auf alle UE

Kausalzusammenhang unerwünschter Ereignisse zur Therapie

Um eine Aussage über einen Kausalzusammenhang zur Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Therapie machen zu können, sollten unerwünschte Ereignisse vom behandelnden Arzt als „sicher, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich, kein Zusammenhang“ bewertet werden. UE mit einem sicheren, möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang zur Behandlung wurden als UAW betrachtet. Die Tabelle 23 fasst UE und deren Kausalzusammenhänge zusammen. Für die Mehrzahl der UE (78,4%) wurde von den Prüfarzten ein sicherer, möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Behandlung angegeben. Diese UE sind damit als unerwünschte Arzneimittelwirkungen einzustufen. Für 10 UE (Schwindel, orthostatische Hypotonie, Halluzination, zwei Nennungen von erektiler Dysfunktion bei 2 Patienten, allergisches Exanthem, Magendarmstörungen, Exanthem, zwei Nennungen von Angst bei 1 Patienten) bei 8 Patienten wurde ein sicherer Zusammenhang zur Therapie angenommen. Bei allen diesen UE handelte es sich um nicht schwerwiegende UE Die Bewertung des Kausalzusammenhanges für nicht schwerwiegende UE war mit der für die Gesamtzahl der UE vergleichbar. Als UAW wurden 75 (80,6%) der nicht schwerwiegenden UE eingestuft (34 unter Irbesartan und 41

unter Irbesartan/HCTZ). Sechzehn dieser UAW bei 15 Patienten waren unerwartet (je 8 unter Irbesartan und unter Irbesartan/HCTZ).

Tabelle 23: Kausalzusammenhang zwischen unerwünschtem Ereignis und Behandlung mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ

	N	%
Keine Angabe	2	2,0
Kein Zusammenhang	1	1,0
Unwahrscheinlich	19	18,6
Möglich	37	36,3
Wahrscheinlich	33	32,4
Sicher	10	9,8
Total	102	100,0

N = Anzahl an UE; % = Prozente bezogen auf alle UE

Fünf (55,5%) der neun schwerwiegenden UE wurden vom behandelnden Arzt als UAW bewertet. Für vier schwerwiegende UE (44,4%) wurde ein Zusammenhang für „unwahrscheinlich“ gehalten.

Nicht schwerwiegende unerwartete unerwünschte Ereignisse

Insgesamt waren 69 (74,2%) der 93 nicht schwerwiegenden UE bekannt/erwartet nach dem derzeitigen Stand der Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Fachinformation. Bei 16 der 24 unerwarteten nicht schwerwiegenden UE handelte es sich um UAW. Für diese UAW wurde somit ein Zusammenhang mit der Irbesartan-Therapie (n = 8) oder mit der Irbesartan/HCTZ-Therapie (n = 8) vom behandelnden Arzt als sicher, möglich oder wahrscheinlich bewertet. „Trockener Mund“, „verstärktes Schwitzen“ und „Hustenreiz“ traten von diesen UAW zweimal auf. Von den nicht schwerwiegenden UE wurden 74,2% als erwartet eingestuft; bei den schwerwiegenden waren es nur 22,2%.

Insgesamt wurde die Mehrzahl dieser UE als UAW eingestuft (61 von 71 UE, 85,9%).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt wurden 9 schwerwiegende UE bei 5 Patienten dokumentiert, wobei es sich in 5 Fällen um UAW handelte. Bis auf ein schwerwiegendes UE (11,1%) wurden alle schwerwiegende UE (88,9%) unter Irbesartan/HCTZ Behandlung dokumentiert.

Tabelle 24: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Patient	Therapie	Ereignis	Erwartet
1	Irb./HCTZ	Myokardinfarkt*	unwahrscheinlich
2	Irb./HCTZ	Herzdekompensation	wahrscheinlich
2	Irb./HCTZ	Diabetes- dekompensation	Möglich
2	Irb./HCTZ	Leberschaden	Möglich
3	Irb./HCTZ	Dekompensation der Herzinsuffizienz	unwahrscheinlich
3	Irb./HCTZ	Dekompensation der Herzinsuffizienz	unwahrscheinlich
3	Irb./HCTZ	Dekompensation der Herzinsuffizienz	unwahrscheinlich
4	Irb./HCTZ	Anstieg des Kreatinins	wahrscheinlich
5	Irbesartan	Tod zwischen 2 Dialysen während des Spanienurlaubs*	Möglich

* Tod

Die schwerwiegenden UE sind Tabelle 24 beschrieben. Zwei Patienten starben während dieser Beobachtungsstudie. Bei einem dieser Patienten wurde ein möglicher Kausalzusammenhang zur Irbesartan-Behandlung gesehen (Tod zwischen 2 Dialysen während des Spanienurlaubs), während bei dem anderen Patienten ein Kausalzusammenhang zur Irbesartan/HCTZ Therapie für „unwahrscheinlich“ gehalten wurde (Myokardinfarkt). Der behandelnde Arzt sah für 2 andere schwerwiegende UE einen wahrscheinlichen (Herzdekompensation, Anstieg des Kreatinins) und für 2 weitere schwerwiegenden UE einen möglichen Kausalzusammenhang (Diabetesdekompensation, Leberschaden) zur Irbesartan/HCTZ Behandlung. Für die 3 verbleibenden schwerwiegenden UE wurden vom jeweils behandelnden Arzt der Kausalzusammenhang zur Irbesartan/HCTZ Therapie als „unwahrscheinlich“ bewertet (3 Nennungen von Linksdekompensation bei 1 Patienten).

5. DISKUSSION

Ziel dieser Studie war es, Erkenntnisse zur Einschätzung des Verlaufs der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Hypertonie und kardiovaskulärer Begleiterkrankung unter Therapie mit Irbesartan und Irbesartan/ HCTZ in der hausärztlichen Praxis zu gewinnen. Die Beurteilung der Wirksamkeit von Irbesartan bzw. Irbesartan/HCTZ erfolgte über die Blutdruckkontrolle ohne dass dabei die zusätzliche antihypertensive Therapie erhöht wurde. Gleichzeitig wurden Daten zum Lipid- und Glukose-Stoffwechsel sowie über das Auftreten von Vorhofflimmern und zur Verträglichkeit und Nebenwirkungsrate erhoben.

Blutdruckregulation

Der durchschnittliche Blutdruck konnte um etwa 23 mmHg (Systole) bzw. um etwa 11 mmHg (Diastole) gesenkt werden. Bei der Basisvisite hatten insgesamt 93,8% der Patienten einen erhöhten systolischen Blutdruck (d.h. > 130 mmHg) und 80,2% der Patienten einen erhöhten diastolischen Blutdruck (d.h. > 80 mmHg). Diese Rate sank bei der 2. Kontrolle auf 66,0% (systolisch) und 42,0% (diastolisch) der Patienten ab. Bezüglich des Zielbereichs von 140/90 mmHg, war die Rate bei der 2. Kontrollvisite auf 31,8 % (Systole) bzw. 6 % (Diastole) abgefallen. Bei 71,5% der Patienten in der Irbesartan- und 64,1% in der Irbesartan/HCTZ-Gruppe wurde sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruckwert in den Zielwertbereich von $\leq 140/80$ mmHg eingestellt. Damit wurden im Beobachtungskollektiv deutlich bessere Werte erreicht, als in der vorangegangenen alltäglichen Versorgungspraxis (Basisvisite) und eine gute Wirksamkeit von Irbesartan und Irbesartan/HCTZ bei der Kontrolle des Bluthochdrucks bei Patienten mit Hypertonie und kardiovaskulären Begleiterkrankungen bestätigt.

Aktuellen internationalen Vergleichen zufolge ist die Versorgung hypertensiver Patienten in Deutschland insgesamt unbefriedigend. Fast 90% der

Hypertoniker sind nicht ausreichend therapiert (2). Aber auch in einer Vielzahl standardisierter, kontrollierter Studien ist eine Blutdruckeinstellung innerhalb der gültigen Normwerte von nur 60% erreicht worden. Da dabei aber oft „therapieresistente“ oder multimorbide Patienten ausgeschlossen werden und die Studiendurchführung daher insgesamt eine artifizielle Situation darstellt, sind diese Ergebnisse selbst bei optimaler Versorgung der Patienten wahrscheinlich nicht zu erreichen. In dieser Analyse, die den Praxisalltag abbildet, gelingt es zu zeigen, dass immerhin 68,2% der systolischen und 94% der diastolischen Zielwerte (≤ 140 mmHg, ≤ 90 mmHg) erreicht worden sind. Dennoch bedeutet dies, dass bei etlichen Patienten eine weitere Intensivierung des antihypertensiven Regimes absolut notwendig ist. Dies gilt besonders, wenn es um das Erreichen des Blutdrucknormalwert-Bereiches von 130/80mmHg geht.

Um die angestrebten Zielblutdruckwerte zu erreichen, ist eine antihypertensive Therapie durch eine Monotherapie oft nicht ausreichend. Eine Mehrfachkombination von Antihypertensiva war in vielen großen Hypertoniestudien nötig, um eine effektive Blutdrucksenkung zu erzielen. So war z.B. in der ALLHAT-Studie, in der 42.000 Hypertoniker doppelblind, randomisiert untersucht worden sind, bei über 2/3 der Patienten eine Kombinationstherapie notwendig (45). In der STRATHE-Studie, einer randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie bei über 500 Hypertonikern wurden erstmals alle drei möglichen Therapiestrategien: Stufen-Monotherapie („Add-on“-Therapie), sequenzielle Monotherapie (Wechsel der Monotherapie auf eine andere Substanzklasse bei Ineffektivität/ Nebenwirkungen) und initiale Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer und Diuretikum untersucht (46). Dabei war die niedrig dosierte Kombinationstherapie der sequenziellen Monotherapie als auch der Stufentherapie hinsichtlich des primären Endpunktes, der sich aus Normotonie und niedriger Nebenwirkungsrate zusammensetzt, überlegen. Ähnliches konnte auch in der

PICXEL-Studie gezeigt werden, wo der Nachweis erbracht wurde, dass durch eine niedrig-dosierte Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum bei Hypertonikern die Regression einer LVH effektiver war als mit einer ACE-Hemmer-Monotherapie (Enalapril maximal bis 40mg (Normdosierung: 20mg) (47). Die verbesserte Wirksamkeit der Kombinationstherapie basiert pharmakologisch wesentlich auf der Heterogenität der Hypertonie, und somit gilt eine Kombinationstherapie als eine Alternative für den Therapiebeginn jeden Schweregrades der Hypertonie. Dabei kann durch Fixkombinationen die Nebenwirkungsrate und Kosten gesenkt werden. Auch wird die Compliance der Patienten verbessert, wie Claxton in einer Metaanalyse von 76 Studien zeigte (48). Danach stellt die beste Maßnahme zur Erhaltung der Compliance die Reduktion der täglichen Tablettenanzahl dar. Eine ideale Kombination stellen Diuretika mit RAS-Hemmstoffen dar. Da beide Medikamentenklassen unterschiedliche Pathomechanismen beeinflussen, entsteht eine synergistische Wirkung. Dabei wird die durch Diuretika ausgelöste gegenregulatorische Aktivierung des RAS durch die AT1 – Rezeptor- bzw. ACE-Inhibition kompensiert.

Überraschenderweise konnte kein Therapievorteil in der Kombinationsbehandlungsgruppe im Vergleich zur Monotherapiegruppe in dieser Beobachtungsstudie nachgewiesen werden. Im Gegenteil, sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck zeigten die mit Irbesartan behandelten Patienten tendenziellen Therapievorteil gegenüber mit Irbesartan/HCTZ behandelten Patienten. Dieses Ergebnis ist schwer zu interpretieren und widerspricht den oben genannten Studienerfahrungen. Unsere Studie spiegelt jedoch den Praxisalltag wieder und zeigt, dass die Umsetzung von Leitlinien und Zielblutdruckwerten in der Realität anderes aussieht. Es ist unwahrscheinlich, dass Irbesartan besser blutdrucksenkend ist als Irbesartan-HCTZ. Eher ist zu vermuten, dass der Arzt die Begleittherapie möglicherweise gerade bei Patienten in der Kombinationstherapie reduziert

hat, da ihm ein Blutdruck < 140/90 mmHg als ausreichend erschien. Zwar liegen keine Daten zur Veränderung der Begleittherapie innerhalb der beiden Behandlungsgruppen vor, doch fällt auf, dass in der 2. Kontrollvisite 5% weniger Betablocker und 2% weniger Kalziumantagonisten verordnet wurden als bei der Basisvisite. Auf der anderen Seite ist davon auszugehen, dass gerade Patienten in der Kombinationstherapie einen höheren und/oder schwerer einzustellenden Blutdruck hatten, der in der Beobachtungszeit nicht besser eingestellt werden konnte.

Mikroalbuminurie

Schon vor 30 Jahren wiesen dänische Autoren nach, dass die Ausscheidung von Albumin in geringen Mengen (Mikroalbuminurie), die mit konventionellen Nachweisverfahren nicht erfassbar sind, eine diabetische Nephropathie sowie kardiovaskuläre Komplikationen mit hoher Wahrscheinlichkeit voraussagt (4). Es ist heutzutage akzeptiert, dass das Risiko renaler und kardiovaskulärer Komplikationen mit zunehmender Urin-Albuminausscheidung kontinuierlich ansteigt und selbst bei Urin-Albuminausscheidungsraten im oberen „Normwertbereich“ (10-20µg/min) nachweisbar ist (33). Bei der Mikroalbuminurie erhöht sich aber nicht nur bei diabetischen, sondern auch bei nichtdiabetischen Patienten das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen. In der PREVENT-Studie wurden über 40.000 Einwohner der Stadt Groningen (Niederlande) einem Screening unterworfen (49). Bei 7,2%, also jedem 14. Teilnehmer, wurde eine Mikroalbuminurie diagnostiziert. 75% der Mikroalbuminuriker waren aber weder an Diabetes noch an einer Hypertonie erkrankt. Ärnlov und Kollegen gingen in diesem Zusammenhang der Frage nach, welche Bedeutung eine Mikroalbuminurie bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen und/oder Diabetes mellitus hat (50). Sie verfolgten das Schicksal von 1600 Patienten mittleren Alters, die weder an Diabetes noch an Herz-Kreislauf-Krankheiten litten und die zudem normale

Blutdruckwerte aufwiesen. Im Verlauf von 6 Jahren erkrankten 100 Studienteilnehmer an einer schweren, teilweise tödlichen Herz-Kreislaufkrankung. Das Risiko war desto größer je mehr Eiweiß im Harn nachgewiesen wurde. Somit bestätigte sich einmal mehr, dass es bereits im Vorfeld von Herz-Kreislaufkrankungen zu Gefäßschädigungen kommt. In der Niere äußern sich diese offenbar schon früh durch eine geringfügig erhöhte Proteindurchlässigkeit, während sie erst in einem späteren Stadium zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen.

In Bezug auf die oben zitierte PREVENT-Studie war die Häufigkeit der Mikroalbuminurie bei Diabetikern und hypertensiven Patienten erwartungsgemäß höher (49). Als Prädiktoren der Mikroalbuminurie stellten sich vor allem Adipositas, Nikotinabusus, männliches Geschlecht und höheres Lebensalter heraus – also die typischen Risikofaktoren für arteriosklerotische Begleiterkrankungen. Bei Männern war das Risiko noch stärker abhängig vom „Body-Mass Index“ und Lebensalter als im Vergleich zu Frauen. Hingegen war bei hohem systolischen und diastolischen Blutdruck bei beiden Geschlechtern die Urin-Albuminausscheidung gleich stark erhöht. Auch beim Nichtdiabetiker erhöhen Ausscheidungsraten unterhalb des Schwellenwertes der Mikroalbuminurie das kardiovaskuläre Risiko.

In der vorliegenden Studie wurde die Datenlage zur Mikroalbuminurie nur qualitativ erfasst, was als ein einfaches diagnostisches Ziel in den Leitlinien empfohlen. Leider lagen am Ende der Studie bei nur ca. 2/3 der Patienten Daten dazu bei allen Visiten vor, was durch das Wesen einer Beobachtungsstudie, die ohne zusätzliches Monitoring auskommen muss, begründet ist. Von den Patienten, die weiter analysiert werden konnten hatten 22,5%, die bereits unter einer Therapie mit Irbesartan standen, während der Basisvisite eine Mikroalbuminurie. Im Laufe der Beobachtungsstudie nahm der Anteil der Patienten mit einer diagnostizierten Mikroalbuminurie ab (1. Kontrollvisite: 12,7%, 2. Kontrollvisite: 9,9%). Die Irbesartan /

Irbesartan/HCTZ- Therapie zeigte damit eine positive Wirkung auf den Verlauf einer Mikroalbuminurie, die eng mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Hypertonie assoziiert ist, wie z.B. auch in der HOPE- und LIFE-Studie eindrücklich gezeigt werden konnte (3, 33, 51). In der KORAL-HT Studie konnte vor kurzem ebenfalls nachgewiesen werden, dass bei unkontrollierten Hypertonikern, die in Hypertonie-Spezialambulanzen auf Irbesartan eingestellt wurden, die Mikroalbuminurie reduziert werden konnte (52). Die vorliegenden Daten zeigen nun, dass auch im normalen internistischen Alltag Irbesartan nachweislich die Mikroalbuminurie bei Hypertonikern mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen senkt. Der Anteil an Patienten mit einer Mikroalbuminurie sank im Laufe der Beobachtungsstudie von 22,5 auf 9,9%.

Bei Hypertonikern spiegelt die Mikroalbuminurie eine vaskuläre Schädigung wider, die sich im renalen Stromgebiet manifestiert. Der Mechanismus der sich dahinter verbirgt, dass bereits eine geringe renale Schädigung (Mikroalbuminurie) mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht, ist noch nicht sicher verstanden. Es wird vermutet, dass schon geringe renale Störungen mit einer Zunahme des oxidativen Stresses inkl. einer generalisierten vaskulären Entzündungsreaktion einhergehen, die dann eine endotheliale Dysfunktion (Präarteriosklerose) bedingt (53). Diese betrifft nicht nur die renalen Gefäße z.B. im Glomerulum, sondern auch alle anderen Gefäße. So werden im Blut der Betroffenen Marker eines unterschweligen Entzündungsprozesses (wie z.B. hsCRP, TNF-alpha), eines prokoagulatorischen Zustandes (z.B. v. Willebrand-Faktor, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI1)), sowie einer endothelialen Aktivierung (Adhäsionsmoleküle) und eine verminderte endothel-abhängige Vasodilatation nachgewiesen. Als Ausdruck des gesteigerten kardiovaskulären Risikos ist außerdem die Dicke der Intima / Media erhöht (4). Dieses ist ein Surrogatparameter bei Hypertonikern, Rauchern oder Patienten mit einer

gestörten Stoffwechsellage (Dyslipidämie, Hyperglykämie) für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Es ist gezeigt worden, dass durch eine Inhibition des RAS, inkl. durch ARB, hsCRP, PAI1-Spiegel als auch die endothelabhängige Vasodilatation bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion verbessert werden kann.

Eine Reduktion der Mikroalbuminurie beim Typ 2 Diabetiker durch Irbesartan konnte bereits eindrucksvoll in der kontrollierten IRMA-2-Studie gezeigt werden (30, 31). Je höher die Dosis, desto größer war der antiproteinurische Effekt, so konnte mit 300 mg Irbesartan bei 34% der Patienten eine Normalisierung der Albuminexkretionsrate erreicht werden. Neuste Studien zeigen, dass sogar eine Steigerung bis 900mg sinnvoll sein kann (54). Bei der gegenwärtigen Analyse ist die Reduktion der Mikroalbuminurie-Rate wahrscheinlich auf die stärkere Blutdrucksenkung sowie die zusätzlichen spezifischen nephro- und vaskuloprotektiven Eigenschaften von Irbesartan zurückzuführen.

Stoffwechsel

Eine Interaktion der Risikobeziehung einer Hypertonie mit einer Dyslipidämie und / oder einer Hyperglykämie ist seit langem bekannt. Für beide Parameter fand sich übereinstimmend ein konsistenter signifikanter Anstieg mit dem Schweregrad der Hypertonie (55). Es ist daher entscheidend, dass die Auswahl der Medikamente bei Hypertonikern gerade mit arteriosklerotischen Begleiterkrankungen wie KHK, pAVK und Apoplex so getroffen wird, dass sie bezüglich des Lipid- und Glukoseprofils mindestens stoffwechselneutral sind und oder sich z. B. mit Statinen, oralen Antidiabetika kombinieren lassen. Bezüglich des Fett- und Glukosestoffwechsels haben Thiazide, wie HCTZ, und konventionelle Betablocker Nachteile (56, 57).

Fettstoffwechsel

In der ALLHAT-Studie stieg das Gesamtcholesterin unter dem eingesetzten Chlortalidon signifikant, aber nur um 2,2 mg/dl stärker im Vergleich zu den eingesetzten und als stoffwechselneutral eingeschätzten Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern (58). Gerade bei Diabetikern gilt die Dyslipoproteinämie als ein Hauptrisikofaktor, dessen Wirkung durch das gleichzeitige Bestehen einer Hypertonie hochpotenziert wird. Die Insulinresistenz und die damit verbundene Dyslipoproteinämie, die auch zur Hochregulation des AT1-Rezeptor führt, stellt ein wichtiges Bindeglied zwischen gestörtem Glukosestoffwechsel und Hypertonie dar und findet ein Paradebeispiel in der Konstellation des metabolischen Syndroms, welches u.a. durch das Vorhandensein einer Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie und Hyperglykämie charakterisiert ist. Die enge Beziehung des Fett- und Zuckerstoffwechsels machte auch eine Nachanalyse der WOSCOP-Studie deutlich (59, 60). Aus dieser Studie, bei der bei Männern ohne bekannte KHK mit dem CSE-Hemmer Pravastatin das relative Risiko für einen Herzinfarkt um 31% reduziert werden konnte, ergab eine *Post-hoc*-Analyse eine um 30% niedrigere Rate von Diabetesneumanifestationen unter dem Lipidsenker (61). Als Ursachen wird eine triglyzeridsenkende Wirkung des CSE-Hemmers oder Einsparung potentiell diabetogener Substanzen wie Betablocker oder Thiazide diskutiert. Dennoch kann man bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen auf Thiazide und Betablocker häufig nicht verzichten, zumal sich deren Nebenwirkungen, wie oben beschrieben, meist medikamentös korrigieren lassen.

In diesem Zusammenhang gelten ARBs als fettstoffwechsel-neutral. Eine Ausnahme stellen in diesem Zusammenhang Patienten mit nephrotischem Syndrom dar. So konnte ein signifikanter Einfluß des ARB Losartan auf den Fettstoffwechsel bei diesem Krankheitsbild nachgewiesen werden. Unter der Therapie kam es bei diesem Patientengut zu einem signifikantem Abfall des Serumcholesterins von 6,6 mmol/l auf 6,08 mmol/l, was vor allem durch eine

Abnahme von Lipoprotein a, Apolipoprotein B -, LDL- und VLDL-Spiegel bedingt war und angesichts des erhöhten kardiovaskulären Risiko dieser Patienten bedeutend sein kann (62). Allerdings war dieser Effekt abhängig von der Absenkung der Proteinausscheidung. So geht man davon aus, dass ARB keinen direkten lipidsenkenden Effekt induzieren, sondern eher durch die Reduktion der Proteinurie Plasmalipidwerte z.B. bei Patienten mit nephrotischem Syndrom verbessern können. Auch in unserer Studie reduzierte sich der Anteil der Patienten mit LDL-Cholesterin von > 130 mg/dl tendenziell von 58% auf 47%, ohne dass die Verordnung von CSE-Hemmern zunahm. Grundsätzlich lässt sich diese Beobachtung durch die bessere Blutdruckeinstellung und die Abnahme der Mikroalbuminurie erklären.

Neueste Studien zeigen jedoch, dass ARBs auch von der AT1-Rezeptorblockade unabhängige Wirkungen auf das RAS haben können, die für eine Beeinflussung des zellulären Stoffwechsels von Bedeutung sein können. So wurde gezeigt dass ARBs wie Telmisartan und Irbesartan eine partielle agonistische PPAR- γ Wirkung haben und dadurch positiv in den intrazellulären Lipid- und Glukosestoffwechsel eingreifen können (63). Liganden für PPAR- γ verbessern die Insulinsensitivität, senken Triglyzeride und vermindern das Arterioskleroserisiko (64). Dieser Effekt ist teilweise unabhängig von einer AT1-Rezeptorblockade. Ähnlich günstige pleiotrope Schutzmechanismen können auch durch eine indirekte PPAR-vermittelte Stimulation des anti-atherogenen Mediators Adiponektin vermittelt werden (43). Diese Mechanismen könnten auch bei der Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels durch ARB eine wichtige Rolle spielen, wie im Folgenden beschrieben werden soll.

Zuckerstoffwechsel und Diabetesinzidenz

Ob Diabetiker oder nicht – prinzipiell stellt auch ein HbA1c-Wert von $\geq 7\%$ einen eigenständigen Risikofaktor dar (65). In der EPIC-Norfolk-Studie mit

mehr als > 10000 Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen HbA1c und kardiovaskulären Erkrankungen (66). Mit jedem Prozent Zunahme des HbA1c-Wertes stieg die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei Männern um 24% und bei Frauen um 28%. Ein erhöhtes HbA1c korreliert nicht nur positiv mit der Sterblichkeit an Herz-Kreislaufkrankungen, sondern auch mit der Arteriosklerose hirnversorgender Arterien, wie in der TROMSO-Studie festgestellt wurde (67). Während Diabetiker mit optimierten Stoffwechsel (HbA1c < 7%) nach 12 Monaten eine mit Nicht-Diabetikern vergleichbare Reinterventionsrate nach perkutaner Koronarintervention zeigten, war sie bei Patienten mit > 7% signifikant erhöht. Auch die Inzidenz von Mikroangiopathien zu denen auch die diabetische Nephropathie zu zählen ist, ist von der Hyperglykämie und dementsprechend von dem HbA1c-Wert abhängig. Aber auch durch die Reduktion der Hyperglykämie, die z.B. auch zur Aktivierung des RAS beiträgt, kann bei Typ-2 Diabetikern der Blutdruck gesenkt werden.

Blutdruckunabhängige Wirkungen von Antihypertensiva haben bei allen begleitenden Stoffwechselerkrankungen einen eigenen Stellenwert und sollten in der Differentialtherapie berücksichtigt werden.

Konventionelle Betablocker und Thiazide können etwa in gleichem Ausmaß die Glukosetoleranz ungünstig beeinflussen. Für Schleifen-Diuretika und Indapamid ist das nur in hohen Dosierungen nachgewiesen (68). Aber auch die Stoffwechselnebenwirkungen der Thiazide sind in diesem Zusammenhang dosisabhängig und für HCTZ 12,5 mg, die Dosis die in dieser Studie in Kombination mit Irbesartan verwendet wurde, gering (68). Dabei haben niedrig-dosierte Thiazide zwar keinen Einfluss auf die Insulinsensitivität, doch könnte eine durch sie induzierte Verschlechterung des Glukosestoffwechsels auf die ausgelöste Hypokaliämie zurückgeführt werden, die die pankreatische Insulinsekretion hemmt (69). ARB, die eher zu einer Erhöhung der Kaliumspiegel führen, stellen aber daher einmal mehr einen idealen Kombinationspartner für Thiazide in diesem Zusammenhang dar. So zeigt die vorliegende Studie, dass

der Anteil von Diabetikern mit einem HbA1c-Wert außerhalb des Normalbereiches ($\geq 7\%$) von 37,6% auf 21,6% im Verlauf abnahm. Bemerkenswert dabei ist, dass die Begleitmedikation bezüglich oraler Antidiabetika von 31,9% auf 28,0 % und die Anzahl insulinpflichtiger Patienten von 11,9% auf 10,7% abnahm.

Die ARIC-Studie z.B. hat prospektiv über 6 Jahre dargestellt, dass bei Hypertonikern, die mit konventionellen Betablockern behandelt wurden, eine höhere Inzidenz von Diabetes mellitus auftrat, als bei denen, die mit den übrigen Substanzklassen behandelt wurden (70). Die Wahrscheinlichkeit, einen Diabetes mellitus in den nächsten 6 Jahren zu erleiden, war unter Betablockade um 26% gesteigert. Unselektive Betablocker der dritten Generation wie z. B. Carvedilol scheinen aber dagegen die Insulinsensitivität, im Gegensatz zu konventionellen Betablockern, verbessern zu können (GEMINI-Studie) (71). In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie an > 450 Patienten mit Diabetes mellitus und moderater Hypertonie wurde der Einfluss der Blutdruckbehandlung mit einem konservativen Betablocker + Diuretikum versus einem Kalziumantagonisten + ACE-Hemmer über 20 Wochen auf den HbA1c- und Nüchternblutzuckerwert verglichen (72). Bei identischem HbA1c-Ausgangswert von 7,9% verschlechtert sich dieser Wert unter der Betablocker/Diuretikum-Therapie auf 8,6%. Auch stieg der Nüchternblutzuckerwert an, was insgesamt mit einer Zunahme der Verordnung von oralen Antidiabetika verbunden war. Diese Werte waren in der Kalziumantagonisten/ACE-Hemmer behandelten Gruppe nicht negativ beeinflusst.

Für die Hemmer des RAS gibt es für Diabetiker eine Reihe positiver Studien in diesem Zusammenhang (73-75). Eine protektive Hemmwirkung dieser beiden Substanzklassen auf die Entwicklung eines Typ-2 Diabetes mellitus konnte in der CAPP- (Captopril; -57 neue Diabetesdiagnosen), HOPE- (Ramipril; - 42 neue Diabetesdiagnosen) und auch in der LIFE-Studie (Losartan; - 78 neue

Diabetesdiagnosen) (23, 76, 77) gezeigt werden. Mit der LIFE-Studie konnte die kardioprotektive Wirksamkeit der ARB im Direktvergleich mit dem Betablocker Atenolol nachgewiesen werden. In der 5-Jährigen Studiendauer kam es zwar in beiden Behandlungsgruppen zu einer kontinuierlichen Zunahme der Diabetesinzidenz (75). Der fast lineare Anstieg war jedoch unter Losartan signifikant geringer. In der VALUE-Studie traten unter Valsartan gegenüber Amlodipin 23% weniger neue Diabetesfälle auf, was auch mit einem signifikanten HbA_{1c}-Wert – Abfall verbunden war (78). In der CHARM-Studie war die Diabetesinzidenz erstmals ein zuvor festgelegter Endpunkt (79). Von allen 5436 Patienten, die zu Beginn keinen Diabetes hatten, erkrankten unter Placebo 7,4% im Studienverlauf neu an Diabetes mellitus Typ 2. Unter Candesartan waren es nur 6%. Das entspricht einer Risikoreduktion von 22%. Der Schutz war mit 29% am größten bei den Patienten, die keinen ACE-Hemmer erhielten. Die zusätzliche Gabe von Candesartan bei Patienten, die bereits mit einem ACE-Hemmer behandelt waren, brachte eine zusätzliche Reduktion von 12%. Damit ist erstmals ein anti-diabetogener Schutz der ARB nachgewiesen, der über die der ACE-Hemmer Wirkung hinausgeht, der möglicherweise mit dem oben beschriebenen Einfluss auf die PPAR-Regulation im Zusammenhang steht (64).

Insgesamt zeigt die vorliegende Studie einen günstigen Verlauf der metabolischen Stoffwechsellage bezüglich des Fett- und Glukosestoffwechsels der beobachteten Patienten. Dies lässt sich auch in Hinblick auf den HbA_{1c}-Wert bei den untersuchten Diabetikern zeigen.

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern gilt als die häufigste anhaltende Rhythmusstörung des Herzens mit einer Prävalenz von 2-5% in der Bevölkerung über 60 Jahre, bis zu 10% jenseits des 65. Lebensjahres und etwa 12% bei über 75jährigen. Vorhofflimmern kommt sowohl bei Herzkranken als auch bei

Herzgesunden vor. Das klinische Bild reicht von der Zufallsdiagnose bei einem beschwerdefreien Patienten bis zur ausgeprägten Symptomatik, wie Synkopen, Herzinsuffizienz oder Embolie. Vorhofflimmern reduziert üblicherweise die Herzleistung, führt zu inadäquatem Frequenzverhalten unter Belastung und kann sowohl aus hämodynamischen Gründen als Folge einer koronaren Minderperfusion als durch elektrophysiologischen Komplikationen bedrohlich werden. Vorhofflimmern stellt die häufigste Arrhythmieform bei der Herzinsuffizienz dar. Die Hauptrisikofaktoren für das kardial bedingte nicht-valvuläre Vorhofflimmern stellen Hypertonie, LV-Hypertrophie, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 dar. Sie sind bei diesem nicht antikoagulatorisch behandelten Klientel mit einem Schlaganfallrisiko von 12-15% verbunden. Vorhofflimmern und dessen Folgekomplikationen (Schlaganfall, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) können durch eine Reduktion der arteriellen Hypertonie vermindert werden.

Über die Blutdrucksenkung hinaus haben vor allem Substanzen mit Einfluss auf das autonome Nervensystem und das RAS (z.B. ARB wie Irbesartan) positive Effekte auf den strukturellen und arrhythmogenen Strukturumbau (Remodeling) der atrialen Myozyten, das Auftreten von Vorhofflimmern und das damit verbundene Schlaganfallrisiko (24, 80). Dabei scheint wichtig zu sein, dass es unter Vorhofflimmern zu einer Abnahme der AT1- und Hochregulation der AT2-Rezeptorexpression kommt (81, 82) und dass Ang II die Refraktärzeit im Vorhof während experimenteller tachykarder Schrittmacher-Stimulation verkürzt - ein Effekt der durch ARB und ACE-Hemmer unterbunden werden konnte (83). Auf der anderen Seite induziert Vorhofflimmern auch einen Strukturumbau im Sinne einer Fibroseinduktion, der unter ACE-Hemmer Therapie reduziert werden kann (84). Klinisch gesehen zeigte sich in einer Meta-Analyse von Madrid et al., dass ein Neuauftreten von Vorhofflimmern unter einem ACE-Hemmer oder ARB signifikant reduziert werden kann (80, 85). Eindrucksvoll sind dabei Daten, die

zeigen, dass bei hypertensiven Patienten (systolischer Blutdruck im Mittel ca. 142 mmHg) mit Vorhofflimmern, die neben einem Antiarrhythmikum wie Amiodaron zusätzlich Irbesartan erhielten, ein stabilerer Sinusrhythmus erzielt werden konnte als bei Patienten, die nur mit Amiodaron behandelt worden sind (24). Dieser anti-arrhythmogene Effekt von RAS-Hemmstoffen kam besonders in Studien zum Tragen, die Patienten mit eingeschränkter systolischer Herzfunktion oder LVH untersuchten (86). Bei Patienten aus so genannten klassischen Hypertonie-Studien wie CAPP und STOP-2, die Patienten mit überwiegend normaler systolischer Herzfunktion einschlossen, ist dagegen die Datenlage nicht eindeutig (87, 88). Sowohl in CAPP als auch in STOP-2 ist ein signifikanter Vorteil bezüglich der Verhinderung von Vorhofflimmern(rezidiv) durch einen ACE-Hemmer nicht nachgewiesen worden. Das mag unter anderem daran liegen, dass die Vergleichsgruppen dieser Studien auch Therapieregime beinhalteten, die einerseits auch antiarrhythmisch wirkende Medikamente wie Beta-Blocker zuließen und/oder aufgrund der antihypertensiven Mehrfachtherapie so genannte „Pooling-Effekte“ aufgetreten sind, so dass eine genaue Analyse in diesem Zusammenhang nicht gelang.

Die LIFE-Studie gilt als einzige Hypertonie-Studie in der durch den ARB Losartan die Inzidenz von Vorhofflimmern im Vergleich zu einem Beta-Blocker signifikant reduziert werden konnte (89). Dabei waren hypertensive Patienten mit LVH und somit Patienten mit nachgewiesenem kardialen Endorganschaden untersucht worden. Ob dieses Ergebnis als ein direkter antiarrhythmischer Effekt von Losartan bei diesen Patienten zu interpretieren ist oder eher aufgrund der stärkeren Reduktion der LVH zu Stande gekommen ist, muß weiter untersucht werden.

In der vorgestellten Studie wurde auch das Vorkommen von Vorhofflimmern bei allen Visiten dokumentiert. Während der 6-monatigen Beobachtungszeit trat Vorhofflimmern nur bei weniger als 5% der Patienten auf (1. Kontrollvisite:

4,5%; 2. Kontrollvisite: 4,2%). Dies lässt auf eine wirksame Bekämpfung der arteriellen Hypertonie schließen, die die häufigste Ursache für die Entwicklung von Vorhofflimmern und damit verbundene Folgekomplikationen darstellt

Verträglichkeit/Nebenwirkungen

Die meisten Patienten (85,5%) wollten die Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Behandlung auch nach dem Ende der Beobachtungsstudie fortsetzen. Bei 39% der Abbruch-Patienten wurden andere Gründe als die Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Therapie für den Therapieabbruch genannt. Weitere Gründe waren „Patient lehnt weitere Behandlung ab“ (19,5%) und „Patient spricht unzureichend an“ (24,8%). Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung wurde nur bei 4,1% der Patienten (10 Fälle) als Grund für einen Therapieabbruch angegeben.

Im Zusammenhang mit dieser Beobachtungsstudie wurden 102 UE für 64 Patienten gemeldet (0,5% der Patienten des Gesamtkollektives). Dies ist grundsätzlich eine relativ niedrige Ereignisrate, die deutlich unter denen von Plazebo-kontrollierten Studien liegt und im Studiendesign begründet liegt, das nur bereits Irbesartan-verbehandelte Patienten vorsah und man somit davon ausgehen kann, dass zahlreiche Patienten, die zuvor bereits vom Hausarzt als ungeeignete Saratan-Kandidaten eingestuft waren, nicht der potentiellen Studienpopulation zur Verfügung standen. Von diesen nichtschwerwiegenden UE wurden 80,6% als Verdachtsfälle für unerwartete Arzneimittelwirkungen bewertet. Insgesamt wurden 9 schwerwiegende UE (8,8%) in 5 Patienten (7,8%) gemeldet, wobei es sich bei 5 Fällen um Verdachtsfälle für unerwartete Arzneimittelwirkungen handelte. Zwei Patienten starben während dieser Beobachtungsstudie

Auswertungen, in die nur Daten von Patienten eingingen, für die an allen Visiten Daten zu den Wirksamkeitsparametern vorhanden waren, ergaben

keine nennenswerten Unterschiede im Vergleich zur Gesamtanalyse, was für die Robustheit des Datenmaterials spricht. Insgesamt waren 85,5% der Patienten mit der Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Therapie so zufrieden, dass sie eine Fortsetzung der Behandlung bejahten. Die Ergebnisse dieser Beobachtung bestätigen die gute Verträglichkeit von Irbesartan und Irbesartan/HCTZ (90). Insgesamt wurden nur bei 0,5% der Patienten UE dokumentiert. Von diesen UE wurden jedoch 78,4% als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW, d.h. sicherer, möglicher oder wahrscheinlicher Kausalzusammenhang) bewertet. Insgesamt traten unter Irbesartan/HCTZ (57,8%) mehr UE auf als unter der Irbesartan-Monotherapie-Behandlung (42,2%) auf. Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Husten und Erbrechen wurden als häufigste UE beobachtet. In beiden Therapiegruppen waren 8 der berichteten, nicht schwerwiegenden UAW unbekannt/unerwartet nach dem derzeitigen Stand der Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Fachinformation (91, 92). Der Anteil der schwerwiegenden UE an allen UE war relativ hoch (9 von 102 UE, 8,8%), wobei der Arzt bei 5 Fällen einem Zusammenhang zur Therapie mit Irbesartan oder Irbesartan/HCTZ sah. Sieben der 9 schwerwiegenden UE waren unbekannt/unerwartet nach dem derzeitigen Stand der Fachinformation (91, 93).

Methodenkritik

Zu Beginn der 60er Jahre setzte sich die Erkenntnis durch, daß mit der Registrierung beziehungsweise Zulassung eines Arzneimittels die Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist. Wichtige Erkenntnisse über Wirksamkeit und Verträglichkeit sind erst bei breitem Einsatz durch den niedergelassenen Arzt zu gewinnen. Seither haben sich Methoden und Instrumente in diesem Bereich entwickelt, für die sich der Begriff Pharmakovigilanz eingebürgert hat:

1. Klinische Prüfungen der Phase IV,
2. Spontanberichte über Arzneimittel-Nebenwirkungen,
3. Fall-Kontroll-Studien,
4. Anwendungsbeobachtungen/ Beobachtungsstudien.

Der Begriff „Anwendungsbeobachtung“ oder „Beobachtungsstudie“ findet sich in den Arzneimittelprüfrichtlinien. Dort werden in Abschnitt 5, Nr. 1, Unterlagen aufgelistet, die als „*wissenschaftliches Erkenntnismaterial*“ anzusehen sind und die „eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels in der angegebenen Dosierung unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen ermöglichen soll“. Im Arzneimittelgesetz wird darauf verwiesen (§ 67 Abs. 6 AMG). Im Gegensatz zu klinischen Prüfungen der Phasen I bis IV sind Beobachtungsstudien nicht intervenierend. Die medizinische Entscheidung über zu treffende therapeutische und diagnostische Maßnahmen, insbesondere über die Verordnung der jeweiligen Therapie, obliegt allein dem behandelnden Arzt. Es ist daher auch nicht möglich, zusätzliche diagnostische oder therapeutische Maßnahmen von allen Patienten zu fordern. Beobachtungsstudien sind in der Regel unkontrolliert. Somit sind die ermittelten statistischen Kenngrößen (Häufigkeit, Anteile, Veränderungen) in der Regel nur deskriptiv interpretierbar. Sie sind aber zur Hypothesengenerierung geeignet und stehen daher nicht in Konkurrenz zu klinischen Prüfungen, sondern ergänzen das Instrumentarium der Arzneimittelforschung nach der Zulassung auf wertvolle Art und Weise. Sie eignen sich hervorragend, um Fragen nachzugehen, die sich bisher nicht oder nicht ausreichend (zum Beispiel aufgrund beschränkter Fallzahlen, ausgewählter Populationen etc.) klären ließen:

- a. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse klinischer Prüfungen unter Alltagsbedingungen,

- b. Fragen der Arzneimittelutilisation (zum Beispiel bestimmungsgemäßer Gebrauch, Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer Population mit geringerer Compliance als in klinischen Prüfungen),
- c. Charakterisierung von Einflußgrößen und Risikofaktoren (zum Beispiel Alter, Geschlecht, Behandlungsindikationen)
- d. Erkennen von therapeutischen Wechselwirkungen beziehungsweise unerwünschter Arzneimittelwirkungen,
- e. Dokumentation von Wirksamkeit und Verträglichkeit in Patientengruppen, die in klinischen Prüfungen durch Ein- und Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt werden konnten,
- f. Erhebung des therapeutischen Langzeitnutzens,
- g. Überprüfung der Anwendungssicherheit.

Beobachtungsstudien zur Forschung über Arzneimittel nach ihrer Zulassung werden in großem Umfang durchgeführt. In auffälligem Kontrast dazu steht jedoch, dass Stellenwert und Aussagekraft von Beobachtungsstudien unverändert kontrovers diskutiert werden. Sie werden oft nur als Marketingmassnahmen abgetan, die 1. nur Verschreibungsgewohnheiten verändern sollen und daher 2. methodisch oft ungenügend sind, gerade wenn sie ausschließlich aus einem Fragebogen bestehen. Dazu kommt 3., dass sie nicht der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden. Nicht einmal jede fünfte Studie sei zur Veröffentlichung gedacht. Diese Kritikpunkte lassen sich aber nicht in jedem Punkt und zum selben Grad für alle Beobachtungsstudien verallgemeinern. Auch Beobachtungsstudien unterscheiden sich so wie große plazebo-kontrollierte Studien bezüglich ihrer Güte. Zur vorgelegten Studie ist folgendes anzumerken.

zu 1. Die vorgelegte Studie bestand auf eine Therapieintensivierung von bereits auf Irbesartan eingestellten Patienten. Eine Therapieumstellung auf die Prüfsubstanz Irbesartan entsprach nicht dem Studiendesign.

zu 2. Wenn auch große nicht-kontrollierte Beobachtungsstudien in der Lage sein können Ergebnisse zu erheben, die denen von kontrollierten Studien entsprechen können (*Benson et al. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med. 2000 22; 342:1878-86*), ist die Datenqualität der meisten Beobachtungsstudien eingeschränkt und muss in diesem Zusammenhang angemessen interpretiert werden. Es wird daher seit Neuerem gefordert, dass Beobachtungsstudien inkl. deren Studiendesign zuvor gemeldet und vorgelegt sein müssen und dass, so wie auch in der vorgelegten Studie, statistische Plausibilitätskontrollen als Prüfelemente bei der Auswertung und Bewertung der Studie mitdurchgeführt werden. Diese Maßnahmen sollen dazu führen, dass auch Beobachtungsstudien zu einem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn beitragen können. Dieser kann nicht bezüglich seines Evidenz-Niveaus mit denen von kontrollierten Studien gleichgesetzt werden. Dennoch können Beobachtungsstudien, wie im vorgelegten Fall das Evidenzniveau III erreichen und müssen im Hinblick auf ihre Vor- und Nachteile bzw. Einschränkungen interpretiert werden. Die vorgelegte Arbeit spiegelt die alltägliche Problematik in der Praxis wieder, die oft in großen Plazebo-kontrollierten Studien, die mit der höchsten Evidenzklasse (I) ausgestattet sind, nicht gemessen werden kann. Alle Evidenzklassen sind notwendig und lassen sich in fast jeder Behandlungsleitlinie der unterschiedlichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften nachweisen. Es ist die Aufgabe des Arztes die Konsequenz daraus, auch nach Interpretation der Evidenzklassen, zu ziehen.

zu 3. Seit Neuestem wird als selbst auferlegtes Qualitätskriterium für Beobachtungsstudien gefordert, dass ihre Ergebnisse, wie im vorgelegten Fall (*Tschöpe et al MMW 2006*), publiziert werden.

Als Instrument können Beobachtungsstudien wertvoll sein, zumal sie die Möglichkeit bieten, solidarisch finanziert zu wichtigen Erkenntnissen in der Arzneimittelversorgung zu kommen. Diese Möglichkeit wird jedoch, was die bislang gewonnenen Erkenntnisse betrifft, nur spärlich genutzt. Allgemein lassen sich die wichtigsten Erkenntnisse aus Beobachtungsstudien folgendermaßen zusammenfassen: 1. Die Erfahrungen und Kenntnisse über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit werden in der breiten Anwendung geprüft. 2. Es werden wichtige Daten zur Langzeitwirksamkeit gewonnen. 3. Häufig ist eine geringere Dosierung als empfohlen ausreichend. 4. Die Liste der Vorsichtsmaßnahmen wird gelegentlich um seltene Ereignisse ergänzt. 5. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muß manchmal neu definiert werden. 6. Die tatsächliche Anwendungspraxis der Ärzte weicht teilweise von den Herstellerempfehlungen ab. Wenn es gelingt, auf der Basis von Empfehlungen die Qualität von Beobachtungsstudien zu verbessern und durch valide Ergebnisse zu vermitteln, dass mit ihrer Hilfe wichtige Fragen im Gesundheitswesen beantwortet werden können, können Beobachtungsstudien zu einem nützlichen Instrument der Arzneimittelforschung nach der Zulassung werden.

Schlussfolgerung

Schlussfolgernd macht insgesamt diese Beobachtungsstudie deutlich, dass, auch wenn noch fast noch ein Drittel der Patienten nicht die Zielvorgaben vollständig erreichten, bereits aber mittels ARB-basiertem Therapieschema sowie einer einfachen standardisierten Beobachtung es gelingen kann, positive Therapieeffekte zu erzielen, was die künftige Bedeutung strukturierter Programme in der ambulanten Versorgung nachdrücklich bestätigt.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel: Ziel dieser Beobachtungsstudie war es, Erkenntnisse zur Einschätzung des Verlaufs der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Hypertonie und kardiovaskulärer Begleiterkrankung unter Therapie mit Irbesartan und Irbesartan/ HCTZ in der ärztlichen Praxis zu gewinnen. Die Beurteilung der Wirksamkeit von Irbesartan /Irbesartan/HCTZ erfolgte über die Blutdruckkontrolle. Gleichzeitig wurden Daten zum Lipid- und Glukose-Stoffwechsel, zum Auftreten von Vorhofflimmern, sowie zur Verträglichkeit und Nebenwirkungsrate erhoben.

Methode: Bei der Patientenaufnahme (Basisvisite) wurden demographische und anamnestische Daten wie Begleiterkrankungen KHK, Diabetes mellitus Typ 2, TIA/Schlaganfall und pAVK sowie weitere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen erhoben. Die aktuelle antihypertensive Therapie und aktuelle Begleitmedikationen wurden bei der Basisvisite ebenso wie bei den beiden Kontrollvisiten nach ungefähr 3 und 6 Monaten dokumentiert. Das Vorhandensein einer Mikroalbuminurie wurde semiquantitativ erfasst und bei allen Visiten festgehalten. Blutdruck und HbA1c (nur für Diabetiker) wurden ebenfalls bei allen Visiten abgefragt. Falls routinemäßig erhoben, sollten bei der Basisvisite und bei Kontrolle 2 auch Lipidparameter dokumentiert werden. Bei beiden Kontrollvisiten wurden das Vorkommen von Vorhofflimmern und die Änderungen der antihypertensiven Therapie festgehalten. Unerwünschte Ereignisse wurden während der gesamten Dauer der Beobachtungsstudie dokumentiert.

Resultate: Der durchschnittliche systolische Blutdruck konnte von 161,5 auf 138,1 mmHg und der durchschnittliche diastolische Blutdruck von 92,3 auf 81,5 mmHg gesenkt werden. Die Irbesartan- bzw. Irbesartan/HCTZ-Therapie zeigte außerdem eine positive Wirkung auf die Inzidenz von Mikroalbuminurie, die eng mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Hypertonie assoziiert ist. Der Anteil an Patienten mit einer Mikroalbuminurie

sank im Laufe der Beobachtungsstudie von 22,5 auf 9,9%. Während der 6-monatigen Beobachtungszeit trat Vorhofflimmern nur bei weniger als 5% der Patienten auf. Dies lässt auf eine wirksame Bekämpfung der arteriellen Hypertonie schließen, die die häufigste Ursache für die Entwicklung von Vorhofflimmern und damit verbundenen Folgekomplikationen ist. Eine Senkung der Inzidenz erhöhter LDL-Cholesterin und HbA_{1c} Werte unterstreicht weiterhin die gute metabolische Kontrolle und medikamentöse Einstellung der Patienten mit Hypertonie und kardiovaskulären Begleiterkrankungen im Laufe der Beobachtung.

Die meisten Patienten (85,5%) wollten die Irbesartan- bzw. Irbesartan/HCTZ-Behandlung auch nach dem Ende der Beobachtungsstudie fortsetzen. Bei 39% der Abbruch-Patienten wurden andere Gründe als die Irbesartan- bzw. Irbesartan/HCTZ-Therapie für den Therapieabbruch genannt. Weitere Gründe waren „Patient lehnt weitere Behandlung ab“ (19,5%) und „Patient spricht unzureichend an“ (24,8%). Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung wurde nur bei 4,1% der Patienten (10 Fälle) als Grund für einen Therapieabbruch angegeben.

Schlussfolgerung: Insgesamt macht diese Beobachtungsstudie deutlich, dass, auch wenn immer noch fast ein Drittel der Patienten nicht die Zielvorgaben vollständig erreichten, mittels eines ARB-basierten Therapieschema sowie einer einfachen standardisierten Beobachtung es gelingen kann, positive Therapieeffekte zu erzielen, was die künftige Bedeutung strukturierter Programme in der ambulanten Versorgung nachdrücklich bestätigt.

7. LITERATURVERZEICHNIS :

1. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274(5288):740-3.
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *Jama* 2003;289(18):2363-9.
3. Gerstein HC, Carroll C, Drinka P. Reducing the risk of cardiovascular complications in the long-term care setting. *J Am Med Dir Assoc* 2001;2(4):H13-6.
4. Ritz E. Renal dysfunction: a novel indicator and potential promoter of cardiovascular risk. *Clin Med* 2003;3(4):357-60.
5. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43(1):10-7.
6. Gasse C, Stieber J, Doring A, Keil U, Hense HW. Population trends in antihypertensive drug use: results from the MONICA Augsburg Project 1984 to 1995. *J Clin Epidemiol* 1999;52(7):695-703.
7. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1291-7.
8. Steckelings UM, Stoppelhaar M, Sharma AM, et al. HYDRA: possible determinants of unsatisfactory hypertension control in German primary care patients. *Blood Press* 2004;13(2):80-8.
9. Wittchen HU. ["Hypertension and diabetes screening and awareness" -- (HYDRA) study]. *Fortschr Med Orig* 2003;121 Suppl 1:1.
10. Liese AD, Hense HW, Doring A, Stieber J, Keil U. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. *J Hum Hypertens* 2001;15(11):799-804.
11. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36(4):594-9.
12. Chalmers J, Chapman N. Progress in reducing the burden of stroke. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28(12):1091-5.
13. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, et al. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001;104(5):522-6.
14. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998;82(9B):9R-14R.

15. Zidek W, Dusing R, Haller H, et al. [New recommendations of the German Hypertension League for the drug treatment of hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128(47):2468-9.
16. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
17. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj* 1998;317(7160):703-13.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
19. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335(8693):827-38.
20. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356(9246):1955-64.
21. Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2005.
22. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1175-80.
23. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
24. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106(3):331-6.
25. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149(3):548-57.
26. Ritz E. [RAS blockade in diabetic nephropathy. "Early intervention can dramatically decrease loss of function]. *MMW Fortschr Med* 2004;146(38):12.
27. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45(2):281-7.

28. Hunsicker LG, Atkins RC, Lewis JB, et al. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Kidney Int Suppl* 2004(92):S99-101.
29. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and Additive Impact of Blood Pressure Control and Angiotensin II Receptor Blockade on Renal Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: Clinical Implications and Limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):3027-37.
30. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
31. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
32. Gross ML, Dikow R, Ritz E. Diabetic nephropathy: recent insights into the pathophysiology and the progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2005(94):S50-3.
33. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139(11):901-6.
34. Unger T, Azizi M, Belz GG. Blocking the tissue renin-angiotensin system: the future cornerstone of therapy. *J Hum Hypertens* 2000;14 Suppl 2:S23-31.
35. Unger T, Gohlke P, Paul M, Rettig R. Tissue renin-angiotensin systems: fact or fiction? *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18 Suppl 2:S20-5.
36. Unger T, Gohlke P. ACE inhibition in the tissues. *Clin Physiol Biochem* 1992;9(3):89-93.
37. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110(9):1103-7.
38. Sanada S, Kitakaze M, Node K, et al. Differential subcellular actions of ACE inhibitors and AT(1) receptor antagonists on cardiac remodeling induced by chronic inhibition of NO synthesis in rats. *Hypertension* 2001;38(3):404-11.
39. Tschope C, Schultheiss HP, Walther T. Multiple interactions between the renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems: role of ACE inhibition and AT1 receptor blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39(4):478-87.
40. Tschope C, Seidl U, Reinecke A, et al. Kinins are involved in the antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Int Immunopharmacol* 2003;3(3):335-44.
41. Unger T. Pharmacology of AT1-receptor blockers. *Blood Press Suppl* 2001(3):5-10.
42. Stoll M, Unger T. Angiotensin and its AT2 receptor: new insights into an old system. *Regul Pept* 2001;99(2-3):175-82.

43. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, et al. PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension* 2005;46(1):137-43.
44. Bahlmann FH, de Groot K, Mueller O, Hertel B, Haller H, Fliser D. Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 2005;45(4):526-9.
45. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4(6):393-404.
46. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, Laville M, Duru G, Andrejak M. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004;22(12):2379-86.
47. Gosse P, Dubourg O, Gueret P, et al. Efficacy of very low dose perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg combination on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the P.I.C.X.E.L. study rationale and design. *J Hum Hypertens* 2002;16(9):653-9.
48. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.
49. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249(6):519-26.
50. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112(7):969-75.
51. Garcia-Donaire JA, Segura J, Ruilope LM. An update of irbesartan and renin-angiotensin system blockade in diabetic nephropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(9):1587-96.
52. de Alvaro F, Velasco O, Honorato J, Calvo C, Parrondo I. Microalbuminuria in hypertensive patients: evaluation of one-year treatment with irbesartan. *Kidney Int Suppl* 2005(93):S29-34.
53. Ritz E. Renal dysfunction as a novel risk factor: microalbuminuria and cardiovascular risk. *Kidney Int Suppl* 2005(93):S25-8.
54. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68(3):1190-8.
55. Hense HW. [Epidemiology of arterial hypertension and implications for its prevention. 10-year results of the MONICA Study Augsburg]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125(46):1397-402.

56. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Jama* 1996;276(23):1886-92.
57. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998;158(7):741-51.
58. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Jama* 2002;288(23):2998-3007.
59. Muntoni S. Cholesterol-lowering drugs for primary prevention? The WOSCOP Study. *Pharmacol Res* 1997;35(3):169-70.
60. Poli A. Cholesterol and coronary heart disease: new data from the WOSCOP Study. *Pharmacol Res* 1997;35(3):171-2.
61. Heart lines. Can statins help prevent diabetes? *Harv Heart Lett* 2001;11(11):7.
62. de Zeeuw D, Gansevoort RT, de Jong PE. Losartan in patients with renal insufficiency. *Can J Cardiol* 1995;11 Suppl F:41F-4F.
63. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;109(17):2054-7.
64. Kintscher U, Unger T. Vascular protection in diabetes: a pharmacological view of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Acta Diabetol* 2005;42 Suppl 1:S26-32.
65. Gerstein HC. The plasma glucose level--a continuous risk factor for vascular disease in both diabetic and non-diabetic people. *Adv Exp Med Biol* 2001;498:35-9.
66. Gerstein HC. Glycosylated hemoglobin: finally ready for prime time as a cardiovascular risk factor. *Ann Intern Med* 2004;141(6):475-6.
67. Jorgensen L, Jenssen T, Joakimsen O, Heuch I, Ingebretsen OC, Jacobsen BK. Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals: the Tromso study. *Circulation* 2004;110(4):466-70.
68. Houston MC. Adverse effects of antihypertensive drug therapy on glucose intolerance. *Cardiol Clin* 1986;4(1):117-35.
69. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983;32(2):106-11.
70. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus.

- Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342(13):905-12.
71. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;292(18):2227-36.
72. Holzgreve H, Nakov R, Beck K, Janka HU. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glycemic control. *Am J Hypertens* 2003;16(5 Pt 1):381-6.
73. Gerstein HC. Diabetes and the HOPE study: implications for macrovascular and microvascular disease. *Int J Clin Pract Suppl* 2001(117):8-12.
74. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *Jama* 2001;286(15):1882-5.
75. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20(9):1879-86.
76. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6.
77. [ACE inhibitor even prevents diabetes. Sensational HOPE Study]. *MMW Fortschr Med* 1999;141(39):6.
78. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004;64(22):2537-65.
79. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005;112(1):48-53.
80. Madrid AH, Escobar C, Rebollo JM, et al. Angiotensin receptor blocker as adjunctive therapy for rhythm control in atrial fibrillation: results of the irbesartan-amiodarone trial. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7(3):243-6.
81. Goette A, Lendeckel U. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12):2363; author reply -4.
82. Goette A, Arndt M, Rocken C, et al. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000;101(23):2678-81.
83. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101(22):2612-7.
84. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104(21):2608-14.

85. Madrid AH, Marin IM, Cervantes CE, et al. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5(3):114-20.
86. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1832-9.
87. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. The Captopril Prevention Project (CAPP) Study Group. *Curr Hypertens Rep* 1999;1(6):466-7.
88. Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial. *Blood Press Suppl* 2000;2:17-20.
89. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(5):712-9.
90. Morales-Olivas FJ, Aristegui I, Estan L, et al. The KARTAN study: a postmarketing assessment of Irbesartan in patients with hypertension. *Clin Ther* 2004;26(2):232-44.
91. Koylan N, Acarturk E, Canberk A, et al. Effect of irbesartan monotherapy compared with ACE inhibitors and calcium-channel blockers on patient compliance in essential hypertension patients: A multicenter, open-labeled, three-armed study. *Blood Press* 2005;14 Suppl 1:23-31.
92. Coca A, Calvo C, Garcia-Puig J, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of irbesartan and enalapril in adults with mild to moderate essential hypertension, as assessed by ambulatory blood pressure monitoring: the MAPAVEL Study (Monitorizacion Ambulatoria Presion Arterial APROVEL). *Clin Ther* 2002;24(1):126-38.
93. Koylan N, Acarturk E, Canberk A, et al. Effect of irbesartan monotherapy compared with ACE inhibitors and calcium-channel blockers on patient compliance in essential hypertension patients: a multicenter, open-labeled, three-armed study. *Blood Press Suppl* 2005;1:23-31.

8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMG	Arzneimittelgesetz
ACE	Angiotensin-Konvertierungs-Enzym
Ang II	Angiotensin II
ARB	Angiotensinrezeptorantagonisten
AT1	Angiotensin 1-Rezeptor
AT2	Angiotensin 2-Rezeptor
BfArM	Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte
CSE	HMG-CoA-Reduktase
HbA _{1c}	Anteil an glykosiliertem Hämoglobin
HCTZ	Hydrochlorothiazid
hsCRP	Hoch sensitives-C-reaktives Protein
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MedDRA	Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs
NO	Stickstoff
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAI I	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PPAR	Peroxisome Proliferator activated Receptor
RAS	Renin-Angiotensin-System
SD	Standardabweichung
sUAW	Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis

9. TABELLENVERZEICHNIS

- Tabelle 1: Klassifikation der Blutdruckwerte nach der Deutschen Hypertonieliga
- Tabelle 2: Zahl der ausgewerteten Patienten
- Tabelle 3: Demographische Angaben
- Tabelle 4: Begleiterkrankungen zur Zeit der Basisvisite
- Tabelle 5: Weitere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen zur Zeit der Basisvisite
- Tabelle 6: Begleitmedikation
- Tabelle 7: Art der Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Behandlung
- Tabelle 8: Irbesartan/Irbesartan/HCTZ Tagesdosis bei Basisvisite
- Tabelle 9: Art der Änderung der Tagesdosis
- Tabelle 10: Lipidparameter
- Tabelle 11: LDL-Cholesterin
- Tabelle 12: Blutdruck
- Tabelle 13: Blutdruck - Normalbereich 130/80 mmHg
- Tabelle 14: Blutdruck – Zielbereich 140/90 mmHg
- Tabelle 15: Blutdruck (nach Beobachtungsgruppen)
- Tabelle 16: HbA_{1c}
- Tabelle 17: HbA_{1c} (Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2)
- Tabelle 18: Mikroalbuminurie (Gesamtkollektiv)
- Tabelle 19: Fortsetzung der Behandlung (Gesamtkollektiv)
- Tabelle 20: Gründe für Nichtfortsetzung der Behandlung
- Tabelle 21: Intensität unerwünschter Ereignisse
- Tabelle 22: Ausgang unerwünschter Ereignisse
- Tabelle 23: Kausalzusammenhang zwischen unerwünschtem Ereignis und Behandlung mit Irbesartan/Irbesartan/HCTZ
- Tabelle 24: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Lipidparameter (Gesamtkollektiv)

Abbildung 2: Blutdruck

Abbildung 3: Blutdruck – Normalbereich 130/80 mmHg

Abbildung 4: Blutdruck - Zielbereich 140/90 mmHg

Abbildung 5: Blutdruck nach Beobachtungsgruppen

Abbildung 6: Mikroalbuminurie (Gesamtkollektiv)

11. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Thomas Unger ganz herzlich für die Überlassung des Doktorarbeitsthemas und die Möglichkeit diese in seiner Abteilung durchführen zu können. Besonders möchte ich mich für seine stetige Unterstützung bei der Organisation und Beratung bei der Datenerhebung bedanken.

Einen lieben Dank meiner Familie, meinen Eltern und meinem Ehemann, die mich bei der Ausführung der Arbeit maßgeblich unterstützten und mir bei der Anfertigung und den Korrekturen zu dieser Arbeit halfen.

12. CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

13. EIGENE WISSENSCHAFTLICHE VERÖFFENTLICHUNGEN:

Poster:

1. Waetke R, Rangwisch U, Bethke G, Franke A, Schwartz S, Kess J, Wagner J, Höffken G. Serumbakterizidie von niedrigdosiertem Ceftazidim 1g im Vergleich zu Cefotaxim 2g jeweils in Kombination mit Netilmicin 2mg/kg i.v. bei neutropenischen Patienten. 9. Symposium der Reihe: Chemotherapeutika im Vergleich, München 1995.

Publikationen:

1. Walther T, Heringer-Walther S, Tschöpe R, Reinecke A, Schultheiss HP, Tschöpe C. Opposite regulation of brain and C-type natriuretic peptides in the streptozotocin-diabetic cardiopathy. J Mol Endocrinol. 2000 ;24(3):391-5.
2. Scherübl H, Faiss S, Tschöpe R, Zeitz M. Double-balloon enteroscopy for the detection of midgut carcinoids. Gastrointest Endosc. 2005 ;62(6):994.
3. Tschöpe C, Tschöpe R, Unger Th. „REAL“-Beobachtungsstudie zur Einschätzung des Verlaufs der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Hypertonie und kardiovaskulären Begleiterkrankungen unter der Therapie mit Irbesartan bzw. Irbesartan/HCTZ. MMW 2006, 22;148:48.

14. ERKLÄRUNG

„Ich, Rebecca Tschöpe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Einschätzung des Verlaufs der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Hypertonie und kardiovaskulären Begleiterkrankungen unter Therapie mit Irbesartan oder Irbesartan/Hydrochlorothiazid“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die zulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift