

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen
eingereicht von Prof. Dr. med. M. H. Weber

**Telemetrisch kontrollierte Blutdrucktherapie bei Patienten mit
unzureichend eingestelltem Hypertonus**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Claas Lennart Neumann

aus

Göttingen

Göttingen 2009

Diese Arbeit wurde erstellt am Nephrologischen Zentrum Göttingen unter der Anleitung von Prof. Dr. med. M. H. Weber in den Jahren 2006 bis 2009.

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. H. Weber

II. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. O. Gross

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. J.-F. Chenot

Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2010

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 ARTERIELLE HYPERTONIE UND IHRE FOLGEN	1
1.2 PROBLEME BEI DER THERAPIE UND DIAGNOSTIK.....	2
1.3 ZIELSETZUNG DER STUDIE	7
2. PATIENTEN UND METHODEN	8
2.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	8
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV	9
2.3 GERÄTE UND TECHNISCHER HINTERGRUND	13
<i>2.3.1 Messgeräte und Mobiltelefone.....</i>	<i>13</i>
<i>2.3.2 Technischer Hintergrund der telemetrischen Datenübertragung</i>	<i>14</i>
<i>2.3.3 Datenabfrage per Web-Browser.....</i>	<i>16</i>
2.4 MEDIKAMENTE UND LEBENSSTILÄNDERUNG	16
2.5 STUDIENBESCHREIBUNG.....	17
<i>2.5.1 Studiendesign.....</i>	<i>17</i>
<i>2.5.2 Studienablauf.....</i>	<i>18</i>
<i>2.5.3 Alarmeinstellungen.....</i>	<i>21</i>
2.6 ETHISCHE BELANGE UND DATENSCHUTZ.....	22
<i>2.6.1 Votum der Ethikkommission</i>	<i>22</i>
<i>2.6.2 Aufklärung und Einwilligung des Patienten.....</i>	<i>22</i>
<i>2.6.3 Versicherung.....</i>	<i>22</i>
<i>2.6.4 Datenschutz und Archivierung</i>	<i>22</i>
<i>2.6.5 Geheimhaltungserklärung</i>	<i>23</i>
2.7 ERHOBENE DATEN.....	23
<i>2.7.1 24-Stunden-Blutdruckmessung</i>	<i>23</i>
<i>2.7.2 Sammelurin und Labor</i>	<i>23</i>
<i>2.7.3 Weitere erhobene Daten</i>	<i>24</i>
2.8 ANGABEN ZUR STATISTIK.....	25

3. ERGEBNISSE	25
3.1 24-STUNDEN-BLUTDRUCKMESSUNGEN.....	25
3.1.1 Gesamtdaten	25
3.1.2 Tages- und Nachtperiode.....	29
3.1.3 Nachtabenkung und Pulsdruck	31
3.1.4 Subgruppenanalyse.....	33
3.1.5 Blutdruckzielwert-Analyse.....	44
3.2 LABORAUSWERTUNG	47
3.2.1 Gesamtdaten	47
3.2.2 Subgruppenanalyse.....	49
3.3 MEDIKAMENTE	55
3.3.1 Anzahl der Antihypertensiva.....	55
3.3.2 Irbesartan-Dosis.....	55
3.4 DATEN AUS DEN TELEMETRISCHEN MESSUNGEN	58
3.4.1 Blutdruckmittelwerte	58
3.4.2 Anzahl der Messungen.....	59
3.4.3 Anzahl der Alarme	60
3.5 THERAPIEÄNDERUNGEN UND INTERVENTIONEN	61
3.5.1 Therapieänderungen.....	61
3.5.2 Interventionen.....	62
4. DISKUSSION	63
4.1 BLUTDRUCK	63
4.2 MEDIKAMENTE	68
4.3 LABORAUSWERTUNG	70
4.4 TELEMETRISCHE MESSUNGEN.....	70
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	74
6. LITERATURVERZEICHNIS	77

1. Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie und ihre Folgen

Es lassen sich zwei Formen der Bluthochdruckerkrankung unterscheiden, die essenzielle Hypertonie, bei der keine klare Ursache zu erkennen ist, und die sekundäre Hypertonie mit einer spezifischen organischen Ursache. Die essenzielle Hypertonie tritt in zirka 90 % und die sekundäre Hypertonie in zirka 10 % der Fälle auf. Im Gegensatz zu der sekundären Hypertonie kann die essenzielle Hypertonie prinzipiell „nur“ bestmöglich behandelt werden, sowohl durch Lebensstiländerungen als auch mit Hilfe von Medikamenten. Eine mögliche Heilung, wie bei der sekundären Hypertonie z. B. aufgrund einer Nierenarterienstenose oder eines Phäochromozytoms, ist prinzipiell nicht möglich, da zur Zeit bei der essenziellen Hypertonie keine ursächliche Therapie dieser multifaktoriellen, vor allem aber genetisch bedingten Erkrankung möglich ist.

Bei der Hypertonie handelt es sich um eine Erkrankung mit einer hohen Prävalenz. Die mittlere Prävalenz in Industrieländern liegt bei 25 %, bei Menschen über 60 Jahren bei 50% und bei Vorliegen einer Adipositas werden Werte von 75 % genannt (Meisinger et al. 2006, Herold 2008). Die Hypertonie ist eine der am weitesten verbreiteten Krankheiten in den meisten Ländern Europas und hat hier auch eine deutlich höhere Prävalenz und Mortalität als in Nordamerika (Wolf-Maier et al. 2003). Problematisch im Zusammenhang mit der Erkrankung ist das häufige Fehlen von typischen Symptomen. So wird die Erkrankung häufig von den Patienten selbst nicht bemerkt oder ihr wird ein niedriger Krankheitswert zugeordnet. In einer epidemiologischen Studie aus Deutschland wurde festgestellt, dass 44-46 % der Männer und 29-31 % der Frauen nichts von ihrer Diagnose wussten. Die Studie zeigte des Weiteren, dass weit weniger als die Hälfte der bereits diagnostizierten Bluthochdruckpatienten nicht adäquat therapiert worden sind. Dieses Ergebnis war dabei unabhängig von den zur Therapie eingesetzten Hypertonika (Meisinger et al. 2006). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass trotz der steigenden Bedeutung der Krankheit in sozioökonomischer Hinsicht in Bezug auf ihre Folgeerkrankungen die Behandlungsqualität seit 10 Jahren auf einem nahezu unveränderten Niveau stagniert (Erdine 2000).

Ein derartiges Ergebnis ist besonders alarmierend, wenn man die möglichen Folgen einer Hypertonie bedenkt. So wurde bereits in Studien ein enger und kontinuierlicher Zusammenhang zwischen dem systolischen und diastolischen Blutdruck mit dem Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen und der koronaren Herzkrankheit belegt (MacMahon et al.

1990, Lewington et al. 2002). Beim Vorliegen eines weiteren Risikofaktors, wie z. B. eines Diabetes mellitus, steigt dieses kardiovaskuläre Risiko sogar noch deutlich an (Zanchetti et al. 2001). Im Rahmen einer bestehenden Bluthochdruckerkrankung können mittel- und langfristig Endorganschädigungen des Herzens, der Nieren, des zentralen Nervensystems, der Gefäße und der Augen auftreten. Diese Endorganschäden zeigen sich z. B. in einer Linksherzhypertrophie, in Plaques oder Intima-Media-Verdickungen der Gefäße oder auch in Kreatininerhöhungen und dem Auftreten einer Mikroalbuminurie als Folge einer Nierenschädigung. Zu den Folgeerkrankungen der Hypertonie zählen: Zerebrovaskuläre Ereignisse wie der Apoplex oder die transitorische ischämische Attacke (TIA) und kardiale Ereignisse wie der Myokardinfarkt, die koronare Herzkrankheit sowie die Herzinsuffizienz. Weitere Folgen sind Nierenerkrankungen, wie die diabetische Nephropathie und die Niereninsuffizienz, und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sowie die Retinopathie.

Nicht zuletzt stellt die Hypertonie den weltweit führenden Risikofaktor für Todesfälle dar (Lopez et al. 2006).

Angesichts der Folgen einer Bluthochdruckerkrankung, der mangelnden Einstellungsqualität und der Probleme bei der Aufdeckung dieser Erkrankung scheint es von entscheidender Bedeutung zu sein, weitere Anstrengungen in Richtung einer besseren Kontrolle der Hypertonie voranzutreiben und dem hypertensiven Patienten so eine Prognoseverbesserung in Bezug auf seine Erkrankung zu sichern.

1.2 Probleme bei der Therapie und Diagnostik

Bei der Therapie und der Diagnostik der Hypertonie ergeben sich zahlreiche Probleme und Schwierigkeiten.

Eines der wesentlichen Probleme liegt in der Diagnostik, bzw. der Therapieüberwachung der Erkrankung begründet, da es sich beim Blutdruck um keine statische Größe handelt. Der Blutdruck unterliegt größeren Schwankungen, sowohl tageszeitlich, als auch im Vergleich verschiedener Tage (Chalmers und Zanchetti 1996). Es konnte sogar gezeigt werden, dass der Blutdruck saisonalen Schwankungen unterliegt, er ist im Winter höher als im Sommer (Imai et al. 1996a). Hieraus ergibt sich ein Problem bei der Diagnostik, aber auch der Therapie in Bezug auf Praxisblutdruckmessungen. Es werden mehr Messungen nötig, um die Diagnose „Hypertonus“ zu stellen oder den Therapieerfolg einer eingeleiteten Behandlung beurteilen zu können und hieraus ggf. entstehende Änderungen der Medikation vorzunehmen. Daher ist es

nötig, eine größere Anzahl von zeitlich versetzten Messungen, was häufigere Praxiskonsultationen bedeutet, durchzuführen, um eine verlässliche Aussage zum Blutdruckverhalten treffen zu können. Hier enthüllt sich ein Hauptproblem bei der Therapie der Hypertonie. Durch die große Anzahl nötiger Konsultationen bis zur optimalen Blutdruckeinstellung erhöhen sich die Kosten, es kommt zu einer Abnahme der Patientencompliance und durch den Mangel an Zeit in der ärztlichen Praxis zu einer Reduktion der Behandlungsqualität, der Patiententreue und der Persistenz der Behandlung (Hobbs und Erhardt 2002).

Der Praxisblutdruckmessung kommt daher am ehesten die Bedeutung einer Screeninguntersuchung zur initialen Beurteilung des Blutdruckes zu (Vetter et al. 1998).

Es bestehen aber noch weitere Probleme im Zusammenhang mit Praxismessungen. Bei 20-30 % der Patienten kommt es zu einem Effekt, den man als „Weißkittelhypertonie“ bezeichnet (Pickering et al. 1999a). Hierbei ist der Blutdruck der betroffenen Patienten bei den Praxismessungen erhöht, während sich außerhalb der Praxis, z. B. in ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessungen, normotensive Blutdruckwerte bei den Patienten zeigen. Patienten mit „Weißkittelhypertonie“ können also nicht ausschließlich durch Praxisblutdruckmessungen eindeutig identifiziert werden. Es besteht die Gefahr einer unnötig eingeleiteten Therapie der vermeintlichen Hypertonie, aber im Umkehrschluss auch die Gefahr der Fehldiagnose „Weißkittelhypertonie“. Ein weiteres Phänomen ist die „masked hypertension“, welche laut Literatur zirka mit einer Häufigkeit von 10-20 % auftritt (Pickering et al. 2007). Hierbei liegen die Blutdruckwerte der betroffenen Patienten bei Praxisblutdruckmessungen im Normbereich, hingegen zeigen sich bei ambulant durchgeführten 24-Stunden-Blutdruckmessungen hypertensive Ergebnisse. Hier besteht die Gefahr, dass es durch Praxismessungen nicht zu der Diagnose Hypertonie kommt und daher auch keine eigentlich notwendige Therapie durch den Arzt eingeleitet wird.

Zu den Praxismessungen stellt die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung ein zusätzliches, alternatives diagnostisches Mittel dar. Dabei werden zahlreiche Messwerte über eine 24 Stundenperiode gewonnen und so eine realere Darstellung des Blutdruckverhaltens, eine höhere Reproduzierbarkeit, sowie eine bessere Beurteilung einer hypertensiven Behandlung ermöglicht (Staessen et al. 2000). Des Weiteren wird der Blutdruckverlauf über die Tages- und Nachtperiode sichtbar, es können so z. B. Patienten mit fehlender Nachtabsenkung des Blutdrucks identifiziert werden (Middeke 2006). Ein weiterer Vorteil ist hierbei auch, dass der Patient während der Messungen Tätigkeiten in seiner alltäglichen Umgebung nachgehen kann und sich nicht in einer für ihn untypischen Praxissituation befindet. Außerdem konnte in

Studien gezeigt werden, dass Werte aus 24-Stunden-Blutdruckmessungen besser mit Endorganschäden korrelieren als konventionelle Praxisblutdruckmessungen (Verdecchia et al. 1990, Imai et al. 1996b, Fagard et al. 1997, Mancia et al. 1997, Mancia et al. 2001).

Dennoch sollten die 24-Stunden-Blutdruckmessungen die Praxisblutdruckmessungen nicht ersetzen, da es auch Nachteile dieser Methode gibt. So gibt es Einschränkungen in der Nutzung der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung zur wiederholten und kurzfristigen Therapiekontrolle. Dieser Sachverhalt ist begründet in mangelnder Patientenakzeptanz sowie aus wirtschaftlichen Gründen bei Verwendung dieser diagnostischen Methode. Die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung dient daher vor allem der Bestätigung der Diagnose sowie der Beurteilung der Schwere der Erkrankung und der Behandlungsqualität (Vetter et al. 1998).

Eine weitere diagnostische Möglichkeit stellt die Selbstmessung des Blutdrucks durch den Patienten im heimischen Umfeld dar. Für die Methode gelten ähnliche Bedingungen wie für die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung. Hier wird ebenfalls die therapeutische Aussagekraft durch eine höhere Anzahl von Messungen verstärkt. Es zeigte sich auch für die Werte aus Blutdruckselbstmessungen eine höhere Korrelation mit Endorganschädigungen und eine größere Reproduktivität im Vergleich zu Praxisblutdruckmessung (Mancia et al. 1997, Sakuma et al. 1997). Bei der Blutdruckselbstmessung sowie der ambulanten 24-Stunden-Messung werden Effekte wie „Weißkittelhypertonie“ und „masked hypertension“ aufgedeckt (Middeke 2008). Ein weiterer Vorteil der Blutdruckselbstmessung ist eine Verbesserung der Compliance durch die Einbeziehung des Patienten in die Behandlung seiner Hypertonie (Zarnke et al. 1997). Dem Patienten kann so eine bessere Einsicht in die Notwendigkeit einer Blutdrucksenkung durch eine medikamentöse Therapie ermöglicht werden. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass es durch Blutdruckselbstmessungen in einer Studie zu einer Steigerung der Compliance von 65 % auf 81 % in der gesamten Studiengruppe kam und ebenfalls individuelle Steigerungen von 0 % auf 70 % möglich waren (Edmonds et al. 1985). Vor dem Hintergrund, dass als eines der Hauptprobleme der Mangel an Compliance in der Bluthochdrucktherapie vermutet wird, scheint eine Verbesserung der Compliance entscheidend zu sein (Freis 1999). Des Weiteren erfährt die Methode der Blutdruckselbstmessung eine große Resonanz in der Bevölkerung, was sich schon an den Verkaufszahlen entsprechender Geräte zeigt (Krecke et al. 1996). Allerdings muss eine Großzahl der Geräte, sowie die damit durchgeführten Messungen kritisch bewertet werden, da es sich meist nicht um validierte Messgeräte handelt und die Patienten häufig nicht adäquat in die Messtechnik und die Bewertung der Messungen eingeführt werden. Nicht zuletzt wird von den kürzlich veröffentlichten Richtlinien der European Society of Hypertension (ESH) für

häusliche Blutdruckselbstmessungen und einer Erklärung der American Heart Association (AHA) eine intensivere Berücksichtigung und Durchführung dieser Messmethode gefordert (Parati et al. 2008, Pickering et al. 2008).

Es gibt aber auch weitere Probleme bei der Blutdruckselbstmessung. In Studien wurde gezeigt, dass, wenn Patienten ihre Blutdruckwerte selbst dokumentieren, eine Vielzahl von Messungen, besonders solche mit hohen Blutdruckwerten, nicht aufgeschrieben wurden oder ungenau waren und so dem Arzt nicht für seine Entscheidungen zugänglich waren (Mengden et al. 1998, Nuesch et al. 2001, Stergiou et al. 2004). Dieses Phänomen findet sich anscheinend besonders bei Patienten mit schlecht eingestellter Hypertonie (Johnson et al. 1999). Vor diesem Hintergrund ist es nicht erstaunlich, dass nur zirka die Hälfte der Ärzte in einer Telefonumfrage angaben, Werte aus Selbstmessungen in die Therapieentscheidungen einfließen zu lassen (Krecke et al. 1996). Weiterhin wird die Blutdruckselbstmessung nicht für Menschen empfohlen, die ängstlich auf ihre Bluthochdruckerkrankung fixiert sind (O'Brien et al. 2003) oder solche Patienten, die sich aufgrund der gemessenen Werte leicht zu Medikamentenänderungen verleiten lassen.

Als Weiterentwicklung der Blutdruckselbstmessung ist die telemetrische Blutdruckselbstmessung zu sehen. Hierbei werden die Daten aus Blutdruckselbstmessungen an den Arzt, z. B. über eine konventionelle Telefonleitung, weitergeleitet. Neben den bereits genannten Vorteilen der Blutdruckselbstmessung scheint diese Methode weitere Vorteile zu bieten. Der Patient kann bei diesem Verfahren keine Messwerte mehr unterschlagen, ähnlich wie dies auch bei Geräten mit einer Speicherfunktion für die Blutdruckdaten der Fall ist. Ein weiterer Vorteil ist die verbesserte Kommunikation zwischen dem Patienten und dem Arzt durch telemetrische Systeme im Vergleich zu konventionellen Behandlungsstrategien (Pickering et al. 1999b). Hieraus soll es ebenfalls zu einer weiteren Verbesserung der Compliance des Patienten kommen. Des Weiteren liegt eine Studie vor, die Praxisblutdruckmessungen mit telemetrischen Selbstblutdruckmessungen und dem Goldstandard der ambulanten 24-Stunden-Messung verglichen hatte. Hier konnte gezeigt werden, dass die Daten aus den telemetrischen Messungen besser als die aus den Praxismessungen mit der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung übereinstimmten, also eine realere Abbildung des Blutdrucks ermöglichten. Es zeigte sich auch, dass die Werte der ambulanten 24-Stunden-Messungen und der telemetrischen Selbstblutdruckmessungen im Durchschnitt niedriger waren als die der Praxismessungen (Moller et al. 2003).

In einer studienvergleichenden Arbeit zu dem Einsatz von Telemetrie bei chronischen Krankheiten wurden unter der Berücksichtigung von 14 Studien speziell für den Einsatz bei

Hypertonie folgende Schlussfolgerungen gezogen (Pare et al. 2007): Es konnte in der Mehrzahl der Studien eine Verbesserung des Blutdrucks im Zusammenhang mit der Verwendung von telemetrischen Systemen festgestellt werden. Auch beschrieb der Großteil der Studien eine Verbesserung der Compliance sowie eine gute Akzeptanz der Patienten in Bezug auf telemetrische Blutdruckmessverfahren. Es wurde aber festgestellt, dass nur wenige Studien Aussagen zu Änderungen bei der Medikation der Patienten machten.

Im Studiendesign unterschieden sich die in der Literatur gefundenen Studien deutlich voneinander und nur ein kleiner Teil der durchgeführten Studien war dabei randomisiert und kontrolliert (Mengden et al. 2001, Pare et al. 2007). Eine dieser Studien, in der die Patienten ihre Werte aus Blutdruckselbstmessungen an eine automatisierte Telefonanlage weitergaben und regelmäßig Rückmeldungen durch den behandelnden Arzt erhielten, konnte eine signifikant größere Reduktion des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aufzeigen (Friedman et al. 1996). Eine weitere Studie, welche auch randomisiert und kontrolliert war, benutzte ein Verfahren mit einem Blutdruckmessgerät, welches die Daten automatisch an das Studienzentrum per Telefonleitung übertrug. Die Patienten und der Arzt standen hierbei in regelmäßigem Kontakt. In dieser Studie konnte der mittlere arterielle Blutdruck, welcher zu Beginn und im Abschluss der Studie mit ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessungen bestimmt wurde, signifikant gegenüber der Kontrollgruppe gesenkt werden (Rogers et al. 2001). Es findet sich in der Literatur auch eine Studie, welche die Effekte eines antihypertensiven Medikaments mit der Hilfe von Telemetrie verdeutlichen sollte. Hier wurde z. B. ermittelt, nach welcher Zeit sich „Responder“ bzw. „Non-Responder“ in Bezug auf das verwendete Medikament unterscheiden ließen und wann der maximale Effekt der verordneten Dosis zu erwarten sei (Mengden et al. 2004). Auch finden sich bereits Studien, die Wirkungen zweier unterschiedlicher Medikamente in Bezug auf das Blutdruckverhalten unter Anwendung von Telemetrie miteinander verglichen haben (Nakamoto et al. 2008). Eine andere Studie, mit einem 12-monatigen Studienverlauf, berichtete eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks und eine Reduktion des diastolischen Blutdrucks in der telemetrisch versorgten Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe bei Afroamerikanern (Artinian et al. 2007).

Insgesamt wird der Einsatz von Telemetrie bei der Diagnose, Therapie und in der klinischen Forschung in der Literatur als vielversprechend angesehen, aber nichts desto trotz werden weitere Studien zur Untermauerung der Evidenz und zur Erkundung der Möglichkeiten telemetrischer Verfahren gefordert (Mengden et al. 2001, Pare et al. 2007).

1.3 Zielsetzung der Studie

In dieser Studie sollten die Effekte der telemetrischen Blutdruckselbstmessungen bei der Einstellung von Patienten mit Hypertonie untersucht werden. Ziel war es dabei zu zeigen, ob die medikamentöse Einstellung unter der Verwendung der Telemetrie eine Verbesserung und ein exaktes Erreichen der Blutdruckzielwerte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Standardversorgung ermöglichte. Es sollte gezeigt werden, ob die medikamentöse Doseinstellung, wie bereits oben erwähnt, eines der großen Probleme in der Therapie des Bluthochdrucks, sinnvoll durch den Einsatz von Telemetrie verbessert und so eine schnellere und effektivere Einstellung von Patienten mit Hypertonie ermöglicht werden kann.

Zur Beurteilung des Blutdruckverhaltens wurden zu Beginn und zum Abschluss ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessungen bei den Patienten durchgeführt. Hierbei waren vor allem Änderungen der systolischen und diastolischen Mittelwerte, der Nachtabsenkung des Blutdrucks und des Pulsdrucks von vorrangiger Bedeutung als Hauptzielgrößen. Andere Daten wie Maximal- und Minimalwerte des diastolischen und systolischen Blutdrucks sowie der Puls, wurden mit aufgezeichnet, waren aber eher von untergeordnetem Interesse und stellten explorative Nebenzielgrößen dar. Weiterhin wichtige Endpunkte waren die verwendete Irbesartandosis, die verwendete Anzahl von antihypertensiven Medikamenten und die Anzahl der Therapieänderungen in den beiden Studiengruppen. In Bezug auf die Experimentalgruppe waren auch die Daten aus den telemetrischen Blutdruckselbstmessungen, wie systolische und diastolische Mittelwerte und deren Änderungen im dreimonatigen Studienverlauf, von Interesse. Zur Einschätzung des Einflusses der medikamentösen Therapie auf Retentions-, Stoffwechsel- und Blutparameter wurden zu Beginn und zum Abschluss der Studie Labor- und 24-Stunden-Sammelurinuntersuchungen durchgeführt und als Nebenzielgrößen mit ausgewertet.

2. Patienten und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Patienten galt als Einschlusskriterium in die Studie ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren.

Ein weiteres Kriterium war das Vorliegen eines 24-Stunden-Blutdruckmittelwertes von über 130/80 mmHg bzw. ein 24-Stunden-Blutdruckmittelwert von 125/75 mmHg beim Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Nierenerkrankung. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, bei welchen eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag, Patienten, die nicht einwilligungsfähig waren, wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden vor der Einwilligung über mögliche Vor- und Nachteile durch ihre Teilnahme an der Studie aufgeklärt. Ausschlusskriterien für die Studie waren eine zu geringe psychische Belastbarkeit, z. B. im Rahmen einer psychischen Erkrankung bzw. Behandlung. Eine Nierenarterienstenose, eine Schwangerschaft, das Vorliegen eines Phäochromozytoms, ein maligner Hypertonus, ein akutes Nierenversagen, sowie eine terminale Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min) waren ebenfalls Ausschlusskriterien. Des Weiteren galten als Ausschlusskriterien zerebrovaskuläre Ereignisse, eine hypertensive Enzephalopathie, ein Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, eine instabile Angina pectoris, ein unbehandelter Diabetes mellitus, eine unbehandelte Hyper- bzw. Hypothyreose, sowie klinisch relevante hepatische, gastrointestinale, hämatologische, pulmonale oder neurologische Störungen. Bei einem Kalium im Serum von weniger als 3,5 mmol/l oder einem Kalium im Serum von mehr als 5,5 mmol/l erfolgte ebenfalls kein Einschluss in die Studie. Auch galten klinisch relevante Transaminasenerhöhungen, Gerinnungsstörungen, Steroide in der Medikation, Alkohol- oder Medikamentenabusus, sowie eine Hypersensivität oder auch andere Kontraindikationen für den eingesetzten AT1-Rezeptorantagonisten als Ausschlusskriterien.

Zum Abbruch, also zum Ausschluss eines Patienten aus der laufenden Studie, konnte es durch das Auftreten eines der vorab genannten Ausschlusskriterien kommen. Des Weiteren führten nicht tolerierbare Verletzungen des Studienprotokolls, eine Rücknahme der Einwilligung des Patienten, das Auftreten einer für die Studie relevanten Erkrankung, sowie andere Umstände, die bei einer weiteren Teilnahme an der Studie die Gesundheit des Patienten gefährdet hätten, zum sofortigen Ausschluss des Teilnehmers. Der Prüfarzt konnte zum Wohl und im Interesse

des Patienten die Studie zu jedem Zeitpunkt abbrechen, wenn schwere Nebenwirkungen oder andere unvorhersehbare Umstände auftraten.

2.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 60 Patienten der Hypertoniesprechstunde des Nephrologischen Zentrums Göttingen, die initial oder additiv auf eine Therapie mit einem AT1-Rezeptorantagonisten eingestellt wurden, aufgenommen. Für alle Patienten galten dabei die oben aufgeführten Einschluss- und Ausschlusskriterien.

Die 60 Patienten wurden randomisiert in zwei Versuchsgruppen aufgeteilt. Hierdurch entstanden eine Kontrollgruppe und eine Experimentalgruppe mit jeweils 30 Patienten. Es wurde eine Randomisierung nach den Kriterien Alter, Gewicht und Geschlecht durchgeführt.

Nachdem die Patienten vollständig randomisiert waren, ergaben sich folgende Gruppen:

In der Experimentalgruppe waren 30 Patienten, von denen zwei Patienten während der Studie ausgeschlossen wurden. Der eine Patient wurde wegen einer neu aufgetretenen, beziehungsweise im Verlauf neu diagnostizierten Nierenarterienstenose aus der Studie ausgeschlossen, der andere Patient konnte wegen mangelnder psychischer Belastbarkeit nicht teilnehmen. In der Kontrollgruppe wurde ebenfalls ein Patient ausgeschlossen. Bei diesem Patienten lag eine Irbesartan-Unverträglichkeit vor. Alle anderen Patienten konnten an der Studie bis zum Abschluss teilnehmen.

Die im Folgenden genannten Daten der Experimentalgruppe und der Kontrollgruppe sind ebenfalls in Tabelle 1 dargestellt.

Für die Experimentalgruppe ergab sich hiermit ein durchschnittliches Alter von 54,7 Jahren. Es lag eine Standardabweichung von 17,9 Jahren vor, der älteste Patient war 79 und der jüngste Patient war 18 Jahre alt. Der Median lag bei 57 Jahren. Das Patientenkollektiv der Experimentalgruppe hatte ein durchschnittliches Gewicht von 80,4 kg. Beim Gewicht lag eine Standardabweichung von 17,0 kg vor, der schwerste Patient wog 116 kg und der leichteste hatte ein Gewicht von 42 kg. Der Median lag bei 76 kg. Die Patienten in der Experimentalgruppe hatten eine durchschnittliche Größe von 169,1 cm. Es lag eine Standardabweichung bei der Größe von 17,0 cm vor, der größte Patient war 187 cm und der kleinste Patient 152 cm. Der Median bei der Größe betrug 168 cm. In der Experimentalgruppe waren nach Anwendung der Ausschlusskriterien zum Abschluss der Studie 15 Frauen und 13 Männer. Bei den beiden ausgeschlossenen Patienten handelte es sich um zwei Frauen.

Die Kontrollgruppe hatte ein durchschnittliches Alter von 53,3 Jahren. Die Standardabweichung lag bei 19,3 Jahren, der älteste Patient war 83 Jahre alt und der jüngste Patient war 18 Jahre alt. Der Median betrug 57 Jahre. Bei den Patienten der Kontrollgruppe lag ein durchschnittliches Gewicht von 78,6 kg vor. Die Standardabweichung betrug 19,5 kg, der schwerste Patient wog 125 kg und der leichteste Patient hatte ein Gewicht von 45 kg. Beim Gewicht in der Kontrollgruppe lag der Median bei 77 kg. Für die Kontrollgruppe ergab sich eine durchschnittliche Größe von 169,7 cm. Die Standardabweichung lag hier bei 9,2, der größte Patient war 190 cm groß und der kleinste Patient hatte eine Größe von 148 cm. Der Median betrug für die Größe der Kontrollgruppe 171 cm. In der Kontrollgruppe waren zum Abschluss der Studie 16 Männer und 13 Frauen. Bei dem aus der Studie ausgeschlossenen Patienten handelte es sich um eine Frau.

Parameter	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe
Gruppengröße, Geschlechterverteilung und Ausschlüsse	n=30 m=13, w=17 Abbrüche n=1(w), 1(w)	n=30 m=16, w=14 Abbrüche n=1(m)
durchschnittliches Alter/Standardabweichung vor (oben) und nach (unten) Ausschlüssen	-54,7±17,9 -55,9±15,6 Jahre	-52,9±19,0 -56,2±17,4 Jahre
durchschnittliche Größe/Standardabweichung vor (oben) und nach (unten) Ausschlüssen	169,1±8,6 169,4±8,7 cm	169,7±9,2 170,2±9,4 cm
durchschnittliches Gewicht/Standardabweichung vor (oben) und nach (unten) Ausschlüssen	80,4±17,0 81,0±17,0 kg	78,6±19,5 80,0±18,8 kg
durchschnittlicher Blutdruck in der ersten 24-Stunden-Blutdruckmessung vor (oben) und nach (unten) Ausschlüssen	-142,8±11,1/ 82,8±10,4 -142,8±11,1/ 82,8±10,4 mmHg	-141,4±12,6/ 82,1±6,5 -142,5±13,5/ 82,6±6,5 mmHg
durchschnittliche Anzahl der eingesetzten Medikamente vor (oben) und nach (unten) Ausschlüssen	3,6±1,7 3,6±1,7	3,1±1,5 3,5±1,6

Tab.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs. Dargestellt ist die Gruppengröße, das Geschlechterverhältnis, Anzahl der Ausschlüsse, Daten zum Alter, Größe und Gewicht, der durchschnittliche Blutdruck in der ersten 24-Stunden-Blutdruckmessung vor Beginn der Experimentalphase, die durchschnittliche Anzahl der eingesetzten Medikamentenklassen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen.

Aufgrund der oben definierten Blutdruckzielwerte von 130/80 mmHg und 125/75 mmHg wurde die Experimentalgruppe sowie die Kontrollgruppe weiter in Subgruppen unterteilt. Die Subgruppe 1 wurde dabei aus den Patienten mit dem Blutdruckzielwert von 130/80 mmHg gebildet, Subgruppe 2 dagegen von den Patienten mit dem Zielwert von 125/75 mmHg. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs der beiden Subgruppen in der Experimentalgruppe und der Kontrollgruppe sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Weitere Parameter der eingangs durchgeführten Untersuchungen, wie Laborwerte oder 24-Stunden-Sammelurinwerte, sowie weitere Daten zu den beiden Gruppen finden sich im Kapitel 3 (Ergebnisse; S. 25).

Parameter	Subgruppe	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe
Gruppengröße, Geschlechterverteilung und Ausschlüsse	1	n=16 m=5, w=11 Abbrüche n=1(w), 1(w)	n=13 m=6, w=7 Abbrüche n=0
	2	n=14 m=6, w=8 Abbrüche n=0	n=17 m=10, w=7 Abbrüche n=1(w)
durchschnittliches Alter/Standardabweichung	1	50,5±19,0 49,0±19,6 Jahre	43,9±19,0 Jahre
	2	59,6±15,2 Jahre	60,5±16,3 60,2±16,8 Jahre
durchschnittliches Alter/Standardabweichung	1	50,5±19,0 49,0±19,6 Jahre	43,9±19,0 Jahre
	2	59,6±15,2 Jahre	60,5±16,3 60,2±16,8 Jahre
durchschnittliche Größe/Standardabweichung	1	168,4±7,7 169,2±7,9 cm	169,7±10,5 cm
	2	170,0±9,5 cm	169,7±8,0 170,3±7,9 cm
durchschnittliches Gewicht/Standardabweichung	1	79,9±17,0 82,5±16,5 kg	79,7±21,9 kg
	2	81,1±17,0 kg	80,7±17,1 79,7±17,1 kg

Fortsetzung Tab.2

Parameter	Subgruppe	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe
durchschnittlicher Blutdruck in der ersten 24-Stunden- Blutdruckmessung	1	-140,6±7,1/ 82,0±9,0 -142,4±5,6/ 82,8±9,2 mmHg	-138,9±7,1/ 81,9±6,4 mmHg
	2	-144,2±14,4/ 82,4±11,7 mmHg	-142,9±15,0/ 81,0±8,0 -143,4±15,4/ 82,2±6,7 mmHg
durchschnittliche Anzahl der eingesetzten Medikamente	1	2,9±1,5 3,0±1,6	2,8±2,2
	2	4,2±1,6	3,6±1,4 3,4±1,3

Tab.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs nach Subgruppenzugehörigkeit. Dargestellt sind die Gruppengröße, das Geschlechterverhältnis, Anzahl der Ausschlüsse, Daten zum Alter, Größe und Gewicht, der durchschnittliche Blutdruck in der ersten 24-Stunden-Blutdruckmessung vor Beginn der Experimentalphase sowie die durchschnittliche Anzahl der eingesetzten Medikamentenklassen (Wenn zwei Werte in einer Zelle stehen, dann gilt: obere Zahlen vor Ausschlüssen, untere Zahlen nach Ausschlüssen). (Subgruppe 1=Blutdruckzielwert: 130/80 mmHg; Subgruppe 2=Blutdruckzielwert: 125/75 mmHg.)

2.3 Geräte und technischer Hintergrund

2.3.1 Messgeräte und Mobiltelefone

Für die Eigenmessung des Blutdrucks durch die Patienten wurde der Stabil-O-Graph® (Hilfsmittelverordnungsnummer: 21.28.01.2028) der Firma I.E.M. GmbH eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein vollautomatisches, klinisch validiertes (Association for the Advancement of Medical Instrumentation / British Hypertension Society) Blutdruckmessgerät mit Oberarmmanschette.

Die Oberarmmanschetten standen in der Größe M für einen Oberarmdurchmesser von 24 cm bis 32 cm und in der Größe L für einen Oberarmdurchmesser von 32 cm bis 42 cm zur Verfügung.

Das Gerät hat einen Messbereich für die Systole von 70-260 mmHg, für die Diastole von 45-180 mmHg und für den Puls von 40-240 1/min. Der Stabil-O-Graph® arbeitet mit einem oszillometrischen Messverfahren und hat eine Genauigkeit beim Blutdruck von ± 3 mmHg im Anzeigebereich. Des Weiteren besaßen die benutzten Geräte eine Bluetooth®-Schnittstelle zur Datenübermittlung an ein Mobiltelefon.

Für die Datenübermittlung der Blutdruckwerte wurden handelsübliche Mobiltelefone der Firma Nokia GmbH benutzt. Diese waren ebenfalls, wie auch die Blutdruckmessgeräte, mit einer Bluetooth®-Schnittstelle ausgestattet.

Bei der Bluetooth®-Technologie handelt es sich um eine drahtlose Schnittstelle, welche eine Funkvernetzung, wie im Fall dieser Studie, zwischen dem Mobiltelefon und dem Blutdruckmessgerät ermöglicht.

Für die Auswertung, Verarbeitung und Speicherung, der durch die Patienten gemessenen Blutdruckdaten, wurde der „e-health Service“ der Firma I.E.M. GmbH genutzt. Auf diese Applikation konnte von jedem handelsüblichen PC mit Internetzugang über ein Webinterface per Browser zugegriffen werden. Die gespeicherten Daten waren nur nach Eingabe einer Benutzerkennung und eines Passwortes verfügbar.

Bei den Geräten zur 24-Stunden-Blutdruckmessung, vor Beginn und nach Abschluss der Studie, handelte es sich um den klinisch validierten Mobil-O-Graph® der Firma I.E.M. GmbH, sowie andere klinisch validierte Blutdruckmessgeräte anderer Firmen.

2.3.2 Technischer Hintergrund der telemetrischen Datenübertragung

Eine telemetrische Überwachung auf Basis einer Client-Server-Struktur bedeutet, dass durch die Kombination von dem mobilen vollautomatischen Blutdruckmessgerät (Stabil-O-Graph®) und Mobiltelefon eine telemetrische Übertragung möglich ist. Dabei werden alle vom Patienten gemessenen medizinischen Daten (Blutdruck und Puls) elektronisch gespeichert und automatisch über das Mobiltelefon an eine Datenbank weitergeleitet. Es kann dann automatisch eine Benachrichtigung bei Unter- oder Überschreitung von individuell festgelegten Grenzen an den Arzt oder Patienten via SMS, E-Mail oder Fax erfolgen. Eine solche Benachrichtigung, auch als Alarm Report bezeichnet, ist in Abbildung 1 dargestellt.

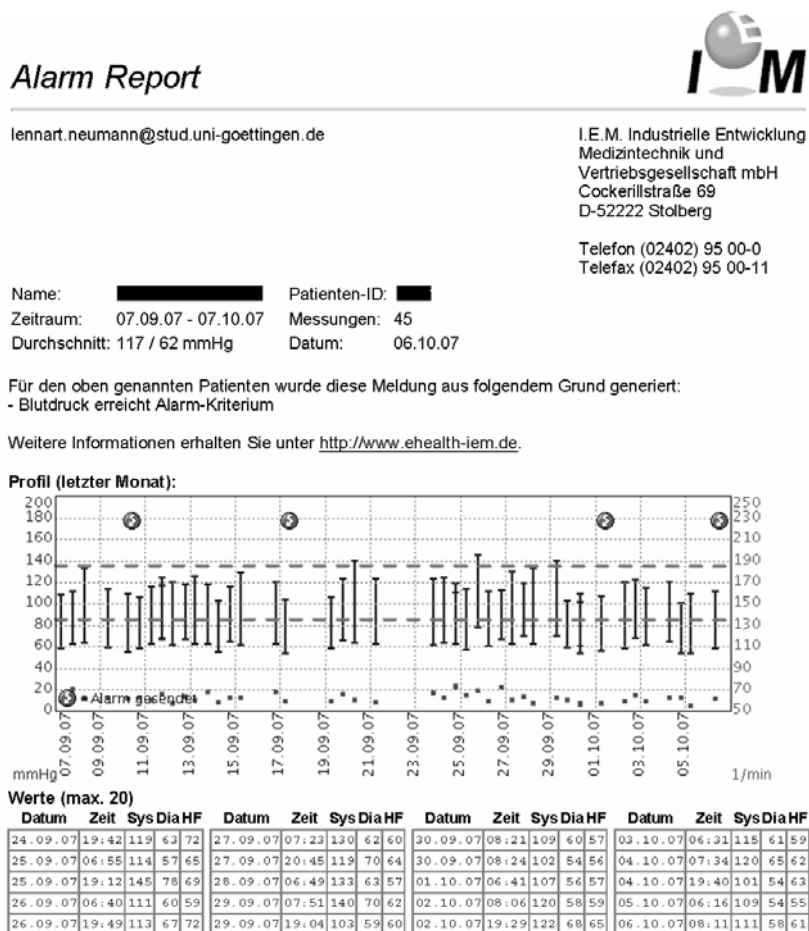


Abb.1 Darstellung eines Alarm-Reports, welcher bei Verletzung der Alarmregeln an den Arzt verschickt wird.

Um die Messwerte an eine zentrale Datenbank übertragen zu können, ist ein handelsübliches Mobiltelefon erforderlich, das mit Bluetooth® ausgestattet ist. Nach dem einmaligen Verknüpfen (Pairing) von dem Stabil-O-Graph® und Mobiltelefon werden die Werte nach einer Messung vollautomatisch über das Mobiltelefon verschickt und in der Datenbank

gespeichert. Ist das Mobiltelefon nicht betriebsbereit oder kein Netz verfügbar, werden die Daten zu einem späteren Zeitpunkt versendet.

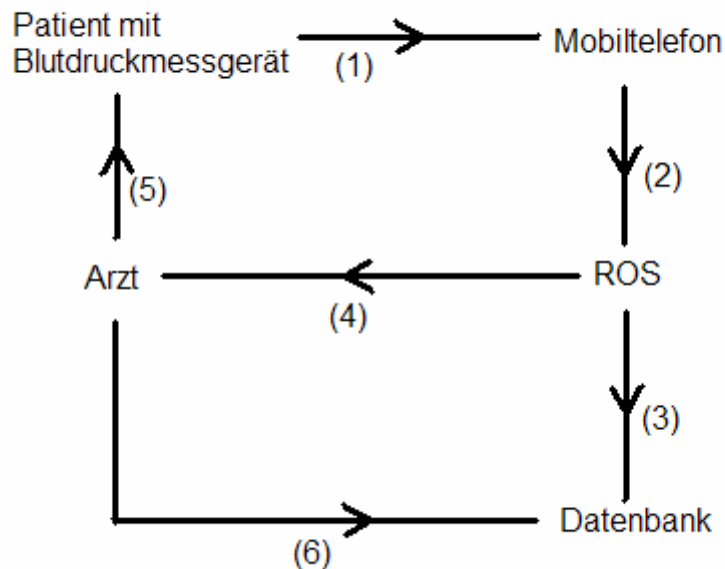


Abb.2: Konzept des Datenmanagement. (1) Die Blutdruckwerte des Patienten werden von dem Messgerät per Bluetooth® an das Mobiltelefon gesendet, (2) das Mobiltelefon sendet die verschlüsselten Blutdruckdaten per SMS an das Remote Operating System (ROS), (3) das ROS entschlüsselt die Daten und leitet sie an die zentrale Datenbank weiter, (4) wenn die Blutdruckdaten die Alarmgrenzen verletzen, wird ein Alarm generiert, welcher dann zum Beispiel als E-Mail vom ROS an den Arzt versendet wird, (5) der Arzt kann bei einem Alarm zum Beispiel per Telefon mit dem Patienten in Kontakt treten, (6) über ein Webinterface kann der Arzt jederzeit auf die in der Datenbank gespeicherten Daten zurückgreifen.

Der im Folgenden beschriebene Weg der Datenübertragung ist auch in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

Sobald der Patient mit dem Stabil-O-Graph® eine erfolgreiche Messung durchgeführt hat, wird die Datenübertragung zum Mobiltelefon initiiert. Wenn das Telefon, welches mit dem Messgerät verknüpft ist, erreichbar ist, erhält es einen Datenstrom, der sowohl alle nötigen Informationen zum Datentransfer als auch die Messdaten selber enthält. Die Messdaten sind in ein proprietäres Protokoll eingebettet, das eine eindeutige Zuordnung von Patient, Messgerät und Messwert erlaubt. Durch diese geordnete Kommunikation wird sichergestellt, dass alle Daten vollständig und korrekt beim Empfänger ankommen. Vom Mobiltelefon zur zentralen Datenbank werden die Messwerte per SMS verschickt. Für diesen Zweck generiert das Blutdruckmessgerät eine Reihe von AT-Befehlen, um zu veranlassen, dass ein oder mehrere Messwerte an eine festgelegte Zielrufnummer verschickt werden. Um Kosten zu

sparen, werden die Messwerte typischerweise nur landesweit versendet, das heißt, die nationale Empfangsstation Remote Operating System (ROS) erhält die SMS, entschlüsselt ihren Inhalt und leitet diesen per TCP/IP über einen gesicherten Kanal an den zentralen Datenbank-Server weiter. Von nun an stehen die Messwerte dem berechtigten Arzt, oder auch, wenn gewünscht, dem Patienten uneingeschränkt zur Verfügung. Sollten die Messwerte die definierten Alarmkriterien verletzen, kann durch das ROS ein Alarm-Report an den Arzt verschickt werden, welcher dann wiederum mit dem Patienten in Kontakt treten kann.

2.3.3 Datenabfrage per Web-Browser

Die versendeten Messwerte können mit einem Web-Browser, z. B. dem Internet Explorer oder Firefox, betrachtet werden. Erforderlich ist lediglich eine Verbindung zum Internet. Nachdem sich der Benutzer authentifiziert hat, stehen ihm die Daten zur Verfügung, zu denen er eine Zugriffsberechtigung hat. Dem Patienten kann ebenfalls die Möglichkeit eingeräumt werden, seine Messergebnisse und persönlichen Daten einzusehen. Der Arzt hat die Erlaubnis, alle Daten seiner Patienten zu sehen und zu analysieren. Er kann auch neue Patienten anlegen und bestimmen, welcher Patient mit welchem Gerät Messungen durchführt. Des Weiteren ist es dem Arzt möglich, über den Web-Browser individuelle Alarmregeln und Einstellungen bei den Patienten festzulegen.

Um eine gesicherte Verbindung zwischen der Datenbank und dem Benutzer zu garantieren, werden die Daten über SSL verschlüsselt. Diese abhörsichere HTTPS-Verbindung entspricht dabei dem Stand der Technik. Technische Voraussetzungen für die Datenabfrage per Web-Browser sind ein Standard-PC, ein Internetzugang und ein funktionsfähiger Browser.

2.4 Medikamente und Lebensstiländerung

Zur additiven oder initialen Bluthochdrucktherapie wurden die Patienten in der Studie entsprechend den aktuellen Behandlungs-Richtlinien mit einem AT1-Rezeptorantagonisten behandelt. Hierbei wurde der Wirkstoff Irbesartan gewählt. Der Wirkstoff Irbesartan wurde in Form des Präparates Aprovel™ der Firma Sanofi-Aventis GmbH verabreicht. War eine weitere Steigerung der antihypertensiven Therapie notwendig, erfolgte dies ebenfalls entsprechend den aktuellen Behandlungsrichtlinien.

Die Patienten wurden nach den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V., welche sich an den „Guidelines of the management of arterial hypertension“ der European Society of

Cardiologie und der European Society of Hypertension (Mancia et al. 2007) orientieren, behandelt. Die Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V., welche im Jahr 2007 überarbeitet wurden, stellen somit einen weitgehenden aktuellen Konsens bezüglich der Therapie bei Bluthochdruck dar. Des Weiteren wurden die Therapieentscheidungen und Medikationsanpassungen individuell für jeden Patienten nach der üblichen klinischen Praxis durch den Prüfarzt getroffen, es wurde in keinem Fall in automatisierter Form oder nach einem festgelegtem Protokoll auf die gemessenen Werte reagiert.

Es wurde neben der medikamentösen Therapie auch eine Änderung des Lebensstils der Patienten angestrebt. Hierbei sind unter anderem folgende Empfehlungen zu erwähnen: Beendigung des Rauchens, Gewichtsreduktion, Verminderung des Alkoholkonsums, körperliche Bewegung und Sport, Reduktion des Kochsalzkonsums, sowie die Vermeidung von zu viel tierischen und gesättigten Fetten in der Ernährung.

Zur medikamentösen Therapie des Bluthochdrucks wurden neben dem bereits erwähnten AT1-Rezeptorantagonisten noch folgende Medikamentenklassen eingesetzt: Diuretika, Beta-Rezeptor-Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Alpha-Rezeptor-Blocker.

Die Zusammenstellung mehrerer Medikamente zu Kombinationstherapien aus diesen Klassen wurde gemäß der aktuellen Studienlage und der gültigen Leitlinien durchgeführt. Dabei wurden natürlich die individuellen Bedürfnisse der Patienten, wie gegebenenfalls auftretende unerwünschte Wirkungen und andere Grunderkrankungen mit bei der Therapieplanung und den Medikamentenauswahl berücksichtigt.

2.5 Studienbeschreibung

2.5.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine monozentrische offene, prospektive Studie. Sie diente zur Untersuchung des Effekts des „telemetrischen Blutdruck-Monitoring“ auf die Einstellung des Blutdrucks bei nicht ausreichend Blutdruck-kontrollierten Hypertonikern, die mit einem AT1-Rezeptorantagonisten therapiert wurden. Die Studie beinhaltete 60 Patienten, die in 2 Gruppen randomisiert wurden. Die Struktur der beiden Gruppen ist im Kapitel 2.2 (Patientenkollektiv; S. 9) beschrieben. Die Experimentalgruppe erhielt dabei die Versorgung mit dem „telemetrischen Blutdruck-Monitoring“, wohingegen die Kontrollgruppe eine Standardversorgung ohne Telemetrie erhielt. Beide Gruppen wurden gemäß der Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V. behandelt. Der Untersuchungszeitraum der Patienten in der

Studie erstreckte sich in beiden Gruppen über drei Monate, jeder Patient nahm also für drei Monate an der Studie teil. Die gesamte Dauer der Studie war auf 12 Monate festgelegt. Das Pharma-Unternehmen Sanofi-Aventis GmbH und die Firma I.E.M. GmbH waren Sponsoren der Studie.

2.5.2 Studienablauf

Der Ablauf der Studie war im Vorfeld der Untersuchung in einem Prüfplan definiert. Dieser Prüfplan ist in Tabelle 3 gezeigt. In ihm sind alle relevanten Untersuchungen und Zeitpunkte der Datenerhebungen während des Studienablaufes festgehalten. Dieser Zeitplan wurde während der gesamten Studie strikt eingehalten und stets befolgt.

Im Rahmen des Prüfplans konnten so bei allen in der Studie eingeschlossenen Patienten die anfänglichen und abschließenden 24-Stunden-Blutdruckmessungen durchgeführt werden. In Bezug auf die Laboruntersuchungen und den 24-Stunden-Sammelurin mussten allerdings Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Patienten, die zu dem vorgesehenen Termin nicht zur Probenabgabe erschienen waren, erhielten einen zeitnahen Wiederholungstermin. War ein Patient zu diesem Termin nicht erschienen, wurde er von der Laborwertung bzw. Sammelurinauswertung ausgeschlossen. Ein genereller Ausschluss aus der Studie aufgrund fehlender Laborergebnisse erfolgte aber nicht. Das heißt, dass in den Ergebnissen der Laboruntersuchungen nur Patienten mit zwei, nach dem Prüfplan gültigen Probenabgaben ausgewertet wurden.

Untersuchung	Screening		Einschluss/ Randomisierung	Experimentalphase			
	Woche	-2		-1	0	4	8
(1)		X					
(2)		X	X	X			X
(3)		X	X	X			X
(4)		X	X	X			X
(5)		X	X	X			X
(6)		X					X
(7)		X					
(8)		X					X
(9)					X	X	X

Tab.3: Zeitplan für die Messungen und den Untersuchungsablauf. (1) medizinische Vorgeschichte, (2) medizinische Statusuntersuchungen, (3) Körpergewicht, (4) Pulsfrequenz, (5) Blutdruck, (6) 24-Stunden-Urinprobenuntersuchungen und Laboruntersuchungen, (7) Elektrokardiogramm, Ergometrie, Echokardiografie (optional), (8) 24-Stunden-Blutdruckmessungen, (9) monatlicher schriftlicher Alert-Status-Bericht.

Screening-Phase und Einschluss in die Studie

Vor Einschluss eines Patienten in die Studie, also in der Screening-Phase, wurde mit Hilfe eines „Case Report Form“ geprüft, ob ein Einschluss möglich war. Der „Case Report Form“ enthielt dabei alle möglichen Einschluss- und Ausschlusskriterien. Die klinisch relevanten Daten hierfür wurden aus der medizinischen Vorgeschichte des Patienten und der Voruntersuchung vor Einschluss in die Studie entnommen.

Die Voruntersuchung, soweit noch nicht vorhanden oder nicht mehr aktuell, beinhaltete neben demografischen Daten, wie Alter, Körpergröße und Körpergewicht, auch die Messung des Blutdrucks und Puls, sowie eine körperliche Untersuchung und Anamnese. Vor Einschluss in die Studie wurden ebenfalls eine Laboruntersuchung des Blutes sowie eine Untersuchung von 24-Stunden-Sammelurin durchgeführt. Befunde einer EKG-Untersuchung, einer ergometrischen Untersuchung und einer Echokardiografie wurden optional, soweit vorhanden und klinisch notwendig, in der Screening-Phase mit berücksichtigt. Entscheidend für den Einschluss in die Studie war das Vorliegen einer 24-Stunden-Blutdruckmessung, die ein Ergebnis, wie oben unter den Einschlusskriterien beschrieben, erbracht haben musste. Nach Sammlung und Prüfung dieser Daten und dem Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung des zuvor aufgeklärten Patienten, konnte dann unter Berücksichtigung der Einschluss- und Ausschlusskriterien ein Einschluss bzw. Ausschluss in die Studie erfolgen. Mit Einschluss in die Studie erfolgte nun die Randomisierung der Patienten nach Alter, Gewicht und Geschlecht auf die beiden Studiengruppen.

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten der Experimentalgruppe eine Versorgung mit einem Set zur telemetrischen Blutdruckselbstmessung. Das von den Patienten erhaltene Set umfasste dabei einen Stabil-O-Graph® der Firma I.E.M. GmbH mit passender Oberarmmanschette, sowie ein Mobiltelefon der Firma Nokia GmbH mit passendem Akkuladegerät. In dem Set, welches in Form einer Tasche ausgegeben wurde, waren die Bedienungsanleitungen der Geräte und Patienteninformationsmaterial zu dem Verfahren und der Technik enthalten.

Bei Übergabe des Sets wurde den Patienten die Bedienung der Geräte, sowie die korrekte Anlage der Oberarmmanschette gezeigt, erklärt und eingeübt. Eine für den Patienten passende Oberarmmanschette wurde ausgewählt. Im Anschluss wurde eine durch den Patienten selbstständig durchgeführte Probemessung unter Beobachtung vollzogen und ggf. Fehler bei der Bedienung oder der Messung korrigiert und erneut geübt.

Die Patienten wurden instruiert einmal am Tag morgens ihren Blutdruck mit diesem Set zu messen. Hierbei sollten sie sich möglichst in Ruhe (fünf Minuten vor der Messung ruhig hinsetzen) befinden. Neben der Versorgung mit dem Set zur telemetrischen Blutdruckselbstmessung erhielten die Patienten eine additive oder initiale Einstellung mit Irbesartan bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 600 mg, in diesem Fall das Präparat Aprovel™ der Firma Sanofi-Aventis GmbH. Bei einem Teil der Patienten wurde die tägliche Wirkstoffdosis auch auf eine morgendliche und abendliche Gabe verteilt.

Die Patienten der Kontrollgruppe wurden nicht mit einem telemetrischen Blutdruckmessgerät versorgt. Diese Gruppe erhielt eine Standardversorgung nach den gültigen Leitlinien und wurde ebenfalls additiv oder initial mit Irbesartan bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 600 mg therapeutisch versorgt. Nun erfolgte der Übergang in die Experimentalphase

Experimentalphase

Die Experimentalphase dauerte nach Einschluss in die Studie drei Monate. Während dieser Zeit sollten die Patienten der Experimentalgruppe täglich morgens einmal ihren Blutdruck messen. Die Werte aus diesem Zeitraum wurden gesammelt und ausgewertet. Für jeden Patienten der Experimentalgruppe gab es festgelegte Alarmer, wie im Kapitel 2.5.3 (Alarmerinstellungen; S. 21) aufgeführt, bei welchen der Arzt über die Werte des Patienten per E-Mail informiert wurde. Diese Information erhielt der Arzt in Form eines „Alarm Reports“ per E-Mail. Bei Überschreiten oder Unterschreiten der festgelegten Grenzwerte wurde dann per Telefon der Patient von dem Arzt konsultiert. Bei Telefonaten mit den Patienten wurden dann Fragen zur Medikamentencompliance, der Befindlichkeit, sowie dem weiteren Vorgehen und ggf. Therapieumstellungen geklärt. Auch hatten die Patienten im Rahmen dieser telefonischen Konsultationen die Möglichkeit, Fragen und Probleme der Therapie und sonstiger Belange zu thematisieren und mit dem Arzt zu klären.

Des Weiteren erhielten die Patienten jeden Monat eine Übersicht ihrer Messwerte per Post in Form eines monatlichen Alarm Reports.

Zum Abschluss der Studie, also nach drei Monaten, wurden wie im Prüfplan dargestellt, eine 24-Stunden-Blutdruckmessung, eine 24-Stunden-Urinprobenuntersuchung und eine Laboruntersuchung des Blutes durchgeführt. Es wurde des Weiteren eine körperliche Untersuchung durchgeführt und eine vollständige medizinische Anamnese erhoben. Zeigte sich in der abschließenden 24-Stunden-Blutdruckmessung eine unzureichende

Blutdruckeinstellung, wurde ggf. die Therapie angepasst, z. B. durch Steigerung der Medikamentendosis. Auch eine Übertherapie führte zu einer Anpassung der Therapie.

2.5.3 Alarmeinstellungen

Im Folgenden wird nun auf die in der Studie verwendeten Alarmeinstellungen eingegangen. Ein Verstoß gegen die im Vorhinein definierten Alarmregeln führte während der Experimentalphase bei Patienten mit telemetrischer Überwachung zu einer Benachrichtigung des Prüfarztes per E-Mail.

Die Patienten wurden zur Vergabe der Alarmregeln in zwei Subgruppen eingeteilt. Für Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenerkrankung galten härtere Alarmgrenzen als für die Patienten ohne entsprechende Begleiterkrankungen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenerkrankung lag die Alarmgrenze für den Mittelwert aus fünf Messungen bei maximal 130/80 mmHg. Bei Patienten ohne Diabetes mellitus oder einer Nierenerkrankung hingegen lag diese Alarmgrenze bei 135/85 mmHg. Sowohl eine Überschreitung des Mittelwertes aus fünf Messungen des systolischen als auch des diastolischen Wertes löste einen Alarm aus. Waren beide Werte über der Alarmgrenze, wurde natürlich auch eine E-Mail an den Prüfarzt verschickt.

Für Einzelmessungen wurde in der strenger eingestellten Subgruppe, mit den oben erwähnten Erkrankungen, als Alarmgrenze 150/100 mmHg festgelegt, in der weicher eingestellten Subgruppe dagegen 160/110 mmHg.

Die Untergrenze des Blutdrucks, welche ebenfalls zur Auslösung eines Alarms führte, war in beiden Gruppen gleich und wurde bei den Mittelwerten aus fünf Messungen auf 100/60 mmHg festgesetzt. Bei Einzelmessungen lag die Untergrenze zur Auslösung eines Alarms bei 90/50 mmHg.

Es wurde ebenfalls ein Alarm ausgelöst, wenn von einem Patienten drei Tage keine Messwerte übertragen wurden.

Nach Abschluss eines Monats wurde durch das System automatisch ein Report mit allen in diesem Zeitraum gesammelten Messwerten und Alarmen generiert. Dieser wurde dann den Patienten in schriftlicher Form per Post zugesandt.

2.6 Ethische Belange und Datenschutz

2.6.1 Votum der Ethikkommission

Die Durchführung der Studie zu einem Medizinprodukt geschah in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki und dem in der Bundesrepublik Deutschland geltenden Gesetz über Medizinprodukte.

Das Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen wurde vom Projektleiter eingeholt. Studienprotokoll und Studienkonzept sowie die Bögen zur Patienteninformation und zur Einwilligungserklärung wurden der Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt.

2.6.2 Aufklärung und Einwilligung des Patienten

Die Patienten wurden vor Aufnahme in die Studie, wie in Kapitel 2.1 (Ein- und Ausschlusskriterien; S. 8) beschrieben, aufgeklärt, informiert und mussten sie schriftlich in die Teilnahme einwilligen.

2.6.3 Versicherung

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um die klinische Prüfung eines Medizinproduktes, daher galt für die Durchführung das Gesetz über Medizinprodukte. Es fand hier der §23 des Medizinproduktgesetzes Anwendung. Das verwendete Medizinprodukt trägt das CE-Zertifikat und wurde des Weiteren, wie in §23 festgelegt, in diese Studie nicht in einer veränderten Zweckbestimmung, einer zusätzlich invasiven oder in einer andere belastende Weise eingesetzt.

2.6.4 Datenschutz und Archivierung

Alle im Rahmen der Studie anfallenden Daten unterliegen dem Datenschutz. Personengebundene Daten wurden nicht weitergegeben. Die Weitergabe von Prüfbögen sowie die Datenspeicherung zur Auswertung erfolgten nur mit pseudoanonymisierten Daten. Nach Abschluss der Studie werden die Studienunterlagen gemäß den Bestimmungen des

Datenschutzes bzw. des Arzneimittelgesetzes verwaltet. Zudem liegt für das verwendete Telemetrie-System der Firma I.E.M. GmbH eine Datenschutz-Zertifizierung vor.

2.6.5 Geheimhaltungserklärung

An der Studie beteiligte Personen, denen die Informationen zugänglich gemacht wurden, mussten informiert sein, dass diese Informationen vertraulich sind und von ihnen nicht weitergetragen werden dürfen.

Die Patienten wurden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in anonymer Form gespeichert und für wissenschaftliche Auswertungen (Publikationen, Promotionen, Dossiers) verwendet werden können. Die Patienten haben das Recht, über die gespeicherten Daten informiert zu werden.

2.7 Erhobene Daten

2.7.1 24-Stunden-Blutdruckmessung

Im Rahmen der zu Beginn und zum Abschluss der Studie durchgeführten 24-h Blutdruckmessung wurden die im Folgenden aufgeführten Parameter gesammelt und ausgewertet: Mittelwerte für Systole, Diastole und Puls am Tag, in der Nacht, sowie über den gesamten Messzeitraum; die maximalen und minimalen Werte für Systole, Diastole und Puls am Tag, in der Nacht, sowie über den gesamten Messzeitraum von 24 Stunden.

Des Weiteren wurde die Nachtabsenkung für Systole und Diastole berechnet. Hierzu lag folgende Formel zugrunde, nach welcher die Nachtabsenkung in Prozent angegeben werden konnte:

$$\text{Nachtabsenkung} = \left(\frac{\text{Mittelwert(Nacht)}}{\text{Mittelwert(Tag)}} \times 100 - 100 \right) \times -1$$

Auch der Pulsdruck für Tag, Nacht und den gesamten Messzeitraum wurde errechnet, es wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{Pulsdruck} = \text{Blutdruck(systolisch)} - \text{Blutdruck(diastolisch)}$$

2.7.2 Sammelurin und Labor

In den beiden durchgeführten 24-Stunden-Sammelurinuntersuchungen und Laboruntersuchungen des Blutes wurden folgende Werte erhoben bzw. über Formeln

berechnet: Harnsäure [mg/dl], Kreatinin im Serum. [mg/dl], Natrium [mmol/l], Kalium [mmol/l], Cholesterin [mg/dl], Triglyceride [mg/dl], Hb [g/dl], Kreatinin-Clearance aus Urin [ml/min/1,73m²], Kreatinin-Clearance nach MDRD Formel korrigiert auf Körperoberfläche [ml/min/1,73m²] und Protein im Urin [mg/24h].

Die Kreatinin-Clearance wurde in der Studie auf zwei Arten bestimmt. Zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance mit Hilfe des 24-Stunden-Sammelurins wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{Kreatinin - Clearance [ml / min]} = \frac{\text{Urin - Kreatinin [mg / dl]} \times V [\text{ml}]}{\text{Serum - Kreatinin [mg / dl]} \times t [\text{min}]}$$

Des Weiteren wurde die Kreatinin-Clearance mit Hilfe der gekürzten MDRD-Formel berechnet:

$$\text{Glomeruläre Filtrationsrate [ml / min/1,73m}^2] = 186 \times \text{Serum - Kreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \\ (\times 0,742 \text{ bei Frauen}), (\times 1,21 \text{ bei schwarzer Hautfarbe})$$

Diese wurde dann mit Hilfe der folgenden Formel auf die Körperoberfläche korrigiert:

$$\text{Kreatinin - Clearance [ml / min} \times 1,73\text{m}^2] = \frac{\text{Kreatinin - Clearance} \times 1,73}{\text{KOF}}$$

Für die Berechnung der Körperoberfläche wurde die Formel nach DuBois verwendet:

$$\text{KOF} = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$$

2.7.3 Weitere erhobene Daten

In der Experimentalphase der Studie wurden die Blutdruckwerte der Patienten der Experimentalgruppe aus den Eigenmessungen gesammelt. Aus den einzelnen Messwerten wurden dann monatliche Mittelwerte gebildet. So lagen dann für jeden Monat Mittelwertdaten für den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie den Puls vor.

Des Weiteren wurde die Anzahl der Messungen, der Alarme, der telefonischen Kontakte und Interventionen sowie der Therapieänderungen bzw. Änderung der Medikation dokumentiert und ausgewertet. Bei der Zählung der Alarme wurde unterschieden zwischen Alarmen aufgrund von Messhäufigkeitsunterschreitungen und Alarmen aufgrund von nicht regelgerechten Blutdruckwerten.

Ebenfalls wurde der Verlauf der Irbesartandosis und die Anzahl der anderen zur Blutdrucksenkung eingesetzten Medikamentenklassen, zu Beginn und zum Abschluss der Studie, protokolliert. Auch die Irbesartandosis nach der zweiten 24-Stunden-

Blutdruckmessung, also nach Beendigung der Experimentalphase, wurde dokumentiert und im Rahmen der Studie zur Auswertung herangezogen.

2.8 Angaben zur Statistik

Zur Sammlung und Recherche der Daten wurden neben Patientenakten und schriftlichen Befunden das praxisinterne EDV-System benutzt. Die Blutdruckdaten aus den Eigenmessungen der Patienten waren über das Webinterface der Firma I.E.M GmbH verfügbar. Sämtliche Daten wurden in Excel 2002 und SSPS 16 gespeichert und statistisch ausgewertet. Zur Signifikanzprüfung wurden gepaarte t-Tests mit zweiseitiger Verteilung und t-Tests für zwei Stichproben gleicher Varianz mit zweiseitiger Verteilung angewendet. Als Indikator für eine Signifikanz wurde ein p-Wert kleiner als 0.05 gewertet. Des Weiteren kam für die statistische Auswertung des Erreichens der Blutdruckziele der Exakte Fisher-Test zur Anwendung. Alle statistischen Auswertungen würden durch einen Statistiker der Firma I.E.M validiert.

3. Ergebnisse

3.1 24-Stunden-Blutdruckmessungen

3.1.1 Gesamtdaten

Es wurden die Daten der 24-Stunden-Blutdruckmessungen zu Beginn und zum Abschluss der Studie der Kontrollgruppe (KG) und der Experimentalgruppe (EG) miteinander verglichen.

Hierbei zeigte sich eine Absenkung des Mittelwertes des Blutdrucks in beiden Gruppen von der ersten zur zweiten 24-Stunden-Blutdruckmessung. Der Zielblutdruck war durch die aktuellen Leitlinien definiert.

In der Kontrollgruppe wurde der Blutdruck von $141,4 \pm 12,6 / 82,1 \pm 6,5$ mmHg auf $131,6 \pm 11,8 / 75,1 \pm 8,2$ mmHg gesenkt. In der Experimentalgruppe sank der Blutdruck von $143,3 \pm 11,0 / 82,6 \pm 10,5$ mmHg in der ersten 24-Stunden-Blutdruckmessung, auf $126,3 \pm 6,3 / 73,6 \pm 7,3$ mmHg in der zweiten 24-Stunden-Blutdruckmessung. Die Signifikanzanalyse ergab ein $p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$ für die Absenkung des systolischen (Abbildung 3) bzw. des diastolischen (Abbildung 4) Blutdrucks in der Experimentalgruppe und in der Kontrollgruppe von $p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$.

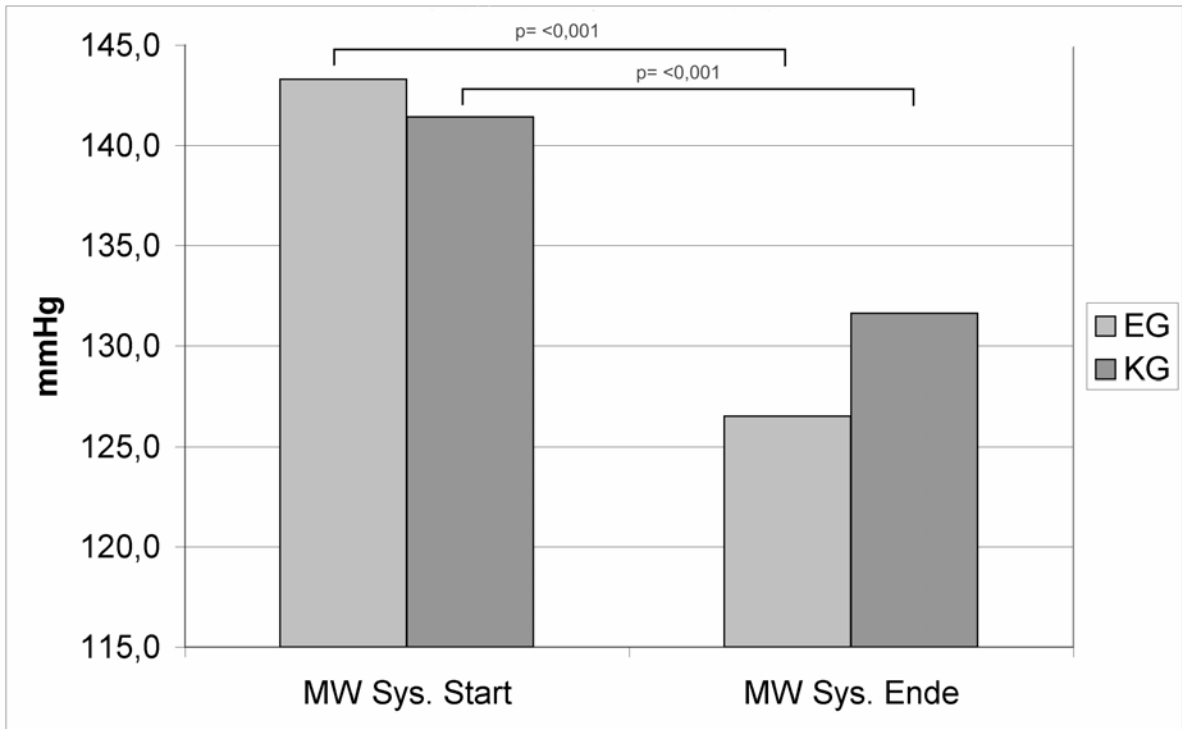


Abb.3 Unterschiede zwischen der Experimentalgruppe (EG) und Kontrollgruppe (KG) in Bezug auf den Mittelwert des systolischen Blutdrucks zu Beginn der Studie (MW Sys. Start) und zum Abschluss der Studie (MW Sys. Ende).

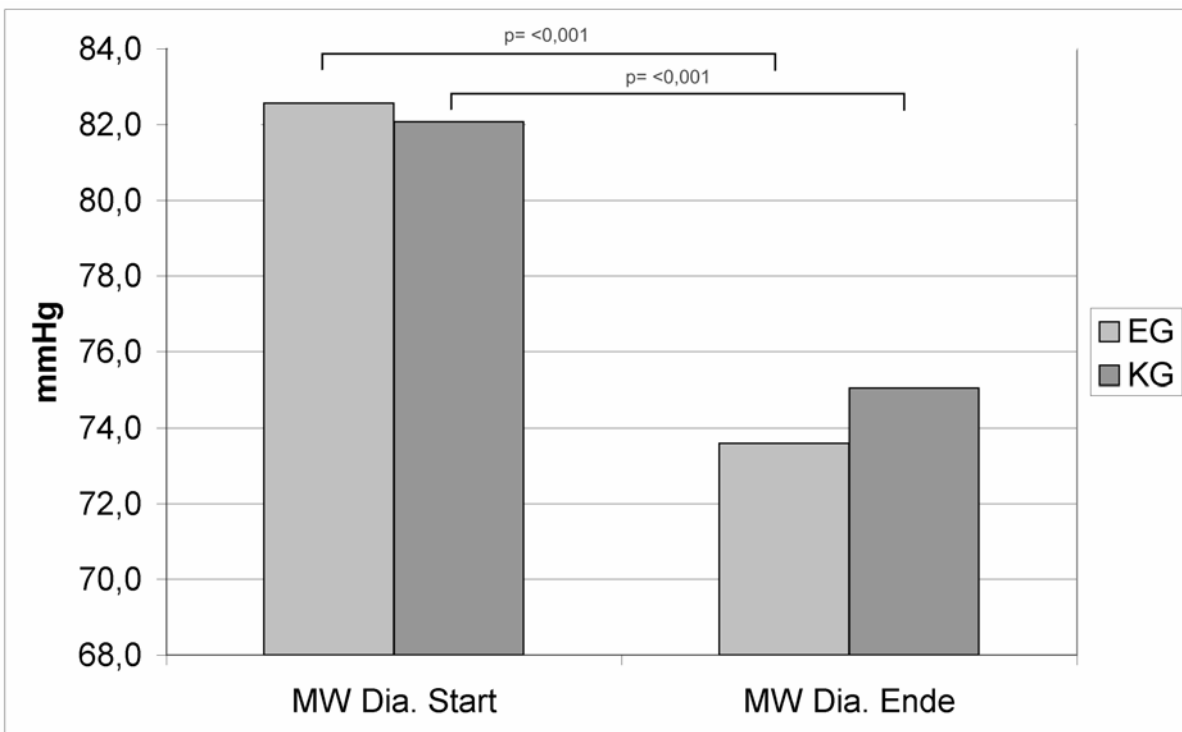


Abb.4 Unterschiede zwischen der Experimentalgruppe (EG) und Kontrollgruppe (KG) in Bezug auf den Mittelwert des diastolischen Blutdrucks zu Beginn der Studie (MW Dia. Start) und zum Abschluss der Studie (MW Dia. Ende).

Bei den systolischen Blutdruckwerten betrug die Absenkung -17,0 mmHg in der Experimentalgruppe und -9,8 mmHg in der Kontrollgruppe. Hieraus ergibt sich eine Signifikanz von $p=0,032$. Die Absenkung der diastolischen Blutdruckwerte betrug im Mittel -9,0 mmHg in der Experimentalgruppe und -7,0 mmHg in der Kontrollgruppe. Die Prüfung der Signifikanz ergab $p=0,356$. Dieser Zusammenhang ist in der Abbildung 5 dargestellt.

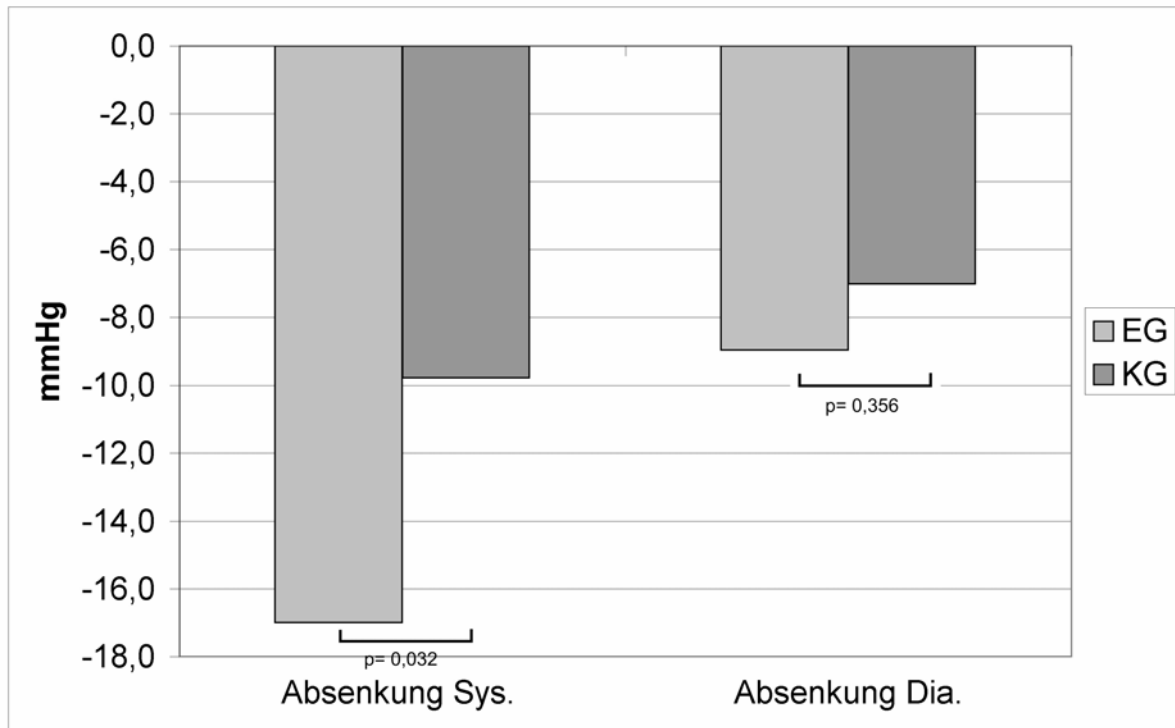


Abb.5 Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe (KG) und Experimentalgruppe (EG) in Bezug auf die Absenkung der Mittelwerte des systolischen und des diastolischen Blutdruckes im Verlauf der Studie.

In der folgenden Tabelle 4 sind die Maximal- und Minimalwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks aus den beiden 24-Stunden-Blutdruckmessungen dargestellt. Sie sind mit den p-Werten aus der Signifikanzprüfung versehen.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Sys. Max.	EG	191,8 ±22,3	175,4 ±23,1	-16,4 ±34,0	0,017*	0,717
	KG	191,2 ±26,2	178,0 ±28,0	-13,2 ±31,2	0,030*	
Sys. Min.	EG	99,9 ±17,2	92,5 ±11,2	-7,3 ±19,1	0,053	0,461
	KG	97,7 ±15,0	94,4 ±16,8	-3,3 ±21,9	0,426	

Fortsetzung Tab..4

Gruppe		Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Dia. Max.	EG	123,4 ±22,7	110,8 ±19,1	-12,6 ±28,8	0,029*	0,640
	KG	125,1 ±22,5	109,2 ±23,2	-15,9 ±25,1	0,002*	
Dia. Min.	EG	52,0 ±10,7	49,9 ±8,2	-2,1 ±11,2	0,326	0,992
	KG	49,9 ±6,9	47,8 ±8,0	-2,1 ±11,1	0,307	

Tab.4 Aufgeführt sind die Mittelwerte für die systolischen Maximalwerte (Sys. Max.) und Minimalwerte (Sys. Min.) sowie die diastolischen Maximalwerte (Dia. Max.) und Minimalwerte (Dia. Min.). Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg angegeben.

Des Weiteren wurden die Messwerte des Pulses ausgewertet. Hierbei handelt es sich, ebenso wie bei den Blutdruckwerten, um Mittelwerte aus den beiden 24-Stunden-Blutdruckmessungen. In der Tabelle 5 sind die Messwerte aufgelistet.

Gruppe		Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Puls gesamt	EG	75,0 ±11,0	74,7 ±10,2	-0,3 ±8,1	0,847	0,400
	KG	73,3 ±13,2	71,3 ±11,3	-1,9 ±6,5	0,117	
Puls Max.	EG	113,6 ±25,0	117,0 ±28,5	3,4 ±25,4	0,490	0,121
	KG	112,2 ±18,1	105,3 ±22,4	-6,9 ±23,8	0,130	
Puls Min.	EG	50,2 ±8,8	54,0 ±8,6	3,8 ±10,5	0,067	0,566
	KG	52,0 ±12,3	54,3 ±9,6	2,3 ±9,2	0,194	

Tab.5 Aufgeführt sind die Mittelwerte für die Messwerte des Pulses. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Pulsfrequenz (Puls) ist als Zahl der Impulse pro Minute angegeben.

3.1.2 Tages- und Nachtperiode

Es wurden weiterhin die Messdaten der 24-Stunden-Blutdruckmessungen, gesondert für den Tag und die Nacht, ausgewertet. Die beiden Messperioden zusammen bilden dann die oben beschriebenen Gesamtdaten. Die Daten der Tagesperiode finden sich in Tabelle 6, die der Nachtperiode in Tabelle 7. In beiden Perioden wurde ebenfalls, wie auch in den Gesamtdaten, der Puls erfasst.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Sys. Gesamt	EG	145,2 ±11,5	130,1 ±7,1	-15,0 ±12,9	<0,001*	0,139
	KG	144,6 ±12,7	134,9 ±12,7	-9,7 ±14,1	0,001*	
Sys. Max.	EG	189,5 ±23,3	172,7 ±21,0	-16,8 ±33,3	0,013*	0,662
	KG	190,7 ±26,8	177,7 ±28,0	-13,0 ±31,1	0,033*	
Sys. Min.	EG	103,7 ±17,7	98,0 ±13,5	-5,8 ±21,9	0,176	0,416
	KG	102,2 ±15,9	101,3 ±13,5	-1,0 ±22,2	0,817	
Dia. Gesamt	EG	84,3 ±11,3	76,3 ±7,4	-8,1 ±8,6	<0,001*	0,791
	KG	84,8 ±7,5	77,4 ±8,8	-7,5 ±8,4	<0,001*	
Dia. Max.	EG	122,0 ±22,7	108,5 ±19,1	-13,5 ±27,5	0,015*	0,735
	KG	125,0 ±22,3	109,1 ±23,2	-15,9 ±24,9	0,002*	
Dia. Min.	EG	55,2 ±11,9	54,0 ±8,8	-1,1 ±11,8	0,613	0,710
	KG	54,5 ±10,5	52,2 ±9,5	-2,3 ±11,7	0,299	
Puls gesamt	EG	76,7 ±11,6	77,1 ±11,6	0,4 ±9,2	0,819	0,225
	KG	75,8 ±13,7	73,6 ±12,6	-2,2 ±6,4	0,078	
Puls Max.	EG	110,6 ±22,3	117,0 ±28,5	6,4 ±26,0	0,204	0,040*
	KG	112,2 ±18,1	104,7 ±22,3	-7,5 ±23,7	0,101	
Puls Min.	EG	52,9 ±11,7	57,5 ±9,0	4,6 ±13,2	0,075	0,615
	KG	54,1 ±12,6	57,2 ±10,1	3,1 ±9,6	0,097	

Tab.6 Aufgeführt sind die Werte für die Tagesperiode: systolische Gesamtwerte (Sys. gesamt), systolischen Maximalwerte (Sys. Max.) und Minimalwerte (Sys. Min.) sowie die diastolischen Gesamtwerte (Dia. Gesamt), diastolischen Maximalwerte (Dia. Max.) und Minimalwerte (Dia. Min.). Des Weiteren die Messwerte für den Puls in der gesamten Tagesperiode (Puls gesamt), die maximalen Pulswerte (Puls Max.) und die minimalen

*Pulswerte (Puls Min.). Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Außerdem ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse (p<0,05) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg, die Pulsfrequenz (Puls) als Zahl der Impulse pro Minute angegeben.*

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Sys. Gesamt	EG	136,6 ±15,2	117,7 ±8,6	-19,0 ±13,0	<0,001*	0,016*
	KG	130,7 ±17,3	121,5 ±12,2	-9,2 ±16,5	0,005*	
Sys. Max.	EG	167,5 ±17,0	144,4 ±20,3	-23,1 ±22,8	<0,001*	0,054
	KG	159,1 ±22,0	148,5 ±17,0	-10,6 ±25,1	0,031*	
Sys. Min.	EG	111,2 ±17,0	96,7 ±9,6	-14,5 ±17,7	<0,001*	0,203
	KG	108,0 ±18,7	99,9 ±12,7	-8,2 ±19,3	0,030*	
Dia. Gesamt	EG	77,5 ±10,8	66,8 ±7,7	-10,8 ±9,4	<0,001*	0,026*
	KG	73,1 ±6,2	67,6 ±7,4	-5,5 ±8,0	0,001*	
Dia. Max.	EG	99,8 ±16,9	87,5 ±15,4	-12,3 ±17,0	0,001*	0,762
	KG	100,2 ±17,6	89,6 ±13,3	-10,7 ±22,1	0,015*	
Dia. Min.	EG	58,4 ±12,0	52,4 ±8,2	-6,1 ±10,9	0,007*	0,362
	KG	54,2 ±8,3	50,8 ±8,2	-3,4 ±10,9	0,102	
Puls gesamt	EG	69,8 ±10,9	77,1 ±11,8	7,2 ±11,3	0,002*	0,003*
	KG	66,2 ±12,4	65,6 ±11,0	-0,6 ±7,1	0,642	
Puls Max.	EG	89,2 ±22,5	82,8 ±14,8	-6,4 ±20,8	0,117	0,125
	KG	81,3 ±17,3	81,9 ±16,4	0,6 ±11,8	0,792	
Puls Min.	EG	58,8 ±8,7	57,6 ±8,2	-1,2 ±9,4	0,512	0,397
	KG	56,1 ±12,1	57,0 ±9,8	0,9 ±8,7	0,596	

Tab.7 Aufgeführt sind die Werte für die Nachtperiode: systolische Gesamtwerte (Sys gesamt), systolische Maximalwerte (Sys. Max.) und Minimalwerte (Sys. Min.) sowie die diastolischen Gesamtwerte (Dia. Gesamt), die diastolischen Maximalwerte (Dia. Max.) und Minimalwerte (Dia. Min.). Des Weiteren die Messwerte für den Puls in der gesamten Tagesperiode (Puls gesamt), die maximalen Pulswerte (Puls Max.) und die minimalen Pulswerte (Puls Min.). Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Außerdem ist die gruppeninterne

*Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg, die Pulsfrequenz (Puls) als Zahl der Impulse pro Minute angegeben.*

3.1.3 Nachtabsenkung und Pulsdruck

Nachtabsenkung

Wie bereits im Kapitel 2.7.1 (24-Stunden-Blutdruckmessung; S. 23) beschrieben, wurden aus den gewonnenen Daten der beiden 24-Stunden-Blutdruckmessungen der Pulsdruck und die Nachtabsenkung errechnet.

In Bezug auf die Nachtabsenkung des systolischen Blutdrucks zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Steigerung der Absenkung von $0,2 \pm 9,0$ Prozentpunkten bzw. ein Rückgang in Bezug auf den diastolischen Blutdruck von $-1,1 \pm 8,9$ Prozentpunkten im Durchschnitt. In der Experimentalgruppe zeigte sich ein durchschnittlicher Anstieg in Bezug auf die Nachtabsenkung des systolischen Blutdrucks von $3,7 \pm 10,3$ Prozentpunkten im Verlauf der Studie. Es kam zu einer durchschnittlichen Steigerung von $4,6 \pm 11,6$ Prozentpunkten in Bezug auf den diastolischen Blutdruck. In der Kontrollgruppe lag die Nachtabsenkung zu Beginn der Studie in Bezug auf den systolischen bzw. diastolischen Blutdruck bei durchschnittlich $9,4 \pm 9,8$ bzw. $13,3 \pm 8,9$ Prozentpunkten. Zum Abschluss lag sie bei $9,6 \pm 7,8$ für den systolischen Blutdruck und für den diastolischen Blutdruck bei $12,2 \pm 7,3$ Prozentpunkten. In der Experimentalgruppe hingegen lag der Ausgangswert für die Nachtabsenkung bei $5,8 \pm 8,7$ für den systolischen und bei $7,5 \pm 10,1$ für den diastolischen Blutdruck. In der abschließenden 24-Stunden-Blutdruckmessung zeigte sich in der Experimentalgruppe für den systolischen Blutdruck eine Nachtabsenkung von $9,4 \pm 6,7$ sowie für den diastolischen Blutdruck eine Nachtabsenkung von $12,2 \pm 8,8$ Prozentpunkten. Dieser Zusammenhang ist ebenfalls in der Abbildung 6 grafisch dargestellt. Die Varianzanalyse ergab in der Experimentalgruppe für die Änderung der Nachtabsenkung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks ein $p=0,069$ bzw. $p=0,045$ sowie ein $p=0,906$ bzw. $p=0,505$ für die Änderungen in der Kontrollgruppe. Aus der Varianzanalyse der unterschiedlichen Absenkung der beiden Gruppen ergab sich ein $p=0,180$ für die systolische Nachtabsenkung und ein $p=0,041$ für die Nachtabsenkung des diastolischen Blutdruckwertes.

Pulsdruck

In der Kontrollgruppe wurde der Pulsdruck von $59,3 \pm 12,5$ mmHg auf $56,6 \pm 10,2$ mmHg gesenkt. In der Experimentalgruppe sank der durchschnittliche Pulsdruck von $60,7 \pm 9,8$ mmHg in der ersten 24-Stunden-Blutdruckmessung auf $52,7 \pm 9,0$ mmHg in der zweiten 24-Stunden-Blutdruckmessung. Hieraus ergibt sich eine Änderung von $-2,8 \pm 7,4$ mmHg für die Kontrollgruppe bzw. eine Änderung von $-8,1 \pm 6,1$ mmHg in der Experimentalgruppe. Dieser Zusammenhang ist in der Abbildung 6 ebenfalls grafisch dargestellt. Die Signifikanzanalyse ergab somit ein $p < 0,001$ für die Änderung in der Experimentalgruppe und ein $p = 0,054$ in der Kontrollgruppe. Im Vergleich der beiden Gruppen ergibt sich hieraus in der Signifikanzanalyse ein $p = 0,004$.

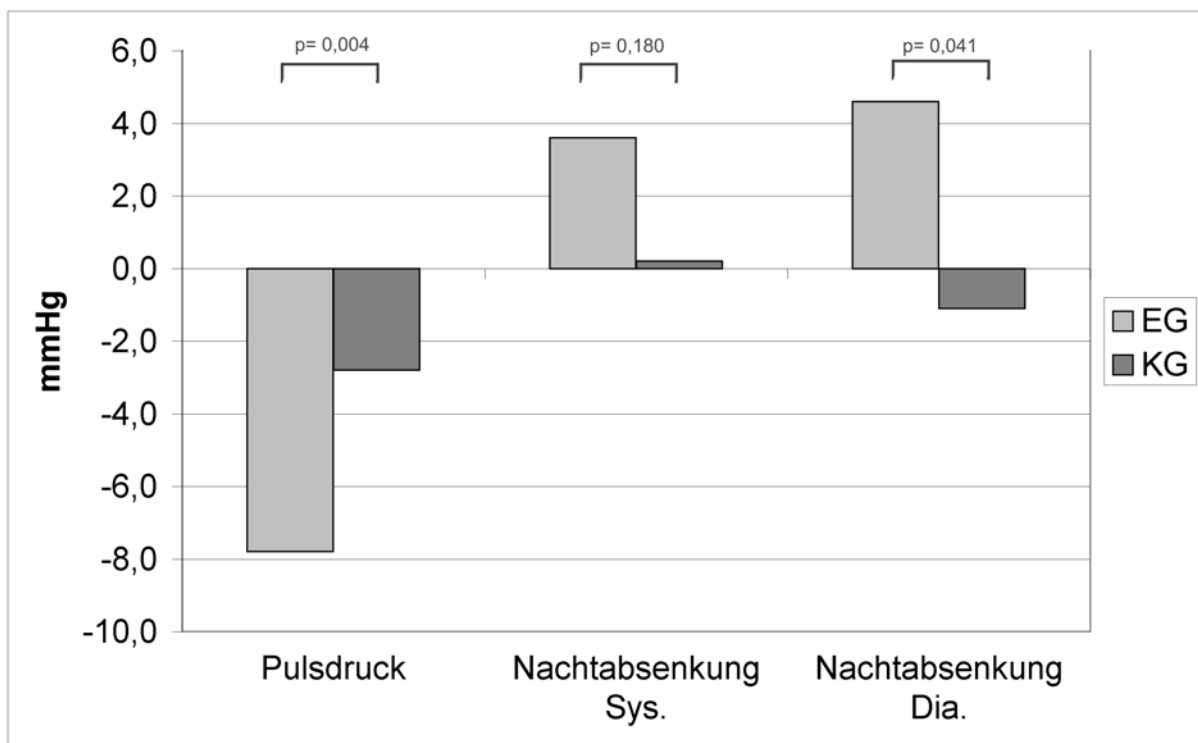


Abb.6 Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe (KG) und Experimentalgruppe (EG) in Bezug auf den durchschnittlichen Pulsdruck sowie Nachtabsenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Verlauf der Studie.

Zusätzlich erfolgte eine Auftrennung des Pulsdrucks in eine Tagperiode und eine Nachtperiode. Diese Daten befinden sich in der Tabelle 8.

Gruppe		Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Pulsdruck Tag	EG	60,8 ±9,5	53,9 ±9,3	-7,0 ±7,7	<0,001*	0,021*
	KG	59,7 ±12,3	57,5 ±10,2	-2,2 ±7,6	0,133	
Pulsdruck Nacht	EG	59,1 ±12,6	50,9 ±9,0	-8,2 ±8,7	<0,001*	0,078
	KG	57,6 ±14,9	53,9 ±11,4	-3,8 ±9,9	0,051	

Tab.8 Aufgeführt sind die Mittelwerte des Pulsdruckes. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Außerdem ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg angegeben.

3.1.4 Subgruppenanalyse

Wie bereits im Kapitel 2.1 (Ein- und Ausschlusskriterien; S. 8) beschrieben, erfolgte eine Einteilung der Patienten bezüglich der Blutdruckzielvorgaben. Hieraus ergaben sich sowohl für die Experimentalgruppe als auch für die Kontrollgruppe jeweils zwei Subgruppen. Diese wurden gesondert ausgewertet und deren Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Mit Subgruppe 1 wird im Folgenden die Gruppe bezeichnet, welche als Blutdruckzielwert 130/80 mmHg hatte, mit Subgruppe 2 die Gruppe mit dem Blutdruckzielwert von 125/75 mmHg.

Subgruppe 1

In der Tabelle 9 sind die Daten aus den beiden 24-Stunden-Blutdruckmessungen für die Subgruppe 1 der Experimental- und Kontrollgruppe dargestellt. In der Tabelle 10 finden sich die Daten der Tagesperiode und in der Tabelle 11 die der Nachtperiode. Des Weiteren sind die Nachtabsenkung in Tabelle 12 und der Pulsdruck in der Tabelle 13 aufgeführt.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Sys. Gesamt	EG	142,4 ±5,6	126,8 ±6,9	-15,6 ±8,2	<0,001*	0,081
	KG	138,9 ±7,1	129,4 ±9,4	-9,5 ±9,2	0,001*	
Sys. Max.	EG	185,1 ±17,9	179,7 ±25,3	-5,4 ±36,1	0,589	0,596
	KG	194,1 ±27,2	181,9 ±28,5	-13,2 ±37,9	0,253	
Sys. Min.	EG	96,6 ±16,1	89,1 ±13,4	-7,4 ±20,6	0,199	0,891
	KG	98,0 ±13,8	89,5 ±18,0	-8,5 ±20,9	0,167	
Dia. Gesamt	EG	82,8 ±9,2	73,6 ±5,4	-9,1 ±6,5	<0,001*	0,332
	KG	81,9 ±6,4	74,8 ±5,3	-6,6 ±7,0	0,003*	
Dia. Max.	EG	126,1 ±23,3	114,9 ±21,6	-11,2 ±34,9	0,250	0,713
	KG	126,8 ±19,2	111,4 ±22,4	-15,5 ±22,8	0,031*	
Dia. Min.	EG	51,4 ±10,6	47,8 ±7,9	-3,6 ±8,9	0,150	0,699
	KG	49,5 ±6,2	47,0 ±7,2	-2,4 ±8,5	0,321	
Puls gesamt	EG	76,0 ±9,7	76,6 ±10,3	0,6 ±8,2	0,782	0,285
	KG	72,1 ±12,2	69,4 ±12,2	-2,6 ±7,1	0,208	
Puls Max.	EG	120,3 ±27,1	126,9 ±28,8	7,2 ±35,5	0,480	0,283
	KG	110,1 ±17,9	103,3 ±23,5	-6,8 ±28,7	0,412	
Puls Min.	EG	50,4 ±5,7	53,7 ±7,6	3,3 ±8,5	0,172	0,742
	KG	49,5 ±8,6	51,5 ±10,1	2,1 ±10,3	0,482	

Tab.9 Aufgeführt sind die Daten aus den 24-Stunden-Blutdruckmessungen der Subgruppe 1: systolische Gesamtwerte (Sys gesamt), systolische Maximalwerte (Sys. Max.) und Minimalwerte (Sys. Min.) sowie die diastolischen Gesamtwerte (Dia. Gesamt), diastolischen Maximalwerte (Dia. Max.) und Minimalwerte (Dia. Min.). Des Weiteren die Messwerte für den Puls in der gesamten Tagesperiode (Puls gesamt), die maximalen Pulswerte (Puls Max.) und die minimalen Pulswerte (Puls Min.). Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Weiterhin ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg, die Pulsfrequenz (Puls) als Zahl der Impulse pro Minute angegeben.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Sys. Gesamt	EG	144,8 ±7,0	131,8 ±7,9	-13,1 ±10,8	<0,001*	0,357
	KG	142,3 ±7,1	132,9 ±9,9	-9,4 ±9,8	0,005*	
Sys. Max.	EG	181,9 ±18,6	179,9 ±25,2	-2,1 ±36,7	0,836	0,448
	KG	193,8 ±27,4	181,5 ±28,4	-13,3 ±37,6	0,243	
Sys. Min.	EG	99,6 ±18,7	94,1 ±16,8	-5,4 ±26,1	0,451	0,963
	KG	104,6 ±13,8	98,8 ±13,5	-5,8 ±19,7	0,305	
Dia. Gesamt	EG	85,0 ±10,1	76,8 ±6,0	-8,2 ±7,2	<0,001*	0,883
	KG	85,1 ±7,6	77,3 ±6,0	-7,8 ±7,8	0,004*	
Dia. Max.	EG	125,9 ±23,5	114,9 ±21,6	-11,1 ±34,9	0,257	0,704
	KG	126,8 ±19,2	111,4 ±22,4	-15,5 ±22,8	0,031*	
Dia. Min.	EG	54,1 ±11,8	53,4 ±9,6	-0,7 ±10,2	0,798	0,554
	KG	55,0 ±8,8	51,9 ±9,7	-3,1 ±10,2	0,299	
Puls gesamt	EG	78,1 ±10,4	79,9 ±12,0	1,8 ±9,4	0,487	0,150
	KG	74,5 ±13,0	71,5 ±13,3	-3,1 ±7,4	0,161	
Puls Max.	EG	115,4 ±20,7	126,9 ±28,8	11,5 ±34,6	0,236	0,129
	KG	110,1 ±17,9	102,3 ±23,0	-7,8 ±28,6	0,346	
Puls Min.	EG	54,0 ±10,2	56,7 ±8,5	2,7 ±9,8	0,321	0,974
	KG	52,6 ±10,7	55,5 ±11,8	2,8 ±11,2	0,378	

Tab.10 Aufgeführt sind die Werte für die Tagesperiode der Subgruppe 1: systolische Gesamtwerte (Sys gesamt), systolische Maximalwerte (Sys. Max.) und Minimalwerte (Sys. Min.) sowie die diastolischen Gesamtwerte (Dia. Gesamt), die diastolischen Maximalwerte (Dia. Max.) und Minimalwerte (Dia. Min.). Des Weiteren die Messwerte für den Puls in der gesamten Tagesperiode (Puls gesamt), die maximalen Pulswerte (Puls Max.) und die minimalen Pulswerte (Puls Min.). Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Weiterhin ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg, die Pulsfrequenz (Puls) als Zahl der Impulse pro Minute angegeben.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Sys. Gesamt	EG	134,5 ±11,0	115,3 ±8,2	-19,2 ±10,7	<0,001*	0,042*
	KG	128,1 ±14,4	118,9 ±10,5	-9,2 ±13,6	0,030*	
Sys. Max.	EG	167,2 ±17,0	138,3 ±11,2	-28,9 ±17,8	<0,001*	0,058
	KG	157,5 ±18,2	145,8 ±18,0	-11,6 ±28,9	0,145	
Sys. Min.	EG	107,9 ±12,7	96,1 ±10,4	-11,8 ±16,4	0,018*	0,374
	KG	104,3 ±16,9	98,5 ±10,6	-5,8 ±18,2	0,275	
Dia. Gesamt	EG	76,5 ±9,6	64,6 ±6,5	-11,9 ±8,1	<0,001*	0,019*
	KG	71,4 ±4,7	66,1 ±3,8	-5,3 ±5,1	0,003*	
Dia. Max.	EG	97,6 ±11,9	83,9 ±12,5	-13,7 ±10,8	<0,001*	0,824
	KG	99,4 ±14,2	87,0 ±8,0	-12,4 ±19,1	0,037*	
Dia. Min.	EG	57,2 ±12,0	49,9 ±7,9	-7,3 ±9,2	0,011*	0,364
	KG	52,5 ±9,0	48,6 ±6,0	-3,8 ±10,1	0,197	
Puls gesamt	EG	69,2 ±10,0	65,9 ±7,9	10,7 ±10,9	0,003*	0,002*
	KG	64,3 ±10,5	62,9 ±11,7	-1,4 ±7,0	0,480	
Puls Max.	EG	91,2 ±29,5	82,1 ±15,3	-9,1 ±26,8	0,223	0,202
	KG	80,7 ±19,3	82,3 ±20,1	1,6 ±13,0	0,663	
Puls Min.	EG	56,2 ±6,3	57,6 ±6,7	1,4 ±7,1	0,486	0,880
	KG	52,8 ±9,2	53,6 ±9,7	0,8 ±10,2	0,769	

Tab.11 Aufgeführt sind die Werte für die Nachtperiode der Subgruppe 1: systolische Gesamtwerte (Sys gesamt), systolische Maximalwerte (Sys. Max.) und Minimalwerte (Sys. Min.) sowie die diastolischen Gesamtwerte (Dia. Gesamt), diastolischen Maximalwerte (Dia. Max.) und Minimalwerte (Dia. Min.). Des Weiteren die Messwerte für den Puls in der gesamten Tagesperiode (Puls gesamt), maximale Pulswerte (Puls Max.) und die minimalen Pulswerte (Puls Min.). Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Weiterhin ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg, die Pulsfrequenz (Puls) als Zahl der Impulse pro Minute angegeben.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Nachtabsenkung Sys.	EG	6,9 ±8,6	12,3 ±6,5	5,4 ±10,7	0,083	0,247
	KG	9,9 ±9,9	10,4 ±7,1	0,5 ±10,6	0,864	
Nachtabsenkung Dia.	EG	9,5 ±8,8	15,7 ±6,9	6,1 ±11,7	0,073	0,088
	KG	15,3 ±9,2	14,1 ±6,3	-1,3 ±0,6	0,648	

Tab.12 Aufgeführt sind die Mittelwerte der Nachtabsenkung in der Subgruppe 1. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Nachtabsenkung ist in Prozent angegeben.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Pulsdruck Gesamt	EG	59,7 ±6,1	53,2 ±7,7	-6,5 ±5,1	0,001*	0,068
	KG	57,0 ±7,6	54,6 ±8,1	-2,4 ±6,0	0,171	
Pulsdruck Tag	EG	59,9 ±5,9	55,0 ±7,9	-4,9 ±7,5	0,031*	0,217
	KG	57,2 ±6,6	55,6 ±8,1	-1,6 ±5,8	0,345	
Pulsdruck Nacht	EG	58,0 ±9,8	50,6 ±7,6	-7,3 ±8,1	0,004*	0,330
	KG	56,6 ±11,7	52,8 ±9,0	-3,9 ±10,9	0,187	

Tab.13 Aufgeführt sind die Mittelwerte des Pulsdruckes in der Subgruppe 1. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg angegeben.

Subgruppe 2

In der Tabelle 14 sind die Daten aus den beiden 24-Stunden-Blutdruckmessungen für die Subgruppe 2 der Experimental- und Kontrollgruppe dargestellt. In der Tabelle 15 finden sich die Daten der Tagesperiode und in der Tabelle 16 die der Nachtperiode. Außerdem sind die Nachtabenkung in Tabelle 17 und der Pulsdruck in der Tabelle 18 aufgeführt.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Sys. Gesamt	EG	144,2 ±14,4	125,8 ±5,9	-18,5 ±13,6	<0,001*	0,145
	KG	143,4 ±15,4	133,4 ±13,2	-10,0 ±16,7	0,030*	
Sys. Max.	EG	198,6 ±24,2	171,1 ±19,7	-27,4 ±28,9	0,004*	0,206
	KG	188,9 ±25,2	174,8 ±27,1	-14,1 ±21,4	0,057	
Sys. Min.	EG	103,1 ±17,7	95,9 ±6,7	-7,2 ±18,3	0,165	0,285
	KG	97,4 ±16,0	98,4 ±14,5	1,0 ±22,3	0,860	
Dia. Gesamt	EG	82,4 ±11,7	73,5 ±8,7	-8,8 ±9,5	0,004*	0,576
	KG	82,2 ±6,7	75,3 ±10,0	-7,0 ±8,8	0,006*	
Dia. Max.	EG	120,6 ±21,7	106,7 ±15,2	-13,9 ±22,5	0,037*	0,718
	KG	123,8 ±24,8	107,4 ±23,6	-17,4 ±28,2	0,032*	
Dia. Min.	EG	52,6 ±10,8	52,1 ±8,0	-0,3 ±0,2	0,874	0,663
	KG	50,3 ±7,4	48,4 ±8,6	-1,7 ±12,5	0,581	
Puls gesamt	EG	74,1 ±12,0	72,9 ±9,7	-1,2 ±8,2	0,587	0,946
	KG	74,3 ±13,8	72,9 ±10,4	-1,4 ±6,1	0,374	
Puls Max.	EG	107,0 ±20,7	107,1 ±24,4	0,1 ±12,1	0,983	0,244
	KG	113,9 ±18,1	106,9 ±21,3	-7,5 ±20,6	0,181	
Puls Min.	EG	49,9 ±11,1	54,2 ±9,6	4,3 ±12,5	0,222	0,636
	KG	54,1 ±14,3	56,6 ±8,5	2,4 ±8,5	0,271	

Tab.14 Aufgeführt sind die Daten aus den 24-Stunden-Blutdruckmessungen der Subgruppe 2: systolische Gesamtwerte (Sys gesamt), systolische Maximalwerte (Sys. Max.) und Minimalwerte (Sys. Min.) sowie die diastolischen Gesamtwerte (Dia. Gesamt), diastolischen Maximalwerte (Dia. Max.) und Minimalwerte (Dia. Min.). Des Weiteren die Messwerte für den Puls in der gesamten Tagesperiode (Puls gesamt), die maximalen Pulswerte (Puls Max.) und die minimalen Pulswerte (Puls Min.). Die Werte sind jeweils für die

Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Weiterhin ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg, die Pulsfrequenz (Puls) als Zahl der Impulse pro Minute angegeben.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Sys. Gesamt	EG	145,5 ±14,6	128,5 ±5,8	-17,0 ±14,8	0,001*	0,240
	KG	146,4 ±15,6	136,5 ±14,4	-9,9 ±17,2	0,036*	
Sys. Max.	EG	197,0 ±25,1	165,6 ±11,8	-31,4 ±22,1	<0,001*	0,063
	KG	188,1 ±26,0	174,6 ±27,3	-13,6 ±27,6	0,068	
Sys. Min.	EG	107,9 ±15,5	101,8 ±7,2	-6,1 ±17,7	0,221	0,254
	KG	100,3 ±17,1	103,3 ±13,2	3,0 ±24,0	0,624	
Dia. Gesamt	EG	83,7 ±12,4	75,8 ±8,6	-7,9 ±10,1	0,012*	0,840
	KG	84,7 ±7,4	77,4 ±10,5	-7,2 ±9,0	0,006*	
Dia. Max.	EG	118,0 ±21,2	102,1 ±13,5	-15,9 ±18,4	0,007*	0,976
	KG	123,5 ±24,4	107,3 ±23,7	-16,2 ±27,2	0,032*	
Dia. Min.	EG	56,2 ±12,0	54,6 ±7,8	-1,6 ±13,6	0,673	0,981
	KG	54,1 ±11,7	52,4 ±9,4	-1,7 ±13,2	0,615	
Puls gesamt	EG	75,2 ±12,6	74,3 ±10,4	-1,0 ±9,2	0,696	0,870
	KG	76,8 ±14,1	75,4 ±11,7	-1,4 ±5,5	0,315	
Puls Max.	EG	105,7 ±22,8	107,0 ±24,6	1,3 ±12,2	0,700	0,177
	KG	113,9 ±18,1	106,6 ±21,5	-7,3 ±20,0	0,167	
Puls Min.	EG	51,7 ±13,0	58,2 ±9,5	6,5 ±16,0	0,152	0,484
	KG	55,4 ±13,8	58,6 ±8,3	3,3 ±8,5	0,146	

Tab.15 Aufgeführt sind die Werte für die Tagesperiode der Subgruppe 2: systolische Gesamtwerte (Sys gesamt), systolische Maximalwerte (Sys. Max.) und Minimalwerte (Sys. Min.) sowie die diastolischen Gesamtwerte (Dia. Gesamt), die diastolischen Maximalwerte (Dia. Max.) und Minimalwerte (Dia. Min.). Des Weiteren die Messwerte für den Puls in der gesamten Tagesperiode (Puls gesamt), maximalen Pulswerte (Puls Max.) und die minimalen Pulswerte (Puls Min.). Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Weiterhin ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den

dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg, die Pulsfrequenz (Puls) als Zahl der Impulse pro Minute angegeben.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Sys. Gesamt	EG	138,8 ±18,1	120,1 ±8,6	-18,7 ±15,2	<0,001*	0,147
	KG	132,9 ±18,5	123,6 ±12,7	-9,3 ±19,0	0,070	
Sys. Max.	EG	167,9 ±16,9	150,6 ±24,9	-17,3 ±26,2	0,028*	0,422
	KG	160,4 ±23,9	150,7 ±15,2	-9,8 ±24,4	0,131	
Sys. Min.	EG	114,4 ±19,9	97,2 ±8,6	-17,2 ±19,2	0,005*	0,339
	KG	111,1 ±18,9	100,9 ±13,7	-10,1 20,5	0,067	
Dia. Gesamt	EG	78,6 ±11,7	68,9 ±8,1	-9,6 ±10,7	0,005*	0,292
	KG	74,4 ±6,8	68,8 ±9,0	-5,6 ±9,9	0,040*	
Dia. Max.	EG	101,9 ±20,5	91,1 ±17,2	-10,9 ±21,9	0,086	0,859
	KG	100,9 ±19,5	91,6 ±15,7	-9,3 ±24,9	0,156	
Dia. Min.	EG	59,6 ±12,0	54,8 ±7,8	-5,2 ±13,1	0,176	0,643
	KG	55,6 ±7,0	52,5 ±9,0	-3,1 ±11,7	0,313	
Puls gesamt	EG	70,5 ±11,8	69,9 ±9,5	3,8 ±11,0	0,223	0,276
	KG	67,8 ±13,2	67,8 ±9,8	0,0 ±7,2	0,984	
Puls Max.	EG	87,1 ±11,6	83,6 ±13,8	-3,6 ±12,8	0,314	0,470
	KG	81,9 ±14,9	81,6 ±12,5	-0,3 ±11,5	0,930	
Puls Min.	EG	61,4 ±9,9	57,6 ±9,2	-3,7 ±10,9	0,225	0,187
	KG	58,9 ±13,0	59,8 ±9,0	0,9 ±7,6	0,650	

Tab.16 Aufgeführt sind die Werte für die Nachtperiode der Subgruppe 2: systolische Gesamtwerte (Sys gesamt), systolische Maximalwerte (Sys. Max.) und Minimalwerte (Sys. Min.) sowie die diastolischen Gesamtwerte (Dia. Gesamt), diastolischen Maximalwerte (Dia. Max.) und Minimalwerte (Dia. Min.) .Des Weiteren die Messwerte für den Puls in der gesamten Tagesperiode (Puls gesamt), die maximalen Pulswerte (Puls Max.) und die minimalen Pulswerte (Puls Min.). Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Weiterhin ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit *

gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg, die Pulsfrequenz (Puls) als Zahl der Impulse pro Minute angegeben.

Gruppe		Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Nachtabsenkung Sys.	EG	4,6 ±8,7	6,6 ±5,6	2,0 ±9,9	0,469	0,538
	KG	9,1 ±9,6	9,0 ±8,2	-0,1 ±7,9	0,978	
Nachtabsenkung Dia.	EG	5,5 ±10,9	8,7 ±9,1	3,1 ±11,8	0,337	0,268
	KG	11,7 ±8,3	10,7 ±7,7	-1,0 ±8,4	0,646	

Tab.17 Aufgeführt sind die Mittelwerte der Nachtabsenkung in der Subgruppe 2. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Nachtabsenkung ist in Prozent angegeben.

Gruppe		Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Pulsdruck Gesamt	EG	61,8 ±12,3	52,2 ±10,1	-9,6 ±6,4	<0,001*	0,027*
	KG	61,2 ±15,0	58,2 ±11,4	-3,1 ±8,6	0,176	
Pulsdruck Tag	EG	61,8 ±12,0	52,8 ±10,1	-9,0 ±7,5	0,001*	0,044*
	KG	61,7 ±14,8	59,1 ±11,1	-2,7 ±8,9	0,251	
Pulsdruck Nacht	EG	60,2 ±14,9	51,2 ±10,1	-9,1 ±9,5	0,003*	0,146
	KG	58,4 ±16,7	54,8 ±12,7	-3,7 ±10,2	0,172	

Tab.18 Aufgeführt sind die Mittelwerte des Pulsdruckes in der Subgruppe 2. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet. Die Blutdruckwerte sind in mmHg angegeben.

Interne Subgruppenanalyse

Für die Kontrollgruppe wie auch für die Experimentalgruppe wurde eine gruppeninterne Signifikanzprüfung vorgenommen. Dabei wurde die Subgruppe 1 gegen die Subgruppe 2 ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Auswertung im Hinblick auf Signifikanzen mittels t-Test für die Blutdruckdaten finden sich in der Tabelle 19.

EG	Subgruppe	p-Wert (Vergleich)	KG	Subgruppe	p-Wert (Vergleich)
Sys. Gesamt	1	0,507	Sys. Gesamt	1	0,923
	2			2	
Sys. Max.	1	0,086	Sys. Max.	1	0,939
	2			2	
Sys. Min.	1	0,977	Sys. Min.	1	0,250
	2			2	
Dia. Gesamt	1	0,932	Dia. Gesamt	1	0,900
	2			2	
Dia. Max.	1	0,809	Dia. Max.	1	0,844
	2			2	
Dia. Min.	1	0,265	Dia. Min.	1	0,869
	2			2	
Puls gesamt	1	0,558	Puls gesamt	1	0,622
	2			2	
Puls Max.	1	0,488	Puls Max.	1	0,941
	2			2	
Puls Min.	1	0,806	Puls Min.	1	0,919
	2			2	
(T)Sys. Gesamt	1	0,433	(T)Sys. Gesamt	1	0,924
	2			2	
(T)Sys. Max.	1	0,016*	(T)Sys. Max.	1	0,985
	2			2	
(T)Sys. Min.	1	0,940	(T)Sys. Min.	1	0,294
	2			2	
(T)Dia. Gesamt	1	0,934	(T)Dia. Gesamt	1	0,861
	2			2	
(T)Dia. Max.	1	0,649	(T)Dia. Max.	1	0,939
	2			2	
(T)Dia. Min.	1	0,852	(T)Dia. Min.	1	0,758
	2			2	
(T)Puls gesamt	1	0,436	(T)Puls gesamt	1	0,506
	2			2	
(T)Puls Max.	1	0,308	(T)Puls Max.	1	0,955
	2			2	
(T)Puls Min.	1	0,457	(T)Puls Min.	1	0,913
	2			2	
(N)Sys. Gesamt	1	0,921	(N)Sys. Gesamt	1	0,992
	2			2	
(N)Sys. Max.	1	0,181	(N)Sys. Max.	1	0,846
	2			2	
(N)Sys. Min.	1	0,428	(N)Sys. Min.	1	0,555
	2			2	
(N)Dia. Gesamt	1	0,537	(N)Dia. Gesamt	1	0,930
	2			2	

Fortsetzung Tab.19

EG		Subgruppe	p-Wert (Vergleich)	KG		Subgruppe	p-Wert (Vergleich)
(N)Dia. Max.	1		0,665	(N)Dia. Max.	1		0,717
	2				2		
(N)Dia. Min.	1		0,640	(N)Dia. Min.	1		0,651
	2				2		
(N)Puls gesamt	1		0,107	(N)Puls gesamt	1		0,589
	2				2		
(N)Puls Max.	1		0,488	(N)Puls Max.	1		0,688
	2				2		
(N)Puls Min.	1		0,156	(N)Puls Min.	1		0,933
	2				2		
Nachtabsenkung Sys.	1		0,392	Nachtabsenkung Sys.	1		0,870
	2				2		
Nachtabsenkung Dia.	1		0,507	Nachtabsenkung Dia.	1		0,929
	2				2		
Pulsdruck Gesamt	1		0,165	Pulsdruck Gesamt	1		0,822
	2				2		
Pulsdruck Tag	1		0,152	Pulsdruck Tag	1		0,709
	2				2		
Pulsdruck Nacht	1		0,604	Pulsdruck Nacht	1		0,956
	2				2		

Tab.19 Ergebnisse der Signifikanzprüfung (p-Wert Vergleich) zwischen den beiden Subgruppen in der Experimentalgruppe (EG) bzw. den Subgruppen in der Kontrollgruppe (KG). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.1.5 Blutdruckzielwert-Analyse

Wie bereits in dem Kapitel 2.1 (Ein- und Ausschlusskriterien; S. 8) beschrieben, gab es zwei unterschiedliche Blutdruckziele. Bei Patienten ohne erhöhtes Risiko lag der Zielbereich bei 130/80 mmHg (Subgruppe 1), dagegen lag der Zielbereich bei erhöhtem Risiko bei 125/75 mmHg (Subgruppe 2). Im Folgenden wird aufgeführt, wie viele Patienten in den einzelnen Gruppen und Subgruppen zum Ende der Studie in den Zielbereich eingestellt werden konnten.

In der Experimentalgruppe konnten von den 28 Patienten, welche die Studie beendet hatten, 15 Patienten den gesetzten Blutdruckzielwert erreichen. 13 Patienten lagen in ihrer abschließenden 24-Stunden-Blutdruckmessung über dem gewünschten Zielwert. In der Kontrollgruppe hingegen von den 29 Patienten 10 Patienten den geforderten Blutdruckzielwert erreichen und 19 Patienten lagen oberhalb des gesetzten Zielwertes in der abschließenden 24-Stunden-Blutdruckmessung ($p=0,118$). Wenn man den Zielblutdruck gesondert bezüglich Systole und Diastole betrachtet, zeigt sich, dass in der Experimentalgruppe 18 Patienten den geforderten Zielwert für den systolischen Blutdruck erreichten, 10 Patienten hingegen über dem Zielbereich lagen. In der Kontrollgruppe erreichten 11 Patienten das geforderte systolische Ziel, 18 Patienten lagen über dem systolischen Blutdruckzielwert ($p=0,042$). In Bezug auf die Diastole erreichten in der Experimentalgruppe 19 Patienten den geforderten Zielbereich, 9 Patienten lagen darüber. 20 Patienten erreichten in der Kontrollgruppe den diastolischen Zielwert, 9 Patienten lagen mit der Diastole oberhalb des Zielbereiches ($p=0,646$). Der Unterschied zwischen der Experimentalgruppe und der Kontrollgruppe ist grafisch in den Abbildungen 7 und 8 in Form eines Diagramms mit gestapelten Säulen dargestellt.

Die Unterschiede in Bezug auf die Subgruppen der Experimentalgruppe bzw. der Kontrollgruppe beim Erreichen der Blutdruckzielwerte sind für die Subgruppe 1 in der Abbildung 9 und für die Subgruppe 2 in der Abbildung 10 dargestellt.

Die Signifikanzprüfung zwischen der Experimentalgruppe und der Kontrollgruppe der Subgruppe 1 ergab für Gesamterreichen der Zielwerte ein $p=0,585$, für das Erreichen des systolischen Zielwertes ein $p=0,445$ und für das Erreichen des diastolischen Zielwertes ein $p=0,362$.

In der Subgruppe 2 ergab sich für das Gesamterreichen der Zielwerte ein $p=0,077$, für das Erreichen des systolischen Zielwertes ein $p=0,035$ und für den diastolischen Zielwert ein $p=0,610$.

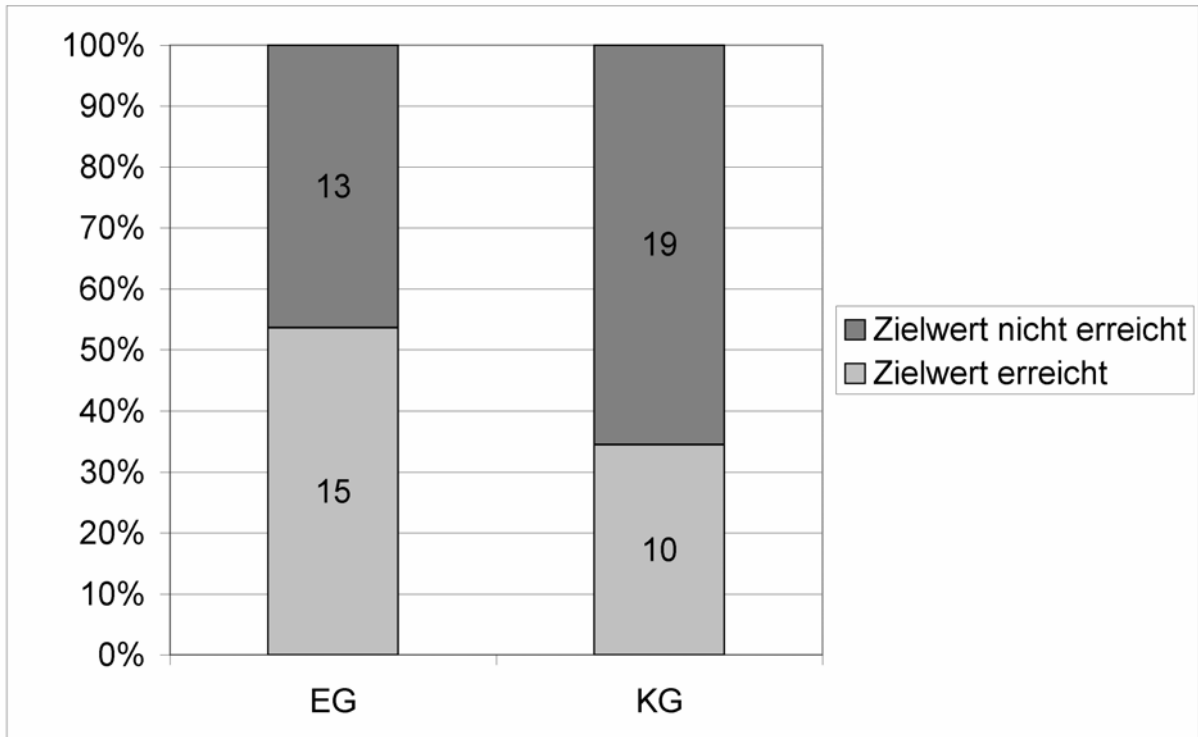


Abb.7 Gegenüberstellung der Experimentalgruppe (EG) und der Kontrollgruppe (KG) in Bezug auf das Erreichen des Gesamtblutdruckzielwertes als gestapelte Säulen (100%). Die Zahlen in den Säulen geben die absoluten Werte an.

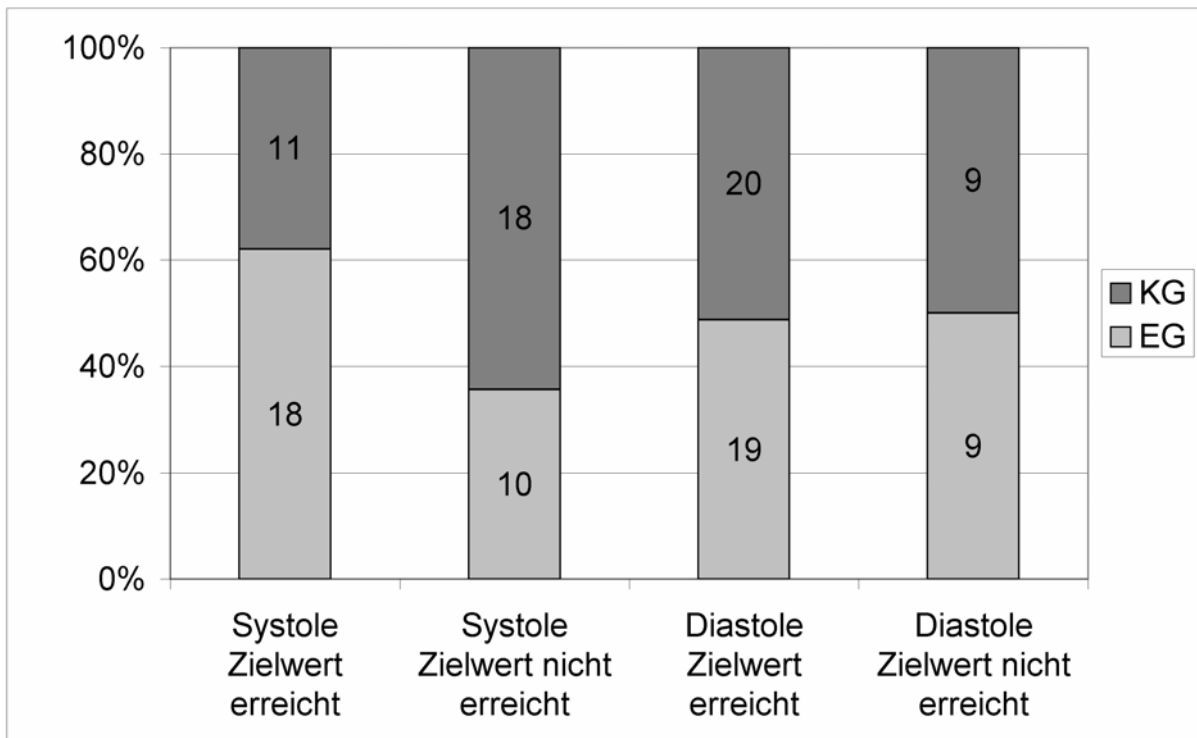


Abb.8 Aufschlüsselung der Blutdruckzielwerte als gestapelte Säulen (100%) in Bezug auf das Erreichen der systolischen bzw. diastolischen Zielwerte in der Experimentalgruppe (EG) und der Kontrollgruppe (KG). Die Zahlen in den Säulen geben die absoluten Werte an.

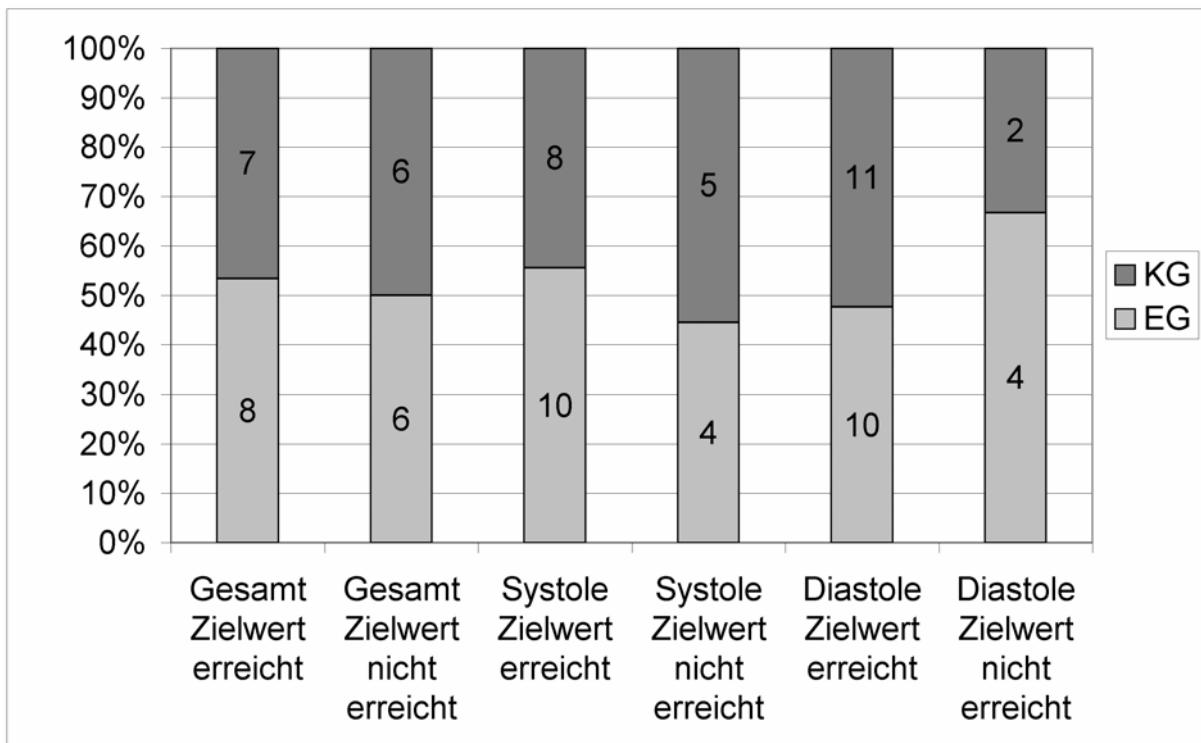


Abb.9 Gegenüberstellung der Subgruppe 1 der Experimentalgruppe (EG) und der Kontrollgruppe (KG) in Bezug auf das Erreichen der Blutdruckzielwerte (Gesamt, Systole, Diastole) als gestapelte Säulen (100%). Die Zahlen in den Säulen geben die absoluten Werte an.

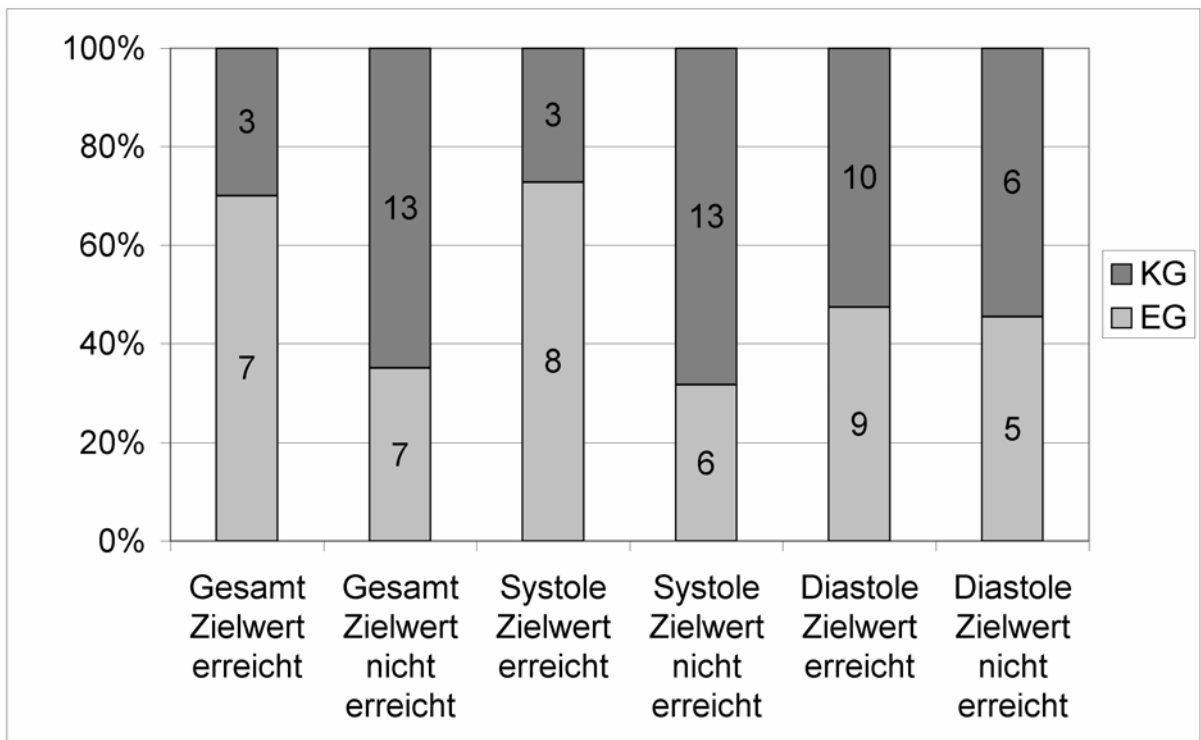


Abb.10 Gegenüberstellung der Subgruppe 2 der Experimentalgruppe (EG) und der Kontrollgruppe (KG) in Bezug auf das Erreichen der Blutdruckzielwerte (Gesamt, Systole, Diastole) als gestapelte Säulen (100%). Die Zahlen in den Säulen geben die absoluten Werte an.

3.2 Laborauswertung

3.2.1 Gesamtdaten

Laborauswertung und errechnete Kreatinin-Clearance

In der Experimentalgruppe konnten 26 Patienten bei der Laborauswertung berücksichtigt werden. Zwei Patienten fielen, wie auch bei der Blutdruckauswertung, aufgrund der Ausschlusskriterien aus der Studie. Weitere zwei Patienten konnten nicht für die Laborauswertung herangezogen werden, da sie zu der abschließenden Blutentnahme nicht erschienen waren.

In der Kontrollgruppe wurden 28 Patienten ausgewertet. Der eine Patient wurde aufgrund der Ausschlusskriterien und der andere wegen versäumter Probenabgabe von der Auswertung der Labordaten ausgeschlossen. Die Daten der letztendlich ausgewerteten Patienten finden sich in der Tabelle 20.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Harnsäure [mg/dl]	EG	6,1 ±1,5	5,8 ±1,5	-0,2 ±0,9	0,236	0,971
	KG	6,6 ±2,3	6,4 ±2,1	-0,2 ±2,0	0,597	
Kreatinin i.S. [mg/dl]	EG	1,24 ±0,5	1,27 ±0,6	0,03 ±0,2	0,409	0,534
	KG	1,35 ±0,7	1,35 ±0,6	-0,01 ±0,2	0,913	
Na [mmol/l]	EG	139,1 ±2,9	139,1 ±3,5	0,0 ±4,2	1,0	0,597
	KG	140,5 ±3,3	139,9 ±3,4	-0,6 ±4,1	0,445	
K [mmol/l]	EG	4,4 ±0,4	4,4 ±0,6	0,1 ±0,5	0,467	0,952
	KG	4,5 ±0,6	4,6 ±0,6	0,1 ±0,6	0,553	
Cholesterin [mg/dl]	EG	212,6 ±41,5	204,4 ±48,2	-8,2 ±18,9	0,036*	0,317
	KG	211,0 ±37,2	209,4 ±44,1	-1,7 ±27,6	0,750	
Triglyceride [mg/dl]	EG	220,0 ±135,4	233,9 ±182,2	14,0 ±127,4	0,581	0,390
	KG	196,3 ±120,8	238,3 ±166,5	42,0 ±110,0	0,053	

Fortsetzung Tab.20

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Hb [g/dl]	EG	13,9 ±1,4	13,7 ±1,4	-0,1 ±0,9	0,476	0,282
	KG	14,2 ±1,6	13,8 ±1,4	-0,4 ±1,1	0,052	
MDRD [ml/min/1,73 m ²]	EG	68,6 ±29,2	66,9 ±28,7	-1,7 ±8,1	0,291	0,219
	KG	62,2 ±23,5	63,7 ±25,8	1,5 ±10,6	0,460	
MDRD nach KOF [ml/min/1,73 m ²]	EG	63,2 ±29,1	61,5 ±28,6	-1,6 ±7,4	0,270	0,194
	KG	58,7 ±24,3	60,3 ±25,9	1,6 ±10,2	0,423	

Tab.20 Aufgeführt sind die Mittelwerte der Laborauswertung sowie die Mittelwerte der errechnete Kreatinin-Clearance nach MDRD (MDRD) und der Kreatinin-Clearance bezogen auf die Körperoberfläche (MDRD nach KOF). Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Auswertung des 24-Stunden-Sammelurins

In der Experimentalgruppe konnten 23 Patienten in die Auswertung des 24-Stunden-Sammelurins eingeschlossen werden. Zwei Patienten wurden aufgrund der Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt, von fünf Patienten lag zum Abschluss der Studie gemäß des Prüfplans keine Probe vor, da diese Patienten die vereinbarten Termine nicht eingehalten hatten.

In der Kontrollgruppe war die Auswertung von 21 Patienten möglich. Ein Patient wurde aufgrund der Ausschlusskriterien nicht ausgewertet, acht Patienten hatten keine Probe abgegeben (Tabelle 21).

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Kreatinin-Clearance i. U. [ml/min/1,73m ²]	EG	82,4 ±40,2	75,4 ±56,7	-7,0 ±35,9	0,360	0,621
	KG	87,2 ±51,2	73,9 ±26,0	-13,2 ±47,0	0,211	
Protein im Urin [mg/24h]	EG	399,9 ±369,8	346,7 ±262,0	-53,2 ±210,8	0,239	0,743
	KG	480,6 ±1113,4	400,0 ±800,5	-80,5 ±331,1	0,278	

Tab.21 Aufgeführt sind die Mittelwerte der Kreatinin-Clearance und des Proteins im Urin aus der Auswertung des 24-Stunden-Sammelurin. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.2.2 Subgruppenanalyse

Laborauswertung und errechnete Kreatinin-Clearance

Subgruppe 1

Die Subgruppe 1 setzt sich bei der Laborauswertung aus 11 Patienten der Experimentalgruppe und 12 Patienten der Kontrollgruppe zusammen. In der Subgruppe 1 konnten zwei Patienten der Experimentalgruppe aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in die Auswertung aufgenommen werden, aus der Kontrollgruppe war ein Patient wegen fehlender Probeabgabe nicht auswertbar. Die Resultate der Auswertung der Subgruppe 1 finden sich in der Tabelle 22.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Harnsäure [mg/dl]	EG	5,7 ±1,5	5,4 ±1,4	-0,3 ±0,7	0,212	0,474
	KG	6,0 ±2,2	5,3 ±1,3	-0,7 ±2,3	0,298	
Kreatinin i.S. [mg/dl]	EG	0,98 ±0,4	1,00 ±0,4	0,02 ±0,1	0,492	0,803
	KG	1,01 ±0,4	1,01 ±0,3	0,00 ±0,3	0,990	
Na [mmol/l]	EG	140,1 ±2,5	139,4 ±3,5	-0,6 ±3,9	0,548	0,824
	KG	141,4 ±3,3	141,2 ±3,3	-0,3 ±5,0	0,866	
K [mmol/l]	EG	4,4 ±0,4	4,3 ±0,5	-0,1 ±0,4	0,355	0,250
	KG	4,2 ±0,4	4,2 ±0,3	0,1 ±0,4	0,485	
Cholesterin [mg/dl]	EG	215,6 ±43,6	205,0 ±51,9	-10,6 ±20,0	0,069	0,545
	KG	204,5 ±28,8	200,1 ±30,6	-4,4 ±30,8	0,629	

Fortsetzung Tab.22

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Triglyceride [mg/dl]	EG	184,8 ±91,2	191,2 ±118,4	6,4 ±59,3	0,692	0,221
	KG	190,0 ±128,3	247,4 ±231,1	57,4 ±137,9	0,177	
Hb [g/dl]	EG	13,7 ±1,4	13,4 ±1,5	-0,3 ±0,6	0,055	0,898
	KG	14,2 ±1,7	13,9 ±1,6	-0,3 ±0,9	0,297	
MDRD [ml/min/1,73 m ²]	EG	81,3 ±25,4	79,6 ±25,8	-1,7 ±8,7	0,471	0,057
	KG	73,9 ±19,7	79,9 ±23,2	5,9 ±10,9	0,085	
MDRD nach KOF [ml/min/1,73 m ²]	EG	73,6 ±24,7	72,1 ±25,5	-1,5 ±7,7	0,485	0,067
	KG	69,8 ±16,1	75,5 ±18,6	5,8 ±11,4	0,108	

Tab.22 Aufgeführt sind die Mittelwerte der Laborauswertung sowie die Mittelwerte der errechneten Kreatinin-Clearance nach MDRD (MDRD) und der Kreatinin-Clearance bezogen auch die Körperoberfläche (MDRD nach KOF) für die Subgruppe 1. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Subgruppe 2

Für die Auswertung der Subgruppe 2 konnten aus der Experimentalgruppe 12 Patienten und aus der Kontrollgruppe 16 Patienten bei den Ergebnissen berücksichtigt werden. Unberücksichtigt blieben bei der Analyse der Subgruppe 2 zwei Patienten der Experimentalgruppe wegen nicht erfolgter Probenabgabe, sowie ein Patient der Kontrollgruppe, der aufgrund der Ausschlusskriterien nicht auswertbar war. Die Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der Subgruppe 2 in Bezug auf die Laborauswertung.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Harnsäure [mg/dl]	EG	6,5 ±1,6	6,3 ±1,5	-0,2 ±1,1	0,612	0,510
	KG	7,1 ±2,4	7,3 ±2,2	0,2 ±1,6	0,632	
Kreatinin i.S. [mg/dl]	EG	1,54 ±0,6	1,59 ±0,6	0,05 ±0,3	0,547	0,555
	KG	1,61 ±0,8	1,60 ±0,7	-0,01 ±0,2	0,893	
Na [mmol/l]	EG	138,0 ±3,0	138,8 ±3,5	0,8 ±4,6	0,586	0,301
	KG	139,8 ±3,1	138,9 ±3,3	-0,9 ±3,5	0,336	
K [mmol/l]	EG	4,3 ±0,5	4,6 ±0,8	0,1 ±0,4	0,146	0,472
	KG	4,8 ±0,6	4,8 ±0,6	0,0 ±0,5	0,772	
Cholesterin [mg/dl]	EG	209,2 ±40,4	203,7 ±45,7	-5,5 ±18,0	0,312	0,507
	KG	215,9 ±42,8	216,3 ±52,0	0,4 ±25,9	0,955	
Triglyceride [mg/dl]	EG	261,0 ±168,6	283,8 ±239,1	22,8 ±180,5	0,671	0,882
	KG	200,9 ±119,0	231,4 ±102,9	30,4 ±86,5	0,180	
Hb [g/dl]	EG	14,1 ±1,4	14,2 ±1,2	0,1 ±1,1	0,783	0,193
	KG	14,2 ±1,7	13,6 ±1,2	-0,5 ±1,2	0,114	
MDRD [ml/min/1,73 m ²]	EG	53,8 ±26,9	52,1 ±25,4	-1,7 ±7,7	0,461	0,940
	KG	53,5 ±22,9	51,6 ±20,9	-2,0 ±9,7	0,448	
MDRD nach KOF [ml/min/1,73 m ²]	EG	51,0 ±30,0	49,2 ±27,9	-1,8 ±7,4	0,411	0,934
	KG	50,4 ±26,5	48,9 ±25,0	-1,6 ±8,2	0,451	

Tab.23 Aufgeführt sind die Mittelwerte der Laborauswertung sowie die Mittelwerte der errechneten Kreatinin-Clearance nach MDRD (MDRD) und der Kreatinin-Clearance bezogen auch die Körperoberfläche (MDRD nach KOF) für die Subgruppe 2. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Interne Subgruppenanalyse

Im Rahmen der internen Subgruppenanalyse wurden jeweils Subgruppe 1 mit Subgruppe 2 hinsichtlich möglicher Signifikanzen in der Experimentalgruppe bzw. in der Kontrollgruppe miteinander verglichen. Die Ergebnisse der vorgenommenen Signifikanzanalyse finden sich in der Tabelle 24.

EG	Subgruppe	p-Wert (Vergleich)	KG	Subgruppe	p-Wert (Vergleich)
Harnsäure [mg/dl]	1	0,805	Harnsäure [mg/dl]	1	0,223
	2			2	
Kreatinin i.S. [mg/dl]	1	0,685	Kreatinin i.S. [mg/dl]	1	0,940
	2			2	
Na [mmol/l]	1	0,413	Na [mmol/l]	1	0,701
	2			2	
K [mmol/l]	1	0,111	K [mmol/l]	1	0,732
	2			2	
Cholesterin [mg/dl]	1	0,506	Cholesterin [mg/dl]	1	0,658
	2			2	
Triglyceride [mg/dl]	1	0,752	Triglyceride [mg/dl]	1	0,531
	2			2	
Hb [g/dl]	1	0,241	Hb [g/dl]	1	0,612
	2			2	
MDRD [ml/min/1,73 m ²]	1	0,990	MDRD [ml/min/1,73 m ²]	1	0,057
	2			2	
MDRD nach KOF [ml/min/1,73 m ²]	1	0,934	MDRD nach KOF [ml/min/1,73 m ²]	1	0,909
	2			2	

Tab.24 Ergebnisse der Signifikanzprüfung (p-Wert Vergleich) zwischen den beiden Subgruppen in der Experimentalgruppe (EG) bzw. den Subgruppen in der Kontrollgruppe (KG). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Auswertung des 24-Stunden-Sammelurins

Subgruppe 1

In Bezug auf die Auswertung des 24-Stunden-Sammelurins konnten in der Subgruppe 1 der Experimentalgruppe 12 Patienten und aus der Kontrollgruppe 9 Patienten ausgewertet werden. Aus der Experimentalgruppe wurden zwei Patienten aufgrund der Ausschlusskriterien und zwei Patienten aufgrund fehlender Probenabgabe nicht in die Analyse eingeschlossen. Vier Patienten der Subgruppe 1 der Kontrollgruppe konnten aufgrund fehlender Proben bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Auswertung des 24-Stunden-Sammelurins finden sich in der Tabelle 25.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Kreatinin-Clearance i. U. [ml/min/1,73m ²]	EG	95,5 ±38,7	97,2 ±67,9	1,7 ±42,4	0,894	0,748
	KG	90,4 ±23,1	87,1 ±17,3	-3,3 ±20,0	0,630	
Protein im Urin [mg/24h]	EG	231,9 ±79,9	228,1 ±127,7	-3,8 ±130,8	0,921	0,794
	KG	210,9 ±125,8	221,3 ±124,4	10,4 ±109,5	0,782	

Tab.25 Aufgeführt sind die Mittelwerte der Kreatinin-Clearance und des Proteins im Urin aus der Auswertung des 24-Stunden-Sammelurins der Subgruppe 1. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn bis zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Subgruppe 2

In der Auswertung der Subgruppe 2 in Bezug auf den 24-Stunden-Sammelurin konnten 11 Patienten der Experimentalgruppe, sowie 11 Patienten der Kontrollgruppe ausgewertet werden. Drei Patienten der Experimentalgruppe mussten aufgrund fehlender Probenabgabe von der Auswertung ausgeschlossen werden. In der Kontrollgruppe waren vier Patienten nicht auswertbar und ein Weiterer wurde aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in die Analyse

eingeschlossen. Die Ergebnisse der auswertbaren Patienten der Subgruppe 2 finden sich in der Tabelle 26.

	Gruppe	Beginn	Abschluss	Änderung	p-Wert (Intern)	p-Wert (Vergleich)
Kreatinin-Clearance i. U. [ml/min/1,73m ²]	EG	68,2 ±38,5	51,7 ±28,7	-16,5 ±25,8	0,061	0,831
	KG	84,8 ±66,1	64,1 ±27,6	-20,7 ±59,8	0,256	
Protein im Urin [mg/24h]	EG	583,1 ±472,3	476,1 ±312,8	-107,0 ±269,8	0,218	0,783
	KG	682,8 ±1462,3	534,1 ±1052,7	-148,8 ±422,7	0,248	

Tab.26 Aufgeführt sind die Mittelwerte der Kreatinin-Clearance und des Proteins im Urin aus der Auswertung des 24-Stunden-Sammelurins der Subgruppe 2. Die Werte sind jeweils für die Experimentalgruppe (EG) und die Kontrollgruppe (KG) zu Beginn und Abschluss der Studie mit den Standardabweichungen dargestellt. Des Weiteren ist die gruppeninterne Änderung (Änderung) der Werte vom Beginn zum Abschluss der Studie mit den dazugehörigen p-Werten (p-Wert intern) aufgelistet. Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zwischen den beiden Gruppen finden sich ebenfalls in der Tabelle (p-Wert Vergleich). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Interne Subgruppenanalyse

Wie auch bei den Daten der Laborauswertung wurde bei den Ergebnissen der 24-Stunden-Sammelurinproben in der Experimental- bzw. der Kontrollgruppe eine interne Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Unterschiede zwischen der Subgruppe 1 und der Subgruppe 2 in der Experimental- sowie der Kontrollgruppe sind in der Tabelle 27 dargestellt.

EG	Subgruppe	p-Wert (Vergleich)	KG	Subgruppe	p-Wert (Vergleich)
Kreatinin-Clearance i. U. [ml/min/1,73m ²]	1	0,831	Kreatinin-Clearance i. U. [ml/min/1,73m ²]	1	0,235
	2			2	
Protein im Urin [mg/24h]	1	0,250	Protein im Urin [mg/24h]	1	0,287
	2			2	

Tab.27 Ergebnisse der Signifikanzprüfung (p-Wert Vergleich) zwischen den beiden Subgruppen in der Experimentalgruppe (EG) bzw. den Subgruppen in der Kontrollgruppe (KG) in Bezug auf die Daten der 24-Stunden-Sammelurinauswertung. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.3 Medikamente

3.3.1 Anzahl der Antihypertensiva

In Bezug auf die Anzahl, der in der Studie eingesetzten Antihypertensiva, konnte im Vergleich zwischen der anfänglichen und der abschließenden Medikation, sowohl in der Experimental- als auch in der Kontrollgruppe keine durchschnittliche Änderung protokolliert werden.

Die Experimentalgruppe startete mit durchschnittlich $3,6 \pm 1,7$ hypertensiven Medikamenten, und endete zum Studienabschluss ebenfalls mit $3,6 \pm 1,8$ Antihypertensiva. In der Kontrollgruppe lag die durchschnittliche Anzahl der zu Studienbeginn verwendeten Antihypertensiva bei $3,2 \pm 1,8$ und zu Studienabschluss betrug die durchschnittliche Anzahl der verwendeten Antihypertensiva ebenfalls noch $3,2 \pm 1,8$.

Bei einer Betrachtung der beiden Subgruppen in der Experimentalgruppe zeigte sich für die Subgruppe 1 eine durchschnittliche Änderung der Anzahl der Medikamente von $-0,1$ (Beginn: $3,0 \pm 1,6$; Ende: $2,9 \pm 1,5$). In der Subgruppe 2 war eine Änderung der durchschnittlichen Anzahl der Antihypertensiva von $0,1$ (Beginn: $4,2 \pm 1,6$; Ende: $4,3 \pm 1,8$) zu beobachten.

Bei der Untersuchung der Subgruppen in der Kontrollgruppe konnten in beiden Gruppen keine Änderungen in der durchschnittlichen Anzahl der verwendeten antihypertensiven Medikamente erkannt werden. Die Anzahl der Medikamente in der Subgruppe 1 lag bei $2,8 \pm 2,2$ und in der Subgruppe 2 lag sie bei $3,4 \pm 1,3$ sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Studie.

3.3.2 Irbesartan-Dosis

Da sich bei der abschließenden Betrachtung herausstellte, dass es vor allem zu einer Anpassung der Sartan-Dosis gekommen war, wurde diese einer besonderen Auswertung unterzogen. Die mittlere Irbesartan-Dosis zu Beginn der Studie lag in der Experimentalgruppe bei $233,0 \pm 142,2$ mg und in der Kontrollgruppe bei $219,8 \pm 124,5$ mg. Zum Abschluss der Studie wurde die Irbesartan-Dosis in der Experimentalgruppe auf $375,0 \pm 187,0$ mg erhöht. Hieraus leitet sich eine Steigerung von durchschnittlich $142,0$ mg ($p < 0,001$), in der Experimentalgruppe ab. Die durchschnittliche Irbesartan-Dosis zum Abschluss der Studie lag in der Kontrollgruppe bei $222,4 \pm 146,7$ mg. Es lag also eine Steigerung von $2,6$ mg ($p = 0,832$) vor. In der Experimentalgruppe kam es nach Abschluss der Experimentalphase der Studie,

also nach der zweiten durchgeführten 24-Stunden-Blutdruckmessung, zu keiner Änderung der durchschnittlichen Irbesartan-Dosis, diese lag weiterhin bei durchschnittlich $375,0 \pm 187,0$ mg. In der Kontrollgruppe hingegen kam es nach Abschluss der Experimentalphase zu einem Anstieg der durchschnittlichen Irbesartan-Dosis auf $287,1 \pm 184,8$ mg. Es zeigte sich also ein durchschnittlicher Anstieg der Irbesartan-Dosis von $64,7$ mg ($p=0,008$). Die Entwicklungen in den Irbesartan-Dosen zu den einzelnen Studienabschlüssen sind in der Abbildung 11 als Säulendiagramme grafisch dargestellt.

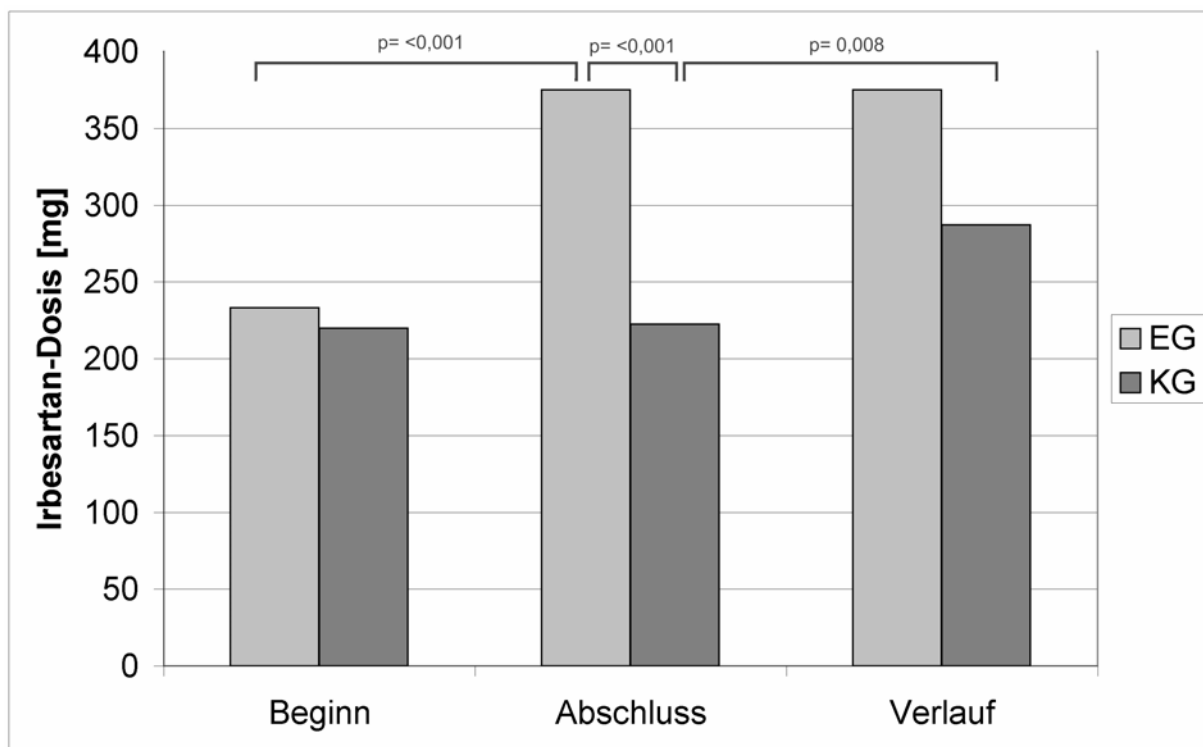


Abb.11 Unterschiede zwischen der Experimentalgruppe (EG) und Kontrollgruppe (KG) in Bezug auf den Mittelwert der Irbesartan-Dosis in Milligramm. Dargestellt sind die durchschnittliche Irbesartan-Dosis zu Beginn der Experimentalphase (Beginn), zum Ende der Experimentalphase (Abschluss) sowie die Irbesartan-Dosis nach der zweiten 24-Stunden-Blutdruckmessung (Verlauf).

Die Ergebnisse der durchschnittlichen Irbesartan-Dosen zu Beginn und nach Abschluss der Studie nach der Aufteilung der Experimentalgruppe und der Kontrollgruppe in die Subgruppe 1 bzw. Subgruppe 2 sind in der Tabelle 28 aufgelistet.

Subgruppe		Beginn	Abschluss	Änderung Beginn- Abschluss (p-Wert)	Verlauf	Änderung Abschluss- Verlauf (p-Wert)
EG	1	246,4 ±142,9	332,1 ±183,1	85,7 (p=0,036)	337,5 ±176,5	5,4 (p=0,335)
	2	219,6 ±140,2	417,9 ±180,9	198,2 (p=<0,001)	412,5 ±189,6	-5,4 (p=0,335)
KG	1	230,8 ±99,6	219,2 ±107,9	-11,5 (p=0,337)	282,7 ±144,6	62,5 (p=0,034)
	2	210,9 ±140,9	225,0 ±171,8	14,1 (p=0,484)	290,6 ±211,9	65,6 (p=0,089)

Tab.28 Unterschiede zwischen der Experimental- (EG) und Kontrollgruppe (KG) nach Aufteilung in die beiden Subgruppen in Bezug auf den Mittelwert der Irbesartan-Dosis. Dieser ist zu Beginn der Experimentalphase (Beginn), zur Beendigung der Experimentalphase (Abschluss) sowie nach Beendigung der Experimentalphase im weiteren Verlauf (Verlauf) aufgelistet. Des Weiteren zeigt die Tabelle die durchschnittlichen Änderungen in den jeweiligen Subgruppen. Alle Werte sind in Milligramm angegeben.

3.4 Daten aus den telemetrischen Messungen

3.4.1 Blutdruckmittelwerte

Bei den im folgenden Abschnitt aufgeführten Daten handelt es sich um die Ergebnisse der telemetrischen Blutdruckmessungen der Patienten der Experimentalgruppe.

Bei den monatlichen Mittelwerten, welche für jeden der drei Monate der Experimentalphase gebildet wurden, zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme des systolischen Blutdrucks im Verlauf. In dem ersten Monat lag der systolische Blutdruck aus den Eigenmessungen bei durchschnittlich $135,5 \pm 10,5$ mmHg, im zweiten Monat bei $131,5 \pm 9,6$ mmHg (Änderung von $-4,0$ mmHg; $p=0,016$) und im dritten Monat bei $130,4 \pm 10,0$ mmHg (Änderung von $-1,1$ mmHg; $p=0,387$).

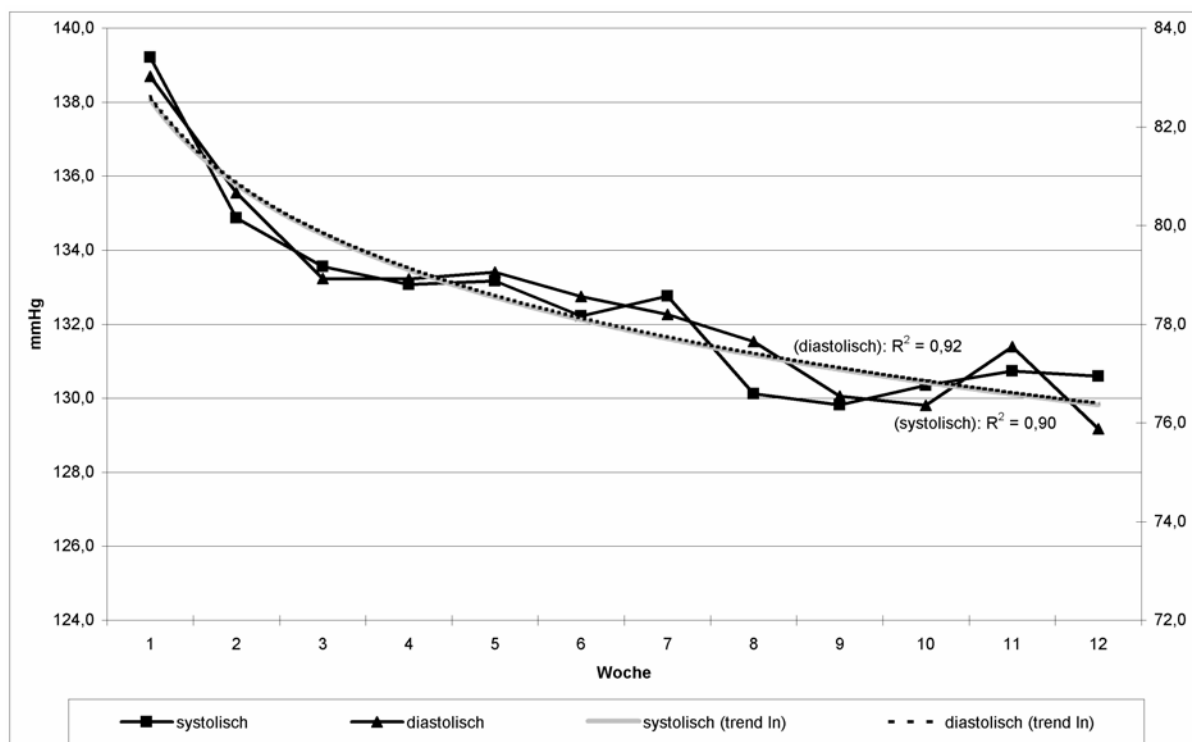


Abb.12 Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks der Patienten der Experimentalgruppe aus den telemetrischen Eigenmessungen im Verlauf der dreimonatigen Experimentalphase im Wochendurchschnitt.

Der Mittelwert des diastolischen Blutdrucks lag im ersten Monat bei $80,3 \pm 7,2$ mmHg, im zweiten Monat bei $77,8 \pm 6,6$ mmHg (Änderung von $-2,6$ mmHg; $p=0,007$) und im dritten Monat bei $77,4 \pm 6,8$ mmHg (Änderung von $-0,4$ mmHg; $p=0,624$). Auch hier kam es, wie bei den systolischen Blutdruckwerten, zu einer Abnahme des durchschnittlichen diastolischen Blutdrucks im Verlauf der Studie. Diese Zusammenhänge sind zusätzlich grafisch in Bezug auf die wöchentlichen Mittelwerte in der Abbildung 12 dargestellt.

Beim Puls konnte aus den Einzelmessungen im ersten Monat ein Mittelwert von 76,1, im zweiten Monat von 76,9 (Änderung von 0,8; $p=0,381$) und im dritten Monat von 76,1 (Änderung von -0,8; $p=0,467$) errechnet werden.

Die Auswertung der Daten aus den telemetrischen Blutdruckmessungen nach Aufteilung der Experimentalgruppe in die beiden Subgruppen finden sich in der Tabelle 29.

	Subgruppe	1.Monat	2. Monat	Änderung (p-Wert)	3. Monat	Änderung (p-Wert)
Sys.	1	135,4 ±9,2	131,5 ±9,9	-3,9 ($p=0,159$)	130,6 ±10,7	-0,8 ($p=0,606$)
	2	135,5 ±11,7	131,5 ±9,2	-4,0 ($p=0,037$)	130,1 ±9,3	-1,4 ($p=0,507$)
Dia.	1	79,3 ±5,9	76,1 ±4,5	-3,2 ($p=0,057$)	76,9 ±6,0	0,8 ($p=0,395$)
	2	81,4 ±8,2	79,4 ±7,8	-2,0 ($p=0,055$)	77,8 ±7,4	-1,6 ($p=0,173$)
Puls	1	75,0 ±12,1	75,1 ±13,3	0,1 ($p=0,944$)	75,1 ±13,3	0,0 ($p=0,989$)
	2	77,2 ±14,5	78,6 ±14,1	1,4 ($p=0,238$)	77,1 ±15,6	-1,5 ($p=0,406$)

Tab.29 Aufteilung der Experimentalgruppe in die beiden Subgruppen in Bezug auf die Mittelwerte der Blutdruckdaten (Systole, Diastole und Puls) aus den telemetrischen Eigenmessungen im Verlauf der dreimonatigen Experimentalphase. Alle Werte sind in mmHg angegeben.

3.4.2 Anzahl der Messungen

Im ersten Studienmonat der Experimentalphase hatten die Patienten der Experimentalgruppe durchschnittlich $32,8 \pm 8,3$, im zweiten Monat $32,9 \pm 10,2$ und im dritten Monat $29,7 \pm 12,0$ Blutdruckmessungen durchgeführt.

In der Subgruppe 1 lag die durchschnittliche Anzahl der Messungen im ersten Monat bei $34,7 \pm 8,6$, im zweiten Monat bei $35,4 \pm 9,7$ und im dritten Monat bei $32,4 \pm 12,8$. Die Anzahl der telemetrisch übermittelten Eigenmessungen in der Subgruppe 2 lag im ersten Monat bei durchschnittlich $30,8 \pm 7,5$, im zweiten Monat bei $30,4 \pm 10,1$ und im dritten Monat der Experimentalphase bei durchschnittlich $27,0 \pm 10,4$ Messungen.

3.4.3 Anzahl der Alarme

Für die Auswertung wurden die Alarme in zwei unterschiedliche Kategorien unterteilt. Es wurden Alarme gezählt, welche durch Abweichungen von den definierten Blutdruckregeln zustande kamen, sowie Alarme aufgrund einer Unterschreitung der vorgeschriebenen Messhäufigkeit. Die genaue Definition der Alarmregeln findet sich in Kapitel 2.5.3 (Alarmeinstellungen; S. 21).

Im ersten Monat der Experimentalphase wurden im Durchschnitt $9,1 \pm 7,7$ Alarme aufgrund des Blutdrucks und $0,3 \pm 0,8$ Alarme aufgrund einer Unterschreitung der Häufigkeit protokolliert. Im zweiten Monat waren es im Durchschnitt $8,4 \pm 7,1$ Alarme aufgrund des Blutdrucks und $0,4 \pm 0,9$ Alarme wegen einer Unterschreitung der Messhäufigkeit (Änderung $-0,7$; $p=0,558$ / $0,1$; $p=0,752$). Durchschnittlich $6,9 \pm 6,5$ Blutdruckalarme sowie $0,7 \pm 1,4$ Häufigkeitsalarme wurden im dritten Monat der Experimentalphase gezählt (Änderung $-1,5$; $p=0,042$ / $0,3$; $p=0,184$).

In der Subgruppe 1 gab es im ersten Monat durchschnittlich $6,9 \pm 7,2$ Blutdruckalarme und $0,3 \pm 0,7$ Häufigkeitsalarme, im zweitem Monat $6,0 \pm 7,2$ Blutdruckalarme und $0,1 \pm 0,3$ Häufigkeitsalarme (Änderung $-0,9$; $p=0,505$ / $-0,2$; $p=0,335$), im dritten Monat der Experimentalphase waren es schließlich $4,9 \pm 7,1$ Alarme aufgrund des Blutdrucks und $0,4 \pm 0,8$ Alarme aufgrund einer Unterschreitung der Messhäufigkeit (Änderung $-1,1$; $p=0,118$ / $0,3$; $p=0,263$).

Bei der Subgruppe 2 zeigten sich im Durchschnitt im ersten Monat $11,2 \pm 7,5$ Blutdruckalarme und $0,4 \pm 0,8$ Häufigkeitsalarme. Im zweiten Monat waren es $10,7 \pm 6,1$ Alarme aufgrund des Blutdrucks und $0,8 \pm 1,1$ aufgrund einer Unterschreitung der Messhäufigkeit (Änderung $-0,5$; $p=0,811$ / $0,4$; $p=0,372$). Schließlich wurden im dritten Monat in der Experimentalphase $8,8 \pm 5,1$ Blutdruckalarme sowie $1,2 \pm 1,7$ Häufigkeitsalarme protokolliert (Änderung $-1,9$; $p=0,154$ / $0,4$; $p=0,404$).

Bei einer Betrachtung der Häufigkeitsalarme und der Blutdruckalarme aus allen drei Monaten der Experimentalphase zusammen zeigt sich für die gesamte Experimentalgruppe eine durchschnittliche Alarmhäufigkeit von $21,7 \pm 18,7$, in der Subgruppe 1 lag diese durchschnittliche Häufigkeit bei $18,6 \pm 20,3$ und in der Subgruppe 2 bei $32,9 \pm 13,6$.

3.5 Therapieänderungen und Interventionen

Sowohl in der Experimental- als auch in der Kontrollgruppe wurden während der Experimentalphase der Studie für jeden Monat die Anzahl der Therapieänderungen und Interventionen protokolliert. Hieraus wurden Mittelwerte für jeden Studienmonat gebildet.

3.5.1 Therapieänderungen

Kam es während der Experimentalphase zu Änderungen in der Medikation, wurde dies gezählt und aufgezeichnet. Hierbei wurden sowohl Veränderungen der Dosis eines Medikaments sowie das Ansetzen oder das Absetzen eines Medikaments in die Auswertung mit aufgenommen.

In der Experimentalgruppe gab es im ersten Studienmonat durchschnittlich $0,9 \pm 1,0$, im zweiten Monat $0,5 \pm 0,7$ und im dritten Monat der Experimentalphase $0,3 \pm 0,7$ Therapieänderungen.

In der Kontrollgruppe hingegen gab es im ersten Studienmonat durchschnittlich $0,0 \pm 0,0$, im zweiten Studienmonat $0,0 \pm 0,2$ und im dritten Monat der Experimentalphase der Studie $0,0 \pm 0,2$ Therapieänderungen.

Betrachtet man nun die Experimentalgruppe aufgeteilt in Subgruppe 1 und Subgruppe 2, zeigen die sich im Folgenden aufgezählten Anzahlen der durchschnittlichen Therapieänderungen.

In Subgruppe 1 der Experimentalgruppe gab es im ersten Monat durchschnittlich $0,9 \pm 1,1$, im zweiten Monat $0,3 \pm 0,6$ und im dritten Monat $0,1 \pm 0,3$ Therapieänderungen. In der Subgruppe 2 der Experimentalgruppe waren es im Durchschnitt im ersten Monat $0,9 \pm 0,9$, im zweiten Monat $0,6 \pm 0,8$ und im dritten Monat schließlich $0,5 \pm 0,8$ Therapieänderungen .

In der Subgruppe 1 der Kontrollgruppe gab es im Verlauf der dreimonatigen Experimentalphase keinerlei Therapieänderungen. In der Subgruppe 2 hingegen waren es im ersten Monat $0,0 \pm 0,0$, im zweiten Monat $0,1 \pm 0,2$ sowie im dritten Monat $0,1 \pm 0,2$ Therapieänderungen nach Bildung des monatlichen Mittelwertes.

3.5.2 Interventionen

Bei den Interventionen handelt es sich zumeist um Telefongespräche mit den Patienten, nur in Ausnahmefällen gab es auch Interventionen in Form von zusätzlichen Praxiskonsultationen und Hausbesuchen. In der folgenden Auswertung wurden diese aber nicht differenziert, sondern alle gleich gezählt und ausgewertet. Der Großteil der Interventionen erfolgte aufgrund der Daten aus den telemetrischen Blutdruckmessungen der Patienten, gefolgt von Interventionen aufgrund von Unterschreitungen der Messhäufigkeitsregeln.

In der Experimentalgruppe gab es im ersten Monat durchschnittlich $6,9 \pm 5,5$, im zweiten Monat $5,7 \pm 4,4$ und im dritten Monat $6,0 \pm 4,6$ Interventionen. In der Kontrollgruppe waren es hingegen in den ersten beiden Monaten der Experimentalphase $0,0 \pm 0,0$ und im dritten Monat $0,1 \pm 0,3$ Interventionen durchschnittlich.

Eine Aufschlüsselung der Kontrollgruppe und Experimentalgruppe in die beiden Subgruppen ergab folgende Ergebnisse.

Die Subgruppe 1 der Experimentalgruppe hatte in dem ersten Monat der Experimentalphase durchschnittlich $5,6 \pm 4,6$, im zweiten Monat $4,1 \pm 4,1$ und im dritten Monat $4,3 \pm 4,5$ Interventionen. Die Subgruppe 2 lag im ersten Monat bei $8,1 \pm 6,1$, im zweiten Monat bei $7,3 \pm 4,1$ und im dritten Monat bei $7,6 \pm 4,0$ Interventionen.

In der Subgruppe 1 der Kontrollgruppe gab es in den ersten beiden Monaten der Experimentalphase keine Intervention, im letzten Monat gab es durchschnittlich $0,1 \pm 0,3$ Interventionen. Auch in der Subgruppe 2 gab es in den ersten beiden Monaten keine Intervention, im dritten Monat waren es durchschnittlich $0,1 \pm 0,2$.

Betrachtet man nun den Mittelwert der Summe aller Interventionen aus den drei Monaten der Experimentalphase für die Experimentalgruppe, ergibt dies eine durchschnittliche Gesamtanzahl an Interventionen von $18,5 \pm 12,3$, in der Kontrollgruppe waren es hingegen $0,1 \pm 0,3$. In der Subgruppe 1 der Experimentalgruppe waren es $14,0 \pm 12,2$ und in der Subgruppe 2 waren es $23,0 \pm 10,7$. Subgruppe 1 der Kontrollgruppe hatte eine durchschnittliche Gesamtanzahl an Interventionen von $0,1 \pm 0,3$, Subgruppe 2 von $0,1 \pm 0,2$.

4. Diskussion

Endpunkte der Studie waren die Blutdruckwerte der Patienten, welche durch die 24-Stunden-Blutdruckmessungen zu Beginn und zum Abschluss der Studie ermittelt wurden, das Erreichen der definierten Blutdruckzielwerte, Veränderungen in der eingesetzten Medikamentenanzahl und der Irbesartan-Dosis, die Daten aus den telemetrischen Einzelmessungen der Experimentalgruppe sowie die Laborauswertungen beider Gruppen.

4.1 Blutdruck

Durch die Auswertung der 24-Stunden-Blutdruckmessungen, welche zur Evaluation des Blutdrucks zu Beginn und zum Abschluss der Studie dienten, konnte sowohl in der Kontrollgruppe (KG) als auch in der Experimentgruppe (EG) eine deutliche Reduktion des Blutdrucks gezeigt werden.

In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Senkung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks in den 24-Stunden-Blutdruckmessungen. Es war also sowohl in der Kontroll- wie auch in der Experimentalgruppe ein Behandlungserfolg im Verlauf der drei Studienmonate zu verzeichnen. Aus diesem Sachverhalt konnte auf eine suffiziente Behandlung beider Studiengruppen geschlossen werden.

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich aber eine stärkere Reduktion des Blutdrucks in der Experimentalgruppe mit telemetrischer Versorgung als in der standardversorgten Kontrollgruppe. Es kam zu einer signifikant höheren Absenkung des systolischen Blutdrucks (EG: -17 mmHg/ KG: -9,8 mmHg; $p=0,032$) und einer tendenziell höheren Absenkung des diastolischen Blutdrucks (EG: -9,0 mmHg/ KG: -7,0 mmHg; $p=0,356$) in der Experimentalgruppe (Abbildung 5).

Ähnliche Tendenzen zeigten sich auch beim Blutdruckverhalten in Bezug auf die Tagesperiode (systolische Absenkung: EG: -15,0 mmHg/ KG: -9,7 mmHg; $p=0,139$; diastolische Absenkung: EG: -8,1 mmHg/ KG: -7,5 mmHg; $p=0,791$) und Nachtperiode (systolische Absenkung: EG: -19,0 mmHg/ KG: -9,2 mmHg; $p=0,016$; diastolische Absenkung: EG: -10,8 mmHg/ KG: -5,5 mmHg; $p=0,026$). Sowohl bei dem systolischen also auch bei dem diastolischen Blutdruck konnte in beiden Gruppen eine signifikante Blutdrucksenkung in Tages- und der Nachtperiode erreicht werden.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch nach der Aufschlüsselung der Experimental- und der Kontrollgruppe in die beiden Subgruppen. Es wurden in Bezug auf die Systole und Diastole

sowohl in der Gesamtmessung als auch in der Tages- und Nachtperiode für beide Subgruppen in der Experimental- und Kontrollgruppe signifikante Blutdruckreduktionen erzielt, außer in der Nachtperiode der Subgruppe 2 bei der Kontrollgruppe. Hier kam es aber ebenfalls zu einer Absenkung des Blutdrucks. Eine signifikant höhere Absenkung des Blutdrucks während der Nachtperiode fand in der Subgruppe 1 der Experimentalgruppe im Vergleich beider Gruppen statt.

Der durchschnittliche Pulsdruck (EG: $-8,1$ mmHg/ KG: $-2,8$ mmHg; $p=0,004$), errechnet aus den Daten der 24-Stunden-Blutdruckmessungen, war bei den Patienten der Experimentalgruppe zum Abschluss der Studie signifikant gesenkt worden, im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Abbildung 6). In beiden Gruppen gelang aber eine Senkung des Pulsdrucks (EG: $-8,1 \pm 6,1$ / KG: $-2,8 \pm 7,4$ mmHg), allerdings war diese nur in der Experimentalgruppe signifikant. (EG: $p < 0,001$ / KG: $p = 0,054$). Dies gilt in gleicher Form auch für die Subgruppenanalyse.

Des Weiteren wurden die systolischen und diastolischen Maximalwerte aus den 24-Stunden-Blutdruckmessungen ausgewertet. Hier zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Senkung, im Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede. Das Gleiche galt hier auch für die Auswertung der Tages- und Nachtperiode.

Bei den systolischen und diastolischen Minimalwerten zeigten sich keine relevanten Änderungen, außer bei den diastolischen Blutdruckwerten der Nachtperiode, in der Experimentalgruppe kam es hier zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks. Insgesamt sind die Daten der Maximal- und Minimalwerte aber nur eingeschränkt bewertbar, da diese nicht mit den Aktivitäten des Patienten korreliert wurden, z.B. mit Hilfe eines Aktivitätstagebuches.

Der Puls zeigte in der Betrachtung der Gesamtdaten aus den 24-Stunden-Blutdruckmessungen keine relevanten Veränderungen. Lediglich bei der Aufsplitterung der Daten in die Tages- und eine Nachtperiode zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Pulses der Nachtperiode zwischen der Kontrollgruppe und der Experimentalgruppe. Innerhalb der Gruppen lag in der Experimentalgruppe eine signifikante Zunahme der Herzfrequenz vor. Gleiches zeigte sich auch für die Subgruppe 1, nicht aber für die Subgruppe 2. Für die maximalen Pulswerte der Tagesperiode zeigte sich eine signifikante Abnahme der Pulsfrequenz in der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Experimentalgruppe, relevante gruppeninterne Änderungen lagen aber nicht vor. Die Subgruppenanalyse ergab keine relevanten Veränderungen. Bei der Betrachtung der Herzfrequenz muss angemerkt werden, dass diese nicht mit den Aktivitäten

der Patienten korreliert wurde. Abschließend ließ sich nach der Analyse des Pulses keine klinische Relevanz ableiten.

In Bezug auf das Blutdruckverhalten zur Nacht gelang in der Experimentalgruppe eine Steigerung der nächtlichen Absenkung des systolischen (EG: 3,7 %/ KG: 0,2 %; $p=0,180$) sowie eine signifikante Absenkung des diastolischen (EG: 4,6 %/ KG: -1,1 %; $p=0,041$) Blutdrucks im Vergleich zu der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe kam es in Bezug auf den diastolischen Blutdruck zu einer leichten Verminderung der Absenkung (Abbildung 6). Die Analyse der Subgruppen zeigte keine signifikanten Ergebnisse, bestätigte aber den Trend der Studiengruppenanalyse.

In der Experimentalgruppe erreichten mehr Patienten die geforderten Blutdruckzielwerte. So erreichten in der Experimentalgruppe 54 % der Patienten und in der Kontrollgruppe 34 % den geforderte Blutdruckzielwert nach dem dreimonatigen Studienverlauf. In einer anderen Studie wurde ermittelt, dass es nur bei 30 % der Hypertoniepatienten in Deutschland gelang, das Blutdruckziel von unter 140/90 mmHg zu erreichen (Wolf-Maier et al. 2003). Dieses Ergebnis bestätigt sich bei den Patienten der Kontrollgruppe in der jetzigen Studie. Die Experimentalgruppe dagegen schloss nach drei Monaten Studienverlauf wesentlich besser ab. Betrachtet man diese Daten nun aufgeschlüsselt nach systolischen und diastolischen Blutdruckzielwerten, zeigt sich, dass in der Experimentalgruppe 64 % der Patienten den systolischen Zielwert und 68 % den diastolischen Zielwert erreichen konnten. In der Kontrollgruppe hatten 38 % den systolischen und 69 % den diastolischen Zielwert erreichen können.

Bei der Analyse der Blutdruckzielwerte in den beiden Subgruppen zeigte sich, dass in der Subgruppe 1 54 % der Kontrollgruppe und 57 % der Experimentalgruppe den Zielwert von 130/80 mmHg erreicht hatten. In der Subgruppe 2 konnten nur 19 % der Patienten der Kontrollgruppe das geforderte Ziel von 125/75 mmHg erreichen, hingegen waren es in der Experimentalgruppe 50 %. Gerade bei der strengeren Einstellung des Bluthochdrucks der Risikopatienten zeigt sich ein deutlicher Vorteil unter der Verwendung von telemetrischem Blutdruck-Monitoring in der Experimentalgruppe. In der Subgruppe ohne Risikofaktoren hingegen waren die Ergebnisse zwischen der Kontrollgruppe und Experimentalgruppe vergleichbar.

Die in der Studie verwendeten Blutdruckzielwerte für die beiden Subgruppen in den 24-Stunden-Blutdruckmessungen sollten das Risikoprofil der Patienten widerspiegeln und diesen in den angestrebten Zielwerten gerecht zu werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine aggressive Senkung des Blutdrucks auf Werte von 125/75 mmHg bei Diabetikern zu einem

Rückgang der Mikroalbuminurie sowie der Proteinurie führt und des Weiteren ein Fortschreiten einer Nephropathie durch eine verstärkte Absenkung reduziert werden kann (Schrier et al. 2002). Dieser Aussage wurde bei der Auswahl des Zielblutdruckwertes von 125/75 mmHg in der Subgruppe 2 für die 24-Stunden-Blutdruckmessungen Rechnung getragen. Der Subgruppe 1 wurde hingegen 130/80 mmHg als Zielwert zugeordnet. Diese Zielwerte entsprechen den geforderten Grenzwerten der aktuellen Richtlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) für 24-Stunden-Blutdruckmessungen (Mancia et al. 2007).

Eine stärkere Absenkung des Blutdrucks ist auch für die langfristige Senkung der Mortalität bei Hypertoniepatienten entscheidend. Hier konnte in einer Studie gezeigt werden, dass eine Absenkung des Blutdrucks, wie in der Experimentalgruppe, zu einer zirka 44 %-Reduktion des kardiovaskulären 5-Jahres-Risikos führt (Glynn et al. 2002). Im Vergleich dazu wurde in der Kontrollgruppe nur eine Risikoabsenkung von zirka 31 % erreicht.

Für die stärkere Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Verbesserung der Nachtabenkung sowie des Pulsdrucks in der telemetrisch versorgten Experimentalgruppe mag es unterschiedliche Ursachen geben.

Zu den Hauptgründen für die deutlichere Blutdruckreduktion und das verbesserte Blutdruckverhalten in der Experimentalgruppe zählen sicher die höhere Irbesartan-Dosis im Vergleich zu der Kontrollgruppe zum Abschluss der Studie.

Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in der Anzahl der Therapieänderungen in den beiden Gruppen wider. In der Kontrollgruppe kam es während der Experimentalphase im Durchschnitt zu keinen Änderungen der Therapie, in der Experimentalgruppe hingegen zu durchschnittlich 0,6 Änderungen im Verlauf der drei Monate.

Zu den höheren Wirkstoffdosen in der Experimentalgruppe kam es auf Grund der kontinuierlich übermittelten Werte aus den telemetrischen Eigenmessungen der Patienten an den behandelnden Arzt. Diese ermöglichten es ihm, einen Überblick über das Blutdruckverhalten der telemetrisch versorgten Patienten zu erlangen. So konnte er gezielt, anhand der fortlaufend übermittelten Messwerte, eine Wirkstofftitration zu einer optimierten Einstellung der Hypertonie durchführen.

Durch die telemetrische Blutdrucküberwachung während der Studie in der Experimentalgruppe kam es des Weiteren zu einer höheren Anzahl an Interventionen in dieser Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hier zeigte sich, dass die Patienten aus der Kontrollgruppe nach der initialen Blutdruckeinstellung zu Beginn der Studie so gut wie keinen Kontakt mehr zu dem Arzt hatten, während in der Experimentalgruppe

durchschnittlich zirka 19 Interventionen in den drei Studienmonaten, zumeist per Telefon, stattfanden.

Es ist anzunehmen, dass die höhere Anzahl an Interventionen zu einer besseren Compliance der Patienten in der Experimentalgruppe führte. Eine Non-Compliance ließ sich direkt, z. B. bei der Unterschreitung der festgelegten Messhäufigkeit, als auch indirekt, z. B. bei hohen Blutdruckwerten eines zuvor gut eingestellten Studienteilnehmers, identifizieren. Dieser konnte dann durch Interventionen, wie z. B. durch die Erinnerung an die Tabletteneinnahme oder auch durch Medikationsänderungen beim Auftreten von Nebenwirkungen, entgegengewirkt werden.

Als weiteren Grund für die stärkere Reduktion des Blutdrucks lässt sich ein direkter Effekt der telemetrischen Blutdruckselbstmessung bei den Patienten der Experimentalgruppe annehmen. Andere Studien, welche die Effekte von Blutdruckselbstmessung untersuchten und bereits in der Einleitung erwähnt wurden, fanden ebenfalls eine verstärkte Absenkung des Blutdrucks im Zusammenhang mit Selbstmessungen der Patienten.

So konnte gezeigt werden, dass es auch ohne unterschiedliche Medikamentendosen positive Effekte auf den Blutdruck durch telemetrische Verfahren gab (Rogers et al. 2001). Hierfür wurden vor allem eine verbesserte Compliance der Patienten mit telemetrischer Überwachung gesehen (Friedman et al. 1996, Pickering et al. 1999b). Einen ähnlichen Effekt kann man auch für die Patienten der telemetrisch überwachten Experimentalgruppe in dieser Studie annehmen, welcher durch eine stärkere Einbeziehung des Patienten in die Therapie erklärbar wird.

Das exaktere Erreichen der Blutdruckzielwerte in der Experimentalgruppe lässt sich mit der Möglichkeit zur genaueren Wirkstofftitration unter der Verwendung der telemetrischen Überwachung erklären. Dieser Effekt zeigte sich besonders deutlich bei den Patienten, bei welchen eine strengere Einstellung des Blutdrucks aufgrund des Vorliegens von Risikofaktoren zu fordern war. Die Hauptprobleme bei der optimalen Blutdruckeinstellung sind neben der Incompliance und neben den unerwünschten Medikamentenwirkungen vor allem auch eine nicht ausreichend hohe Wirkstoffdosis, sowie eine mangelnde Kombination von antihypertensiven Medikamenten (Yakovlevitch und Black 1991). Hier könnte sich als Lösung dieses Problems die Verwendung von telemetrisch überwachter Wirkstofftitration, gerade in der anfänglichen Einstellung der Patienten, als hilfreich und sinnvoll erweisen.

4.2 Medikamente

In dieser Studie zeigte sich, dass es vor allem zu Veränderungen in der Dosierung des eingesetzten Sartans kam. Dies liegt sicherlich sowohl an der guten Kombinierbarkeit mit anderen antihypertensiven Wirkstoffen als auch an der guten Verträglichkeit bzw. des weiten therapeutischen Spektrum eben dieser Medikamentenklasse. In einer großen placebokontrollierten Studie konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung für den Wirkstoff Irbesartan in Bezug auf die Blutdrucksenkung festgestellt werden (Reeves et al. 1998). Die größte Wirksamkeit wurde mit einer Wirkstoffmenge um zirka 300 mg angegeben, bei größeren Dosen wurden nur noch mildere Effekte auf den Blutdruck angegeben. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass der Wirkstoff Irbesartan auch in höheren Dosen, also bis zu 900 mg pro Tag, ein sehr gutes Sicherheitsprofil aufwies. Allerdings untersuchte die Studie auch nur die Effekte von Irbesartan auf die Blutdrucksenkung bei einmaliger Gabe am Tag.

In der jetzigen Studie erfolgte eine Titration auf Irbesartan Dosen bis maximal 600 mg pro Tag, diese wurde allerdings dann auf eine morgendliche und eine abendliche Gabe verteilt. So wurden keine Einzeldosen höher als 300 mg den Patienten verabreicht.

Die zu Teilen additiven Effekte des Wirkstoffes Irbesartan in Bezug auf eine bessere Blutdruckeinstellung zeigten sich in der Experimentalgruppe bei durchschnittlich $375,0 \pm 187,0$ mg im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit einer Abschlussdosis von durchschnittlich $219,8 \pm 124,5$ mg Wirkstoff bei ähnlicher Anzahl an zusätzlich verabreichten Antihypertensiva (Beginn: EG: $3,6 \pm 1,7$ / KG: $3,2 \pm 1,8$; Abschluss: EG: $3,6 \pm 1,8$ / KG: $3,2 \pm 1,8$). Beide Gruppen waren zu Beginn der Studie mit einer ähnlichen Wirkstoffdosis von Irbesartan gestartet (EG: $233,0 \pm 142,2$ / KG: $219,8 \pm 124,5$ mg). Durch die Interaktion zwischen Arzt und Patient und die täglichen Rückmeldungen in Form der Übertragung der Blutdruckwerte kam es im Verlauf der Studie in der Experimentalgruppe zu einer deutlichen Dosisanhebung in Bezug auf die initial verordnete Wirkstoffdosis im Gegensatz zu der mittleren Dosis in der Kontrollgruppe.

Es wurde bereits in mehreren Studien (Bakris et al. 2000, Lewis et al. 2001, Julius et al. 2004) belegt, dass durchschnittlich drei unterschiedliche Antihypertensiva bei der Einstellung einer „unkomplizierten“ Hypertonie und drei bis vier Antihypertensiva bei Patienten mit Hypertonie und Diabetes mellitus notwendig sind, um die in den neuen ESH/ESC-Richtlinien geforderten Zielwerte zu erreichen (Mancia et al. 2007). Diese Beschreibung fand auch Wiederklang in dieser Studie bei der durchschnittlichen Anzahl der eingesetzten antihypertensiven Medikamente.

Hier bleibt es nun anzunehmen, dass die Hauptgründe für die bessere Blutdruckeinstellung bei den Patienten der Experimentalgruppe in der zielgerichteten Titration des Wirkstoffes Irbesartan und damit in einer höheren Wirkstoffdosis nach der dreimonatigen Studienphase begründet sind.

Dem Arzt war es unter fortlaufender Kontrolle des Blutdrucks über die telemetrisch übermittelten Daten aus den Blutdruckselbstmessungen der Patienten der Experimentalgruppe möglich, eine sichere Titration des Wirkstoffes vorzunehmen. Diese schlug sich letztlich in der besseren Blutdrucksenkung und dem exakteren Erreichen der Blutdruckzielwerte in dieser Studiengruppe nieder.

Dieser Umstand findet sich auch in einer anderen Beobachtung bestätigt. Nach Beendigung der Studie kam es trotz einer schlechteren Einstellung der Patienten in der Kontrollgruppe nicht zu einem vollständigen Angleichen der Medikamentendosis, aber sehr wohl zu einer deutlichen Steigerung. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass der Arzt die Entscheidung zur Dosissteigerung nur von der zuletzt durchgeführten 24-Stunden-Blutdruckmessung abhängig machen konnte. Es war ihm nicht möglich, für seine Therapieentscheidung auf die gleiche Anzahl von kontinuierlich übermittelten Messwerten zurückgreifen, wie ihm dies aufgrund der telemetrischen Blutdrucküberwachung in der Experimentalgruppe möglich war. Hieraus resultierte eine scheinbar geringere Sicherheit des Arztes bei der Dosisanpassung durch längere und diskontinuierliche diagnostische Intervalle nach einer Änderung der Medikation in der Kontrollgruppe.

In der Experimentalgruppe wurden nach der Durchführung der zweiten 24-Stunden-Blutdruckmessung keine Änderungen der Wirkstoffdosis mehr durchgeführt.

Aufgrund dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass eine Wirkstofftitration unter der Verwendung von telemetrischen Messverfahren bei Therapie des Bluthochdrucks möglich ist und dem Arzt eine größere Sicherheit bei der zur Kontrolle des Hypertonus individuell benötigten Dosis gewährleistet.

Des Weiteren scheint die bereits oben angesprochene Verteilung der Gesamtdosis des Wirkstoffes Irbesartan auf eine morgendliche und eine abendliche Gabe in Fällen von fehlender Nachtabenkung des Blutdrucks sinnvoll und angebracht. So offenbarte sich bei den Patienten der Experimentalgruppe durch eine höhere Titration und einer damit zu Teilen verbundenen additiven abendlichen Gabe des Wirkstoffes Irbesartan, eine deutlich bessere Nachtabenkung im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Dies ist besonders bedeutungsvoll vor dem Hintergrund, dass das nächtliche und frühmorgendliche Blutdruckverhalten stark mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert ist und somit die Senkung des Blutdrucks durch eine

abendliche Medikamentengabe entscheidend zur Prävention hypertensiver Ereignisse beiträgt (Staessen et al. 1999).

4.3 Laborauswertung

Hinsichtlich der Laborauswertung kam es bei dem Cholesterin zu einer signifikanten Abnahme in der Experimentalgruppe im Studienverlauf. Eine andere Studie hatte bereits beobachtet, dass es bei der Therapie mit dem Wirkstoff Irbesartan unter normalen klinischen Bedingungen zu einer Absenkung des LDL-Cholesterins kam (Parhofer et al. 2007). Des Weiteren wurde beobachtet, dass eine Dosis von 300 mg eine signifikant höhere Absenkung des LDL-Cholesterins im Vergleich zu der Absenkung mit einer Dosis von 150 mg Irbesartan zeigte. Aufgrund der jetzigen Ergebnisse stellt sich nun die Frage, ob Irbesartan über 300 mg dosiert, noch größere Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel haben könnte.

Eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion im Sinne einer Abnahme der Proteinkonzentration im Urin oder einer Zunahme der Kreatinin-Clearance im Zusammenhang mit der Einnahme von einem hochdosierten Sartan, wie in anderen Studien (Lewis et al. 2001, Viberti und Wheeldon 2002, Schmieder et al. 2005, Hollenberg et al. 2007) beschrieben, konnte nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Ursache hierfür mag der relativ kurze Beobachtungszeitraum sein, es wäre daher angeraten, diesen Umstand im Verlauf weiter zu beobachten. Eine weitere Ursache ist sicher in dem kleinen Kollektiv zu sehen, da nur 44 der 60 Patienten in Bezug auf die Untersuchung des 24-Stunden-Sammelurins ausgewertet werden konnten.

Allerdings konnte, wie auch schon in Studien zuvor (Reeves et al. 1998), gezeigt werden, dass die Gabe von 600 mg Irbesartan pro Tag als sicher für den Patienten zu bewerten ist.

4.4 Telemetrische Messungen

Durch die Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf das Blutdruckverhalten und der verwendeten Medikamentendosen konnte gezeigt werden, dass sich das eingesetzte telemetrische Messverfahren zur Dosistitration eignet. Durch die täglichen Rückmeldungen in Form der von den Patienten übermittelten Blutdruckdaten, hatte der behandelnde Arzt eine größere Sicherheit, die individuell benötigte Dosis zu titrieren. So war es ihm möglich, frühzeitig Patienten zu identifizieren, die nicht ausreichend medikamentös eingestellt waren. Hierbei waren die vom System automatisch erstellen Alarm Reports von großer Hilfe, da diese den

Arzt über das Verlassen der definierten Blutdruckbereiche und bei mangelnder Datenübertragung per E-Mail informierten, ohne dass dieser jeden Tag sämtliche Blutdruckdaten per Hand sichten musste.

Aber auch für den Patienten ergab sich ein größeres Vertrauen in die eingeleiteten Therapiemaßnahmen sowie ggf. deren Änderungen, da dieser die Sicherheit hatte, während seiner Therapieeinstellung stets durch den Arzt betreut zu werden. Dementsprechend hatten die Patienten der Experimentalgruppe die Möglichkeit während der telefonischen Konsultationen, zum Beispiel aufgrund zu hoher Messwerte, mit dem Arzt Probleme bei der Therapie zu klären und diese dann gemeinsam mit ihm zu beheben. Auf Grund dieser Tatsache war es dem Arzt möglich, z.B. Symptome einer Hypertonie oder Hypotonie direkt mit den erhobenen Messdaten in Einklang zu bringen und ggf. Dosisanpassungen vorzunehmen. Nicht zuletzt gelang mit Hilfe der Telemetrie eine verstärkte Einbeziehung des Patienten durch den verstärkten Kontakt zu dem Arzt in die Therapie. Des Weiteren bleibt es anzunehmen, dass es durch die Verwendung von Telemetrie zu einer stärkeren Bindung des Patienten an seinen Arzt kommt. Hierdurch wird es seltener zu Arztwechseln und damit zu einer größeren Kontinuität in der Therapie kommen. Auch bleibt auf Grund dieser Tatsache anzunehmen, dass es so zu einer geringeren Rate an Doppelverschreibungen und folgendermaßen zu Einsparungen im Gesundheitswesen kommen könnte.

In diesem Zusammenhang muss man auch eine Steigerung der Compliance und der Therapietreue bei den Patienten der telemetrisch überwachten Gruppe annehmen. Eine andere Untersuchung konnte bereits zeigen, dass es zu einer Verbesserung der langfristigen Compliance über ein Jahr nach erfolgreicher telemetrischer Titration in der antihypertensiven Therapie kam (Sehnert und Maiwald 2008).

Der gewählte Messzeitpunkt für die telemetrischen Messungen, welcher in den Morgenstunden nach dem Aufstehen des Patienten lag, erwies sich als praktikabel und sinnvoll. Dem Arzt gelang es aufgrund der morgendlichen Messdaten Rückschlüsse auf das Blutdruckverhalten der Patienten zu ziehen und ggf. über Therapieänderungen zu entscheiden. Hierbei spielt der Morgenblutdruck besonders bei der Prävention hypertensiver Ereignisse wie z.B. Schlaganfällen eine bedeutende Rolle, weil eine effektive Kontrolle des Blutdrucks in der Nacht und in den frühen Morgenstunden das Auftreten solcher Ereignisse verhindert kann (Elliot 2001, Mengden et al. 2003, Mengden et al. 2004) Daher sind morgendliche Eigenmessungen bestens in Lage, die kritische Phase Blutdruckverhaltens innerhalb von 24 Stunden in Bezug zerebrovaskuläre Ereignisse abzubilden (Parati et al. 2008).

Ein weiterer Vorteil war es für den Arzt, sich für die Beurteilung des Blutdruckverhaltens nicht ausschließlich auf die Ergebnisse der Einzelmessungen verlassen zu müssen, sondern auf einen Durchschnitt aus 5 Messungen für sein therapeutisches Vorgehen zurückgreifen zu können. Hierdurch konnte eine realistischere Abbildung des Blutdrucks erreicht werden, gerade während der initialen, entscheidenden Titrationsphase des Wirkstoffes. Hierbei stellten sich die in dieser Studie verwendeten Grenzwerte für den Durchschnitt aus 5 Messungen als praktikable und als gut korrelierend mit dem Blutdruckverhalten in den abschließenden 24-Stunden-Blutdruckmessungen dar. Die hier erstmals definierten Alarmalgorithmen für die telemetrische Blutdruckselbstmessung konnten also bestätigt und daher für die weitere Verwendung in Studien und in der Praxis empfohlen werden.

Im praktischen Einsatz erwies sich die telemetrische Überwachung des Blutdruck als gut durchführbar, sowohl aus der Sicht des Arztes als auch des Patienten. Die Verwendung von Telemetrie stellt eine sinnvolle Ergänzung zu den bereits bestehenden Blutdruckmessmethoden da, weil es mit ihr möglich ist, gerade die diagnostische Lücke bei Neueinstellung und Änderungen der Therapie zu schließen. So gelingt es auch in dieser kritischen Phase der Therapie eine Überwachung des Blutdrucks durchführen zu können. Nicht zuletzt könnte die telemetrische Eigenblutdruckmessung zusammen mit der 24-Stunden-Blutdruckmessung eine gute Möglichkeit sein, die in den aktuellen Richtlinien der ESH/ESC geforderten Blutdruckzielwerte in der Praxis schneller und sicherer zu erreichen. Dieser Sachverhalt findet sich auch durch die Daten aus den telemetrischen Messungen bestätigt. Es konnte gezeigt werden, dass die stärkste Blutdrucksenkung bereits zwischen dem ersten und dem zweiten Studienmonat möglich war. Zwischen dem zweiten und dem dritten Monat kam es dann nur noch zu einer geringeren Absenkung, sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks.

Des Weiteren kann die Telemetrie eine Hilfe darstellen, die in der Medikamententitrationsphase geforderten häufigeren Arztbesuche zu vermeiden und trotzdem eine gute Blutdruckeinstellung des Patienten zu ermöglichen. Die telemetrische Messung könnte, genauso wie auch die Blutdruckselbstmessungen oder die 24-Stunden-Blutdruckmessung (Illyes et al. 2002), so das Intervall zwischen den einzelnen Arztbesuchen ausdehnen, ohne aber dass dabei auf die Erfassung des aktuellen Blutdrucks und somit auf die Möglichkeit zur Intervention verzichtet werden müsste.

Im praktischen Einsatz könnte es sich als sinnvoll herausstellen z.B. eine Arzthelferin oder eine Krankenschwester in das System einzuarbeiten und so den behandelnden Arzt durch eine

Vorselektion der übermittelten Daten zeitlich zu entlasten. Der Arzt muss dann nur noch eingreifen, wenn dies auch wirklich notwendig ist.

Des Weiteren scheint der Einsatz von Telemetrie auch unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung sinnvoll zu sein. So kommt es durch die Überalterung der Bevölkerung und dem damit verbundenen Anstieg chronischer Erkrankungen bei den Patienten zu immensen Kosten im Gesundheitswesen. Es könnte durch den Einsatz von Telemetrie z.B. durch die Vermeidung unnötiger Arztbesuche und die schnellere Einstellung chronisch Kranker gelingen, eine Reduktion der Kosten sowie eine Steigerung der Produktivität der Ärzte zu erreichen. Auch könnten sich die Vorteile der Telemetrie bei der Verschlechterung der ärztlichen Versorgung im dörflichen Bereich und in strukturarmen Regionen, bedingt durch den Ärztemangel, positiv auswirken.

Zu der Prüfung möglicher ökonomischer Vorteile des telemetrischen Blutdruckmonitoring müssten größere gesundheitsökonomische Studien durchgeführt werden. Des Weiteren sollte aber auch gefragt werden, ob es ethisch vertretbar ist, den Patienten einen Vorteil durch die Verwendung von Telemetrie in deren Therapie nur auf Grund der entstehenden Kosten vorzuenthalten. Letztendlich werden in Bezug auf telemetrische Verfahren und deren flächendeckender Einführung die größten Herausforderung in der Schaffung von weiterer medizinischer und ökonomischer Evidenz, der Förderung von Akzeptanz bei den Ärzten und Patienten sowie der Erzeugung von wirtschaftlichen Anreizen bei den Ärzten, Krankenkassen, den Versicherten und nicht zuletzt der Industrie liegen müssen. Des Weiteren muss ein Schwerpunkt auf der Errichtung von Standards, Leitlinien und auf die Ausbildung und Weiterbildung des mit Telemetrie befassten Fachpersonals gesetzt werden. Außerdem sollten die langzeitigen Effekte durch die Verwendung von Blutdrucktelemetrie ermittelt und hierzu Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

Bluthochdruck stellt auf Grund seiner hohen Prävalenz und Mortalität die Volkskrankheit „Nummer 1“ dar. Umso alarmierender ist es, dass etwa nur die 30% der Hypertoniepatienten in Deutschland ausreichend eingestellt sind und viele Menschen mit Hypertonus nicht einmal von ihrer Krankheit wissen. Daher ist es notwendig, vor dem Hintergrund, sowohl der in den Leitlinien zur Risikoprophylaxe von Folgeerkrankungen geforderten Grenzwerten, als auch der sozioökonomischen Bedeutung der Erkrankung in unserer zunehmend überalterten Bevölkerung, neue Verfahren zur besseren Diagnose und Therapie bei Patienten mit Hypertonie zu untersuchen und zu etablieren.

In dieser Studie sollte deshalb geprüft werden, ob es unter der Verwendung von telemetrischer Blutdrucküberwachung gelingt, eine zielgerichtete und verbesserte Blutdruckeinstellung durch die Dosistitration mit dem Wirkstoff Irbesartan zu erreichen.

Die Studie umfasste 60 Patienten mit einer, durch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung diagnostizierten, primären arteriellen Hypertonie (24-Stunden-Blutdruck $> 130/80$ mmHg oder $> 125/75$ mmHg beim Vorliegen von Risikofaktoren), welche additiv oder initial mit dem Wirkstoff Irbesartan bis zu einer Dosis von 600 mg, auch z.T. verteilt auf eine morgendliche und eine abendliche Gabe, eingestellt wurden. Die Patienten wurden hierzu in eine Kontrollgruppe (KG) und eine Experimentalgruppe (EG), welche zusätzlich zu der medikamentösen Therapie mit dem telemetrischen Blutdruckmessgerät Stabil-O-Graph® der Firma I.E.M. GmbH versorgt wurde, randomisiert. Nach drei Monaten wurde das Blutdruckverhalten der Patienten zu Beendigung der Studie erneut durch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung evaluiert. Für die Daten aus den telemetrischen Messungen der Patienten der Experimentalgruppe wurden Grenzwerte in Form von Alarmregeln festgelegt, welche bei Verletzung eine automatische Benachrichtigung des Arztes zur Folge hatten. Dieser konnte sodann auf die Alarme reagieren und ggf. Änderungen an der Medikation vornehmen oder auf die Compliance der Patienten einwirken. Für die Alarmregel wurde das Risikoprofil der Patienten, z.B. bei Vorliegen eines Diabetes mellitus, in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien berücksichtigt. Für den Durchschnitt aus fünf Messungen waren als Obergrenzen 135/85 bzw. 130/80 mmHg und als Untergrenze 100/60 mmHg definiert worden. Für die Einzelmesswerte lagen die Grenzen bei 160/110 bzw. 150/100 mmHg und für die Untergrenze zur Auslösung eines Alarms bei 90/50 mmHg. Des Weiteren wurde ein Alarm ausgelöst, wenn drei Tage keine Daten übermittelt wurden. Nach dem Abschluss eines Studienmonats wurden den

Patienten der Experimentalgruppe ihre Messwerte in Form eines monatlichen Status-Reports per Post zur Verfügung gestellt.

Zum Ende der Studie zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Absenkung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks. Allerdings gelang im Vergleich der beiden Gruppen eine signifikant stärkere Absenkung des systolischen (EG: -17 mmHg/ KG: -9,8 mmHg; $p=0,032$) sowie eine tendenziell stärkere Absenkung des diastolischen Blutdrucks (EG: -9,0 mmHg/ KG: -7,0 mmHg; $p=0,356$) in der Experimentalgruppe. Des Weiteren konnten eine signifikante Absenkung des Pulsdrucks (EG: -8,1 mmHg/ KG: -2,8 mmHg; $p=0,004$) und signifikante Steigerung der diastolischen Nachtabsenkung (EG: 4,6 %/ KG: -1,1 %; $p=0,041$), sowie eine höhere Steigerung der systolischen Nachtabsenkung (EG: 3,7 %/ KG: 0,2 %; $p=0,180$) in der Experimentalgruppe bewirkt werden. Auch konnten mehr Patienten der Experimentalgruppe die geforderten Blutdruckzielwerte erreichen (EG: 54 %/ KG: 34 %). Des Weiteren zeigte sich eine wesentlich stärkere Zunahme der Irbesartandosis in der Experimentalgruppe zum Abschluss der Studie (Beginn: EG 233,0±142,2/ KG 219,8±124,5 mg; Abschluss: EG 375,0±187,0/ KG 222,4±146,7mg). Trotz der schlechteren Einstellung der Kontrollgruppe kam es auch nach Beendigung der Studie nicht zur vollständigen Angleichung der Dosis an die Experimentalgruppe, sehr wohl aber zu einem Anstieg.

In der Studie konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der telemetrischen Blutdruckmessung eine effektivere und schnellere Wirkstofftitration gegenüber einer Standardversorgung bei der Hypertonieeinstellung möglich ist. Neben einer höheren Medikamentendosis muss man aber auch die größere Sicherheit des Arztes bei Dosisanpassungen, eine Steigerung der Compliance der Patienten durch einen verstärkten Kontakt zu ihrem Arzt und einer stärkeren Einbeziehung in die Therapie als Gründe für die bessere Einstellung annehmen. In Bezug auf die Hochdosisgabe von Irbesartan bis zu 600 mg scheint die Aufteilung auf eine morgendliche und eine abendliche Einnahme in Bezug auf eine verbesserte Nachtabsenkung sinnvoll und sicher zu sein. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich die hier erstmals für telemetrische Blutdruckmessungen eingesetzten Alarm-Algorithmen und die Messung am Morgen als praktikabel herausstellten und gut mit den Daten aus den 24-Stunden-Messungen korrespondierten. Die telemetrische Blutdruckmessung hat daher ein großes Potential, die bereits bestehenden Messverfahren zu ergänzen und gerade bei der Therapieeinleitung bzw. Änderung von großem Nutzen zu sein. So könnte der Einsatz der telemetrischen Blutdruckmessung auch bei der demographischen Entwicklung und bei dem damit verbundenen Anstieg von Bluthochdruckerkrankten, angesichts des Ärztemangels besonders

in ländlichen Regionen, sowie bei einer Kostenreduktion im Gesundheitswesen von Nutzen sein.

6. Literaturverzeichnis

- Artinian NT, Flack JM, Nordstrom CK, Hockman EM, Washington OG, Jen KL, Fathy M (2007): Effects of nurse-managed telemonitoring on blood pressure at 12-month follow-up among urban African Americans. *Nurs Res* 56(5), 312-22
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J (2000): Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36(3), 646-61
- Chalmers J, Zanchetti A (1996): The 1996 report of a World Health Organization expert committee on hypertension control. *J Hypertens* 14(8), 929-33
- Edmonds D, Foerster E, Groth H, Greminger P, Siegenthaler W, Vetter W (1985): Does self-measurement of blood pressure improve patient compliance in hypertension? *J Hypertens Suppl* 3(1), S31-4
- Elliot WJ (2001): Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 14(9 Pt 2), 291S-295S
- Erdine S (2000): How well is hypertension controlled in Europe? *J Hypertens* 18(9), 1348-9
- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L (1997): Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 29(1 Pt 1), 22-9
- Freis ED (1999): Improving treatment effectiveness in hypertension. *Arch Intern Med* 159(21), 2517-21
- Friedman RH, Kazis LE, Jette A, Smith MB, Stollerman J, Torgerson J, Carey K (1996): A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens* 9(4 Pt 1), 285-92
- Glynn RJ, L'Italien GJ, Sesso HD, Jackson EA, Buring JE (2002): Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension* 39(1), 105-10
- Herold G: Innere Medizin 2008. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Selbstverl., Köln 2008
- Hobbs FD, Erhardt L (2002): Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract* 19(6), 596-604
- Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, Kandra A, Daley WL, Rocha R (2007): Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 25(9), 1921-6
- Illyes M, Mengden T, Tisler A (2002): The virtual hypertension clinic. *Blood Press Monit* 7(1), 67-8
- Imai Y, Munakata M, Tsuji I, Ohkubo T, Satoh H, Yoshino H, Watanabe N, Nishiyama A, Onodera N, Kato J et al. (1996a): Seasonal variation in blood pressure in normotensive women studied by home measurements. *Clin Sci (Lond)* 90(1), 55-60
- Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K (1996b): Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit* 1(3), 251-254
- Johnson KA, Partsch DJ, Rippole LL, McVey DM (1999): Reliability of self-reported blood pressure measurements. *Arch Intern Med* 159(22), 2689-93

- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L et al. (2004): Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 363(9426), 2022-31
- Krecke HJ, Lutkes P, Maiwald M (1996): Patient assessment of self-measurement of blood pressure: results of a telephone survey in Germany. *J Hypertens* 14(3), 323-6
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2002): Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360(9349), 1903-13
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I (2001): Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345(12), 851-60
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ (2006): Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367(9524), 1747-57
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J (1990): Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335(8692), 765-74
- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A et al. (1997): Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 95(6), 1464-70
- Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A (2001): Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 19(11), 1981-9
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S et al. (2007): 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 25(6), 1105-87
- Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitusch R, Hense HW, Ludemann J (2006): Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens* 24(2), 293-9
- Mengden T, Hernandez Medina RM, Beltran B, Alvarez E, Kraft K, Vetter H (1998): Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. *Am J Hypertens* 11(12), 1413-7
- Mengden T, Vetter H, Tisler A, Illyes M (2001): Tele-monitoring of home blood pressure. *Blood pressure monitoring* 6(4), 185-9
- Mengden T, Uen S, Vetter H (2003): Morning blood pressure surge and the risk of stroke. *Circulation* 108(15), e110-1; author reply e110-1
- Mengden T, Ewald S, Kaufmann S, vor dem Esche J, Uen S, Vetter H (2004): Telemonitoring of blood pressure self measurement in the OLMETEL study. *Blood Press Monit* 9(6), 321-5
- Middeke M (2006): [Correctly interpreting 24-hour ambulatory blood pressure measurement. What do you know about dippers and non-dippers?]. *MMW Fortschr Med* 148(23), 51-2
- Middeke M (2008): [Hypertensiology 2008]. *Dtsch Med Wochenschr* 133(25-26), 1344-7

- Moller DS, Dideriksen A, Sorensen S, Madsen LD, Pedersen EB (2003): Accuracy of telemedical home blood pressure measurement in the diagnosis of hypertension. *J Hum Hypertens* 17(8), 549-54
- Nakamoto H, Nishida E, Ryuzaki M, Sone M, Suzuki H, Yoshimoto M, Itagaki K (2008): Effect of telmisartan and amlodipine on home blood pressure by monitoring newly developed telemedicine system: monitoring test by using telemedicine. Telmisartan's effect on home blood pressure (teltelbosu). *Clin Exp Hypertens* 30(1), 57-67
- Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, Martina B, Battegay E (2001): Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *BMJ* 323(7305), 142-6
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P et al. (2003): European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 21(5), 821-48
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T et al. (2008): European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 26(8), 1505-26
- Pare G, Jaana M, Sicotte C (2007): Systematic review of home telemonitoring for chronic diseases: the evidence base. *J Am Med Inform Assoc* 14(3), 269-77
- Parhofer KG, Munzel F, Krekler M (2007): Effect of the angiotensin receptor blocker irbesartan on metabolic parameters in clinical practice: the DO-IT prospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 6(36)
- Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P (1999a): Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 4(6), 333-41
- Pickering TG, Gerin W, Holland JK (1999b): Home blood pressure teletransmission for better diagnosis and treatment. *Curr Hypertens Rep* 1(6), 489-94
- Pickering TG, Eguchi K, Kario K (2007): Masked hypertension: a review. *Hypertens Res* 30(6), 479-88
- Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D (2008): Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: Executive Summary. A joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10(6), 467-76
- Reeves RA, Lin CS, Kassler-Taub K, Pouleur H (1998): Dose-related efficacy of irbesartan for hypertension: an integrated analysis. *Hypertension* 31(6), 1311-6
- Rogers MA, Small D, Buchan DA, Butch CA, Stewart CM, Krenzer BE, Husovsky HL (2001): Home monitoring service improves mean arterial pressure in patients with essential hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 134(11), 1024-32
- Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K (1997): Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 10(7 Pt 1), 798-803
- Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C (2005): Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 16(10), 3038-45
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P (2002): Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 61(3), 1086-97
- Sehnert W, Maiwald G (2008): Telemetric blood pressure monitoring (tPB) for long term compliance. *J Hypertens* 26(Supplement 1), 298

- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G et al. (1999): Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 282(6), 539-46
- Staessen JA, O'Brien ET, Thijs L, Fagard RH (2000): Modern approaches to blood pressure measurement. *Occup Environ Med* 57(8), 510-20
- Stergiou G, Mengden T, Padfield PL, Parati G, O'Brien E (2004): Self monitoring of blood pressure at home. *BMJ* 329(7471), 870-1
- Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C (1990): Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 81(2), 528-36
- Vetter H, Mengden T, Kraft K (1998): Verbesserung der Langzeitkontrolle der arteriellen Hypertonie mit Blutdruckselbstmessung. *Dtsch Arztebl* 95(45), 2833-42
- Viberti G, Wheeldon NM (2002): Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 106(6), 672-8
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F et al. (2003): Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 289(18), 2363-9
- Yakovlevitch M, Black HR (1991): Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 151(9), 1786-92
- Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Laroche P, McInnes GT, Mallion JM, Ruilope L et al. (2001): Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 19(6), 1149-59
- Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD (1997): A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 10(1), 58-67

Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich einigen der vielen Menschen danken, die alle einen großen Anteil an dieser Arbeit hatten und mich während der Entstehung stets unterstützten.

Bei Herrn Prof. Dr. med. M. H. Weber bedanke ich mich für die Überlassung der Doktorarbeit, sowie das damit verbundene in mich gesetzte Vertrauen.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. E. G. Schulz für die erstklassige Betreuung. Ihm möchte ich nicht nur für die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten, für seine fachliche Unterstützung sowie für neue Ideen und Kritik danken, sondern auch für den stets freundlichen Umgang. Ohne seine Unterstützung wäre ich niemals soweit mit meiner Doktorarbeit gekommen.

Ich danke besonders den zahlreichen Mitarbeitern des Nephrologischen Zentrums Göttingen, die meine Forschungen während der letzten drei Jahren immer tatkräftig und wie selbstverständlich unterstützt haben. Auch bedanke ich mich für die aufmunternden und freundlichen Worte in dieser Zeit.

Des Weiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern der Firma I.E.M. GmbH, hier nicht zuletzt Herrn Uwe Korth und Herrn Alexander Wolf, für die logistische und technische Unterstützung meiner Forschungen.

Bei Herrn Dr. Axel Neumann, Frau Helga Neumann, Herrn Fabian Wagner, Herrn Sebastian Schmieschek, Herrn Eike Rieken, Herrn Dr. med. Hellmuth Michels und Frau Vera Kannewischer möchte ich mich für die zahlreichen wissenschaftlichen Diskussionen, Anregungen, Rat und ihre Hilfe während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit bedanken.

Lebenslauf

Ich, Claas Lennart Neumann, wurde am 10.05.1979 in Göttingen geboren. Von 1985-1998 besuchte ich die Hainbund-Grundschule, die Orientierungsstufe Nord und schließlich das Hainberg-Gymnasium in Göttingen. Im Juli 1998 erlangte ich meine Hochschulreife. Im Zeitraum von August 1998 bis September 1999 leistete ich meinen Zivildienst im Krankenhaus Neu-Bethlehem in Göttingen in den Abteilungen für Chirurgie und Gynäkologie ab. Im April 2001 begann ich dann den vorklinischen Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Zwischen Oktober 2003 und März 2004 war ich als Studentische Hilfskraft in der Abteilung Anatomie an der Georg-August-Universität Göttingen bei Herrn Prof. Dr. med. Rainer Herken beschäftigt. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich dann im März 2004 ab, danach trat ich in den klinischen Studienabschnitt an der Georg-August-Universität Göttingen ein. Im Jahr 2005 absolvierte ich Famulaturen in der Gemeinschaftspraxis PD Dr. med. H. Nordbeck, Prof. Dr. med. Hans-Georg Wolpers, Dr. med. Jürgen Becker und im Krankenhaus Neu-Bethlehem (Kardiologie) in Göttingen. Seit Mai 2006 bin ich Doktorand am Nephrologischen Zentrum Bovenden/Göttingen bei Herrn Prof. Dr. M. Weber unter der Betreuung von Herrn Dr. med. E.G. Schulz. Im Mai 2006 nahm ich an der Fortbildung zum Tele-Consulter und Medizinproduktberater teil. Seit Juli 2006 bin ich Autor im Elsevier Verlag mit dem „Kurzlehrbuch Anatomie“ und dem „Prüfungstraining Anatomie“. Von Februar bis Juni 2007 habe ich mein 1. Tertial des Praktischen Jahres in der Unfallchirurgie (Leitung Herr Prof. Dr. Stürmer) im UMG in Göttingen abgeleistet. Das zweite Tertial des praktischen Jahres leistete ich in der Abteilung Diagnostische Radiologie und Klinik (Leitung Herr Prof. Dr. Grabbe) und der Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie (Leitung Herr Prof. Dr. Hess) im UMG Göttingen ab. Von Oktober 2007 bis Januar 2008 befand ich mich zum dritten Tertial des praktischen Jahres in der Abteilung Innere Medizin/ Nephrologie (Leitung Prof. Dr. Müller) im UMG Göttingen. Den zweiten Abschnitt meiner Ärztlichen Prüfung bestand ich mit der Gesamtnote 2 im November 2008. Seit Dezember 2008 bin ich Promotionsstudent an der Georg-August-Universität Göttingen, außerdem beschäftige ich mich mit der Betreuung von klinischen Studien als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Nephrologischen Zentrum Göttingen. Im Juni 2009 habe ich an der Fortbildung “ICH/ GCP-Good Clinical Practice” bei der IFS gGmbH, dem Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien in Göttingen, teilgenommen. Seit dem 1.10.09 bin ich als Assistenzarzt in der Helios Albert-Schweitzer Klinik in Northeim beschäftigt.