

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

WATERS J, ASHFORD J, JÄGER B, VERBOOM CN, WONNACOTT S
*Moxonidin als Initialtherapie und in Kombination bei der
Behandlung der essentiellen Hypertonie: Ergebnisse der
Topic-Studie (Trial of Physiotens in Combination)*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2000;
4 (3), 40-51*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

MOXONIDIN ALS INITIALTHERAPIE UND IN KOMBINATION BEI DER BEHANDLUNG DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE: ERGEBNISSE DER TOPIC-STUDIE (TRIAL OF PHYSIOTENS IN COMBINATION)

Summary

The efficacy of moxonidine in the management of essential hypertension was examined in a study conducted in 138 general practice centres in the UK. Slightly more than half of the patients who completed 8 weeks of open-label once-daily moxonidine therapy (294 out of 566) achieved good control of blood pressure (defined as sitting DBP < 90 mmHg or reduction from baseline of at least 10 mmHg) with moxonidine 200 or 400 mcg, administered once daily. The remaining 272 patients were randomized to 4 weeks of double-blind therapy during which they received, in addition to moxonidine 400 mcg o.d.,

amlodipine 5 mg (n = 87), enalapril 10 mg (n = 88), or hydrochlorothiazide 12.5 mg (n = 97). Satisfactory blood pressure responses were recorded in 46.9 % of patients treated with moxonidine/amlodipine, 26.8 % of patients treated with moxonidine/enalapril and 21.1 % of patients treated with moxonidine/hydrochlorothiazide. The results of this study indicate that moxonidine is effective when used either alone or in combination for the management of essential hypertension in the patient population encountered in UK general practice. Further evaluation of the combination of moxonidine plus amlodipine, which was both effective and well tolerated, is desirable.

daß Moxonidin wirksam ist, wenn es entweder alleine oder in Kombination für die Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten in Allgemeinarztpraxen verwendet wird. Weiterführende Untersuchungen der Kombination von Moxonidin mit Amlodipin, die wirksam und auch gut verträglich war, ist wünschenswert.

EINLEITUNG

Moxonidin (Physiotens®, Solvay Healthcare Ltd.)* ist das erste Arzneimittel in der Wirkstoffklasse der selektiven Imidazolin-Rezeptor-Agonisten (SIRA), das in Großbritannien für die Behandlung der essentiellen Hypertonie zugelassen wurde. Im kontinentalen Europa ist das Arzneimittel seit 1991 erhältlich. Moxonidin übt seine blutdrucksenkende Wirkung durch Stimulierung der Imidazolin-Rezeptoren Typ 1 (I₁) in den kardiovaskulären Regulationszentren der Medulla oblongata aus [1–3]. Als ein selektiver Agonist für diese Rezeptoren ist es ein wirksames Antihypertensivum mit einem sehr viel günstigeren Nebenwirkungsprofil als weniger selektive Wirkstoffe mit α -Adrenozeptor-vermittelten unerwünschten Wirkungen [4, 5].

Das pharmakologische und klinische Profil von Moxonidin wurde erst kürzlich in einer Übersicht behandelt [6]. Das Herzminutenvolumen wird weder

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirksamkeit von Moxonidin in der Behandlung der essentiellen Hypertonie wurde in einer Studie in 138 Allgemeinarztpraxen in Großbritannien untersucht. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten, die die 8-wöchige *Open-label*-Therapie mit Moxonidin (294 von 566) abschlossen, wurde eine gute Kontrolle des Blutdruckes (definiert als diastolischer Blutdruck im Sitzen < 90 mmHg oder die Blutdrucksenkung im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 10 mmHg) mit der einmal

täglichen Gabe von 200 oder 400 mcg Moxonidin erreicht. Die übrigen 272 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip der 4-wöchigen Doppelblindtherapie zugeteilt, während der sie zusätzlich zu Moxonidin (400 mcg einmal täglich) Amlodipin 5 mg (n = 87), Enalapril 10 mg (n = 88) oder Hydrochlorothiazid 12,5 mg (n = 97) erhielten. Hierbei zeigte sich, daß bei 46,9 % der mit Moxonidin+Amlodipin, 26,8 % der mit Moxonidin+Enalapril und 21,1 % der mit Moxonidin+Hydrochlorothiazid behandelten Patienten ein zufriedenstellender diastolischer Blutdruck erreicht werden konnte. Die Ergebnisse dieser Studie lassen erkennen,

* In Österreich: Normoxin®, Asta Medica, Wien

in Ruhe noch während Belastung beeinflußt, und die hämodynamischen Reflexe werden nicht beeinträchtigt. Moxonidin wird ein- oder zweimal täglich in Dosen von 200–400 mcg verabreicht; die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 600 mcg. Es bewirkt keine unerwünschten metabolischen Wirkungen bei Hypertonie und wirkt potentiell vorteilhaft auf die Glukosetoleranz und Insulinsensitivität.

Moxonidin wurde in Placebo- und Verum-kontrollierten Studien bewertet und eine gleichbleibende und anhaltende blutdrucksenkende Wirksamkeit wurde nachgewiesen, die mit der anderer wichtiger Antihypertensiva-Klassen vergleichbar ist [6–14]. In der klinischen Anwendung wurde die erwartete gute Verträglichkeit weiter untermauert [15, 16].

Die in klinischen Prüfungen mit Moxonidin in einer Kombinationstherapie gesammelten Erfahrungen waren vielversprechend,

sind aber begrenzt [17]. Die vorliegende Studie – TOPIC (Trial of Physiotens in Combination) – wurde durchgeführt, um zusätzliche Erfahrungen mit Moxonidin in Kombinationsregimen mit gut charakterisierten Wirkstoffen aus drei wichtigen Antihypertensiva-Klassen (Kalziumkanalblockern, ACE-Hemmern und Thiazid-Diuretika) zu sammeln. Das Design und die Durchführung der Studie ermöglichten unter anderem auch die weitere Bewertung der Moxonidin-Monotherapie.

METHODIK

Studiendesign

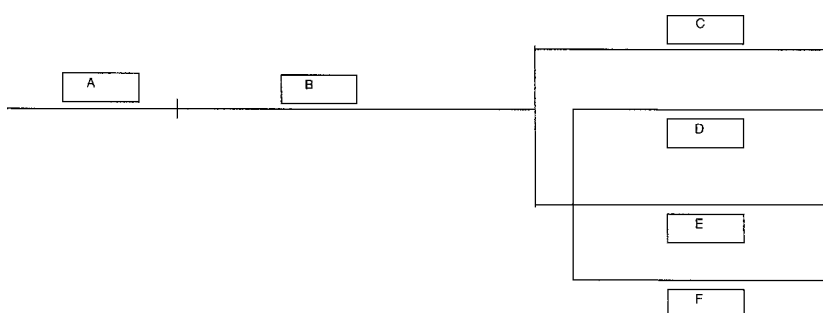
Die TOPIC-Studie wurde in 138 Allgemeinarztpraxen in Großbritannien durchgeführt und war zur Bewertung der antihypertensiven Therapie bei einmal täglicher Gabe von Moxonidin allein oder in einer Kombination mit entwe-

der Amlodipin, Enalapril oder Hydrochlorothiazid angelegt. Die Studie wurde wie folgt durchgeführt: einfachblinde *Run-in*-Phase mit Placebo mit einer 4-wöchigen Laufzeit, gefolgt von einer 8-wöchigen *Open-label*-Phase mit der Moxonidin-Therapie. Patienten, die während der *Open-label*-Phase auf Moxonidin ansprachen, setzten die Moxonidin-Monotherapie (MM-Gruppe) fort. Die anderen Patienten wurden randomisiert einer 4-wöchigen antihypertensiven Kombinations-therapiephase (CT-Gruppe) zugeteilt. Die Gesamtdauer der aktiven Behandlung betrug folglich 12 Wochen. Das Studiendesign geht aus Abbildung 1 hervor.

Patienten

Patienten, die zum Einschluß in die Studie in Frage kamen, mußten folgende Kriterien erfüllen: Alter 18–80 Jahre, essentielle Hypertonie im Stadium I–II nach den WHO-Kriterien (diastolischer Blutdruck ≥ 95 und ≤ 114 mmHg, systolischer Blutdruck ≤ 220 mmHg) zu Beginn und am Ende der 4-wöchigen *Run-in*-Periode und am ersten Tag der aktiven Therapie. Die Patienten waren nicht für die aktive Behandlungsphase geeignet, wenn ihr diastolischer Blutdruck bei zwei Blutdruckmessungen in der Woche unmittelbar vor Beginn der aktiven Therapie um mehr als 10 mmHg voneinander abwich. Alle teilnehmenden Patienten waren entweder nicht vorbehandelt oder es war eine Umstellung auf ein anderes Antihypertensivum aufgrund von Unwirksamkeit oder schlechter Verträglichkeit der vorherigen Medikation vorgesehen.

Abbildung 1: TOPIC-Studiendesign: A = *Run-in*-Phase mit Placebo (4 Wochen; n = 783). B = *Open-label*-Phase mit der Monotherapie (8 Wochen; n = 678; Moxonidin 200 mcg/Tag während 4 Wochen, dann 200 oder 400 mcg/Tag nach Bedarf). C = Moxonidin-Monotherapie (4 Wochen; n = 303; Moxonidin 200 oder 400 mcg/Tag nach Bedarf während 4 Wochen). D, E, F = Kombinationstherapie (4 Wochen; Moxonidin [400 mcg/Tag] einschließlich einer anderen Substanz wie unten angegeben). D = Moxonidin + Amlodipin (5 mg/Tag) (n = 87). E = Moxonidin + Enalapril (10 mg/Tag) (n = 88). F = Moxonidin + Hydrochlorothiazid (12,5 mg/Tag) (n = 97).



Patienten, die an schweren Begleiterkrankungen anderer wichtiger Organsysteme litten (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen – andere als Hypertonie, Erkrankungen der Atemwege und Verdauungsorgane, sowie endokrine, neurologische/psychiatrische und immunologische Erkrankungen), weitere anamnestisch relevante Erkrankungen oder solche, die durch die körperliche Untersuchung und/oder Laboruntersuchungen erfaßt wurden, bzw. Patienten, die sich einem großen chirurgischen Eingriff unterziehen mußten (oder jene, bei denen ein solcher Eingriff geplant war), kamen nicht zur Teilnahme an der Studie in Frage. Zu weiteren Ausschlusskriterien zählten: sekundäre Hypertonie, Sick-Sinus-Syndrom, schwere Bradykardie (< 50 Schläge/min), anamnestisch instabile Angina pectoris in den letzten 3 Monaten, andere antihypertensive Medikation, die bei einer Beurteilung vor der Behandlung nicht abgesetzt werden konnte, Arzneimittel-/Drogenabusus (einschließlich Alkohol) in der Anamnese, früher aufgetretene allergische Reaktionen gegen ein Antihypertensivum in der Anamnese, Einnahme eines nicht zugelassenen Arzneimittels in den 8 Wochen vor der *Run-in*-Periode und Nichteignung zum Einschluß in die Studie nach Ansicht des Prüfarztes. Schwangere oder stillende Frauen kamen nicht zur Teilnahme an der Studie in Betracht.

Behandlung

Moxonidin wurde zu Beginn der Studie für die Dauer von 4 Wochen in Dosen von 200 mcg verabreicht. Die Patienten wurden angewiesen, die Studien-

medikation morgens (8.00 Uhr $\pm$ 2 Stunden) einzunehmen. Dieses Schema wurde während der gesamten Studie befolgt. Am Ende der ersten 4 Wochen der Behandlung wurde die Moxonidin-Dosis bei Patienten, die nicht auf die Initialdosis angesprochen hatten, auf 400 mcg einmal täglich verdoppelt. Diese höhere Moxonidin-Dosis wurde weitere 4 Wochen verabreicht. Am Ende dieser Zeit setzten die Patienten, die zufriedenstellend ansprachen, die Moxonidin-Monotherapie für den Rest der Studie fort. Patienten, die nicht zufriedenstellend auf die Monotherapie ansprachen, kamen für die Randomisierung zur Kombinationstherapie in Frage, während der sie die *Open-label*-Therapie mit Moxonidin in Kombination mit Amlodipin (5 mg einmal täglich), Enalapril (10 mg einmal täglich) oder Hydrochlorothiazid (12,5 mg einmal täglich) im Doppelblind-Design während weiterer 4 Wochen verabreicht bekamen.

Die Patientencompliance hinsichtlich des Dosierungsschemas wurde durch Überwachung der zurückgegebenen Medikation überprüft. Die Compliance wurde als ausreichend erachtet, wenn mindestens 85 % der Studienmedikation eingenommen wurde.

Die Einnahme anderer antihypertensiver Medikamente während der Studie (einschließlich der *Run-in*-Phase) war nicht erlaubt, selbst wenn sie zur Behandlung einer anderen Erkrankung als Bluthochdruck beabsichtigt war. Organische Nitrate waren für die Behandlung der stabilen Angina pectoris unter der Voraussetzung erlaubt, daß die Therapie mindestens 3 Monate vor Aufnahme in

die Studie verordnet wurde. Die Anwendung von Arzneimitteln für nichtkardiovaskuläre Erkrankungen war zulässig. Alle Begleitmedikationen mußten auf dem Krankenblatt des jeweiligen Patienten vermerkt werden.

Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war eine Differenz zwischen dem diastolischen Blutdruck im Sitzen nach und vor der Kombinationstherapie. Die sekundären Wirksamkeitsvariablen beinhalteten Änderungen des systolischen Blutdruckes im Sitzen und der Herzfrequenz in den MM- und CT-Gruppen, die Ansprechraten in den MM- und CT-Gruppen und die Änderung des diastolischen Blutdruckes im Sitzen in der MM-Gruppe. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde als Erreichen eines diastolischen Blutdruckes im Sitzen von < 90 mmHg oder eine Senkung des diastolischen Blutdruckes im Sitzen um mindestens 10 mmHg definiert.

Der Blutdruck wurde bei jedem Untersuchungstermin am gleichen Arm nach Riva-Rocci gemessen, wozu immer das gleiche, zuvor gewartete Sphygmomanometer und die gleiche Manschette verwendet wurden. Zur Bestimmung des diastolischen Blutdruckes wurde die Phase V nach Korotkoff verwendet. In jedem Zentrum wurden die Messungen von dem gleichen, dazu bestimmten Mitarbeiter (Arzt oder Studienkrankenschwester) vorgenommen. Die Messungen wurden nach einer 10-minütigen Ruhepause durchgeführt. Der diastolische Blutdruck im Sitzen wurde als das arithmetische Mittel von drei Messungen berechnet, die in

Abständen von 2 Minuten vorgenommen wurden. Die Herzfrequenz wurde am sitzenden Patienten gemessen. Der Patient wurde dann aufgefordert, 1 Minute lang zu stehen, danach wurde der Blutdruck noch einmal gemessen.

Statistik

Die statistische Analyse wurde von der Biometrischen Abteilung von Solvay Pharmaceuticals, Weesp, in den Niederlanden durchführt. Die Analysen basieren primär auf den *Intention-to-treat*-Kohorten (ITT-Kohorten).

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der Unterschied zwischen der in der Sprechstunde vorgenommenen Standardmessung des diastolischen Blutdruckes im Sitzen (Mittel von drei aufeinanderfolgenden Messungen vor Einnahme der morgendlichen Dosis) vor und nach 4-wöchiger Kombinationstherapie. Das ITT-Patientensample für diese Analyse umfaßte alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Kombinationstherapie eingenommen hatten und bei denen Beurteilungen des diastolischen Blutdruckes im Sitzen zu Beginn und nach Abschluß der Kombinationsbehandlungsphase durchgeführt wurden. Die Durchführung der Varianzanalyse, einschließlich der Faktoren, des Zentrums und der Behandlung sowie Interaktion des Zentrums und der Behandlung, wurde beabsichtigt, jedoch aufgrund der großen Anzahl an Zentren und der entsprechend kleinen Patientenzahl pro Zentrum auf die Analyse des Faktors „Behandlung“ beschränkt. Der mittlere Fehler wurde zur Ableitung des Konfidenzintervalls und

der p-Werte für den Behandlungsunterschied verwendet. Für paarweise Vergleiche wurde zur Anzeige statistisch signifikanter Behandlungsunterschiede ein α -Niveau von 5 % (nach Bonferroni-Holm) gewählt.

Die sekundären Wirksamkeitsparameter und unerwünschten Ereignisse wurden anhand der Explorationsstatistik analysiert. Das ITT-Wirksamkeitssample für die offene Phase umfaßte Patienten, die während der offenen Phase mindestens eine Moxonidin-Dosis erhalten hatten und von denen eine Beurteilung des Blutdruckes während dieser Phase oder innerhalb von 1 Tag nach Abschluß dieser Phase vorgenommen wurde. Das Sicherheitssample für die CT-Gruppe umfaßte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der kombinierten Medikation erhielten und bei denen mindestens eine Sicherheitsbeurteilung während der Einnahme der Kombinationstherapie durchgeführt wurde. Das Sicherheitssample für die offene Studienphase umfaßte alle Patienten, die während der offenen Phase mindestens eine Moxonidin-Dosis erhalten hatten und bei denen mindestens eine Sicherheitsbeurteilung während der offenen Behandlung vorgenommen wurde.

Ethikkommission und Patienten-Einverständniserklärung

Alle Prüfarzte holten die Einwilligung der lokalen Ethikkommission für den Prüfplan, die Patienteninformation und Einverständniserklärung ein. Kein Patient durfte in die Studie aufgenommen werden, ohne die Einverständniserklärung

ausgefüllt und unterschrieben zu haben. Die Patienten konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Prüfarzte mußten einen Patienten aus der Studie nehmen, wenn ein unerwünschtes Ereignis oder mehrere dieser Ereignisse auftraten, die für den Patienten nicht tolerierbar waren und/oder nach Ansicht des Prüfarztes die Gesundheit des Patienten gefährdeten. Die Prüfarzte wurden dazu angehalten, Patienten aus der Studie zu nehmen, deren Blutdruck zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie, einschließlich der *Run-in*-Phase mit Placebo, höher als 220/114 mmHg war.

ERGEBNISSE

Die Studie begann im September 1996 und endete im Oktober 1997. In die *Run-in*-Phase von TOPIC mit Placebo wurden insgesamt 783 Patienten aufgenommen, von denen während der *Run-in*-Phase 114 ($n = 36$) entweder ausschieden („Drop-outs“), oder sie wurden aus der Studie genommen, weil sie am ersten Tag der aktiven Behandlung nicht den Aufnahmekriterien entsprachen ($n = 78$). Die restlichen 669 Patienten wurden in die offene Phase der Moxonidin-Therapie aufgenommen und bildeten das Sicherheitssample für diese Phase. Bei 650 dieser Patienten, die die ITT-Wirksamkeitskohorten für diese Phase bildeten, wurde mindestens eine gültige Blutdruckmessung durchgeführt.

Insgesamt schlossen 566 Patienten die 8-wöchige *Open-label*-Therapie mit Moxonidin prüf-

plangemäß ab. Von diesen sprachen 294 (52 %) zufriedenstellend auf Moxonidin an; diese Patienten erhielten anschließend als Erhaltungstherapie die Moxonidin-Monotherapie (MM-Gruppe). Die restlichen 272 Patienten (48 %) wurden nach dem Zufallsprinzip der Kombinationstherapie zugeteilt. Zusätzlich zu Moxonidin 400 mcg/Tag wurde diesen Patienten Amlodipin (n = 87), Enalapril (n = 88) oder Hydrochlorothiazid (n = 97) verabreicht. Die Wirksamkeitsparameter wurden von 253 dieser Patienten erfaßt.

Die meisten (n = 528) der Patienten, die in die initiale offene Phase aufgenommen wurden, waren 50 Jahre oder älter (mittleres Alter $57,7 \pm 10,9$ Jahre), und bei fast allen (97 %) handelte es sich um weiße Patienten. Knapp über die Hälfte der Patienten (51 %) waren Frauen. Die demographischen Hauptmerkmale der Sicherheits- und Wirksamkeitsamples unterschieden sich nicht wesentlich von diesem Profil. Die demographischen Einzelheiten zu den Sicherheitssamples für die CT- und MM-Gruppen von TOPIC sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Mehr als die Hälfte der in

die offene Phase aufgenommenen Patienten (n = 352; 53 %) hatten in den 12 Monaten vor der Studie antihypertensive Medikamente eingenommen. Diese umfaßten Diuretika (n = 160), Betablocker (n = 114), ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (n = 97), Kalziumkanalblocker (n = 83) und Sonstige (n = 34). Die vorangegangene Anwendung von Antihypertensiva war bei Patienten unter der Kombinationstherapie höher als in der MM-Gruppe (57 % vs. 48 %). Eine Medikation für andere Störungen als Bluthochdruck wurde bei 173 Patienten (26 %) während der offenen Phase und bei 44 Patienten (16 %) eingeleitet, die später die Kombinationstherapie erhielten. Diese 44 Patienten waren über alle drei Behandlungsgruppen verteilt. In der MM-Gruppe wurde eine Begleitmedikation bei 88 Patienten (30 %) eingeleitet.

Tabelle 1: Demographische Merkmale von Patienten, die in die Sicherheitssamples für die Kombinationstherapie-(CT)- und Moxonidin-Monotherapie-(MM)-Gruppen der TOPIC-Studie eingeschlossen wurden. Es werden die Daten für alle Begleiterkrankungen vorgelegt, die bei 10 % oder mehr der Patienten registriert wurden, mit der Ausnahme kardiovaskulärer Erkrankungen (lagen bei 100 % beider Kohorten vor).

	CT-Gruppe (n = 272)	MM-Gruppe (n = 294)
Geschlecht		
Männlich	133	142
Weiblich	139	152
Alter (Jahre)		
< 50	64	55
50–65	138	136
> 65	70	103
Gewicht (kg)		
Männer	84,4	84,2
Frauen	75,4	75,4
Body-Mass-Index (kg/m ²)		
Männer	27,7	26,7
Frauen	29,4	29,4
Rasse		
Weiße	264	289
Sonstige	8	5
Begleiterkrankungen		
Respiratorische	59	88
Urogenitale	36	37
Gastrointestinale/hepatische	56	50
Kopf, Ohren, Augen, Nase und Rachen betreffende	79	72
Dermatologische	42	54
Muskuloskeletale	129	118
Neurologische/psychiatrische	48	52

Die erfaßten Blutdruckdaten für die 294 Patienten in der MM-Gruppe sind aus Tabelle 2 ersichtlich. Eine statistisch signifikante Reduktion des diastolischen und systolischen Blutdrucks im Sitzen wurde während der 8-wöchigen offenen Phase registriert, und diese wurde am Ende der Studie beibehalten. Der Blutdruck im Stehen war auch reduziert. Die mittlere Herzfrequenz wurde um weniger als 2 Schläge/min vermindert, dennoch war diese Reduktion zur Woche 8 und Woche 12 statistisch signifikant.

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt der Studie gehen aus Tabelle 3 hervor. Die mittlere Abnahme des mit Moxonidin in Kombination mit Amlodipin erreichten diastolischen Blutdruck-

kes im Sitzen war signifikant größer als jene, die mit Moxonidin+Hydrochlorothiazid oder Moxonidin+Enalapril erreicht wurde, die sich nicht signifikant voneinander unterschieden. Die Ansprechraten auf die verschiedenen Kombinationsregime stimmten mit den mittleren Senkungen des diastolischen Blutdruckes überein (Tabelle 3).

Die für die CT-Gruppe erfaßten, sekundären Endpunkt-Daten werden in Tabelle 4 zusammen-

gefaßt. Der systolische Blutdruck im Sitzen wurde durch Moxonidin+Amlodipin signifikant mehr gesenkt als durch die anderen Kombinationsregime, die sich nicht signifikant voneinander unterschieden. Eine Reduktion des Blutdruckes im Stehen entsprach der Wirkung auf den Blutdruck im Sitzen. Keine der untersuchten Kombinationen hatte eine signifikante oder aussagekräftige Wirkung auf die Herzfrequenz in Ruhe.

Während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (TEE; *Treatment-Emergent adverse Events*) wurden von 50 % der Patienten unter Moxonidin allein mitgeteilt; bei den am häufigsten registrierten TEEs handelte es sich um Mundtrockenheit (9 %), Kopfschmerzen und Asthenie (je 7 %), Schwindelgefühl, Infektionen und Somnolenz (je 4 %).

Während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (TEE) wurden bei 46 % der Pati-

Tabelle 2: Blutdruck-Reaktionen bei Patienten unter einer Moxonidin-Monotherapie während der gesamten Studie (MM-Gruppe)

	Tag 0 (n = 294)	Woche 4 (n = 292)	Woche 8 (n = 293)	Woche 12 (n = 254)
Änderung des mittleren diastolischen Blutdruckes im Sitzen (mmHg) vs. Tag 0	101,2 ± 4,1	-9,2 ± 7,5	-13,4 ± 6,1*	-12,4 ± 7,4*
Änderung des mittleren diastolischen Blutdruckes im Stehen (mmHg) vs. Tag 0	101,8 ± 5,4	-8,1 ± 8,0	-12,4 ± 8,0*	-11,2 ± 8,5*
Änderung des mittleren systolischen Blutdruckes im Sitzen (mmHg) vs. Tag 0	165,5 ± 15,1	-13,2 ± 15,3	-17,0 ± 15,7*	-17,7 ± 16,4*
Änderung des mittleren systolischen Blutdruckes im Stehen (mmHg) vs. Tag 0	164,9 ± 16,4	-12,1 ± 16,1	-15,2 ± 17,5*	-15,0 ± 17,5*
Änderung der mittleren Herzfrequenz in Ruhe (Schläge/min) vs. Tag 0	77,7 ± 8,2	-1,4 ± 8,5	-1,7 ± 8,5**	-1,9 ± 8,8***

*p < 0,0001; **p = 0,0101; *** p = 0,0019

Tabelle 3: Primärer Endpunkt der TOPIC-Studie, einschließlich Zusammenfassung der Blutdruck-Normalisierung und Ansprechraten

	Moxonidin+Amlodipin (n = 81)	Moxonidin+Enalapril (n = 82)	Moxonidin+Hydrochlorothiazid (n = 90)
Diastol. Blutdruck in Woche 8 (Ende der <i>Open-Label-Phase</i>) (mmHg)	100,5 ± 5,1	100,3 ± 5,0	100,8 ± 5,8
Blutdruck in Woche 12 (mmHg)	153,6 ± 15,8	156,2 ± 18,2	160,9 ± 15,3
	93,1 ± 7,6	95,5 ± 8,0	97,6 ± 7,7
Senkung des diastol. Blutdruckes im Sitzen (mmHg)	-7,3 ± 7,4*	-4,8 ± 6,7	-3,2 ± 6,1
Ansprechraten (%)			
Normalisierung	35,8**	22,0	15,6
Response	46,9***	26,8	21,1

*p = 0,001 vs. Moxonidin/Hydrochlorothiazid; p = 0,016 vs. Moxonidin/Enalapril
 **p = 0,004 vs. Moxonidin/Hydrochlorothiazid; p = 0,07 vs. Moxonidin/Enalapril
 ***p = 0,001 vs. Moxonidin/Hydrochlorothiazid; p = 0,012 vs. Moxonidin/Enalapril

enten unter Moxonidin+Amlodipin, 41 % der Patienten unter Moxonidin+Enalapril und 28 % der Patienten unter Moxonidin+Hydrochlorothiazid registriert. Die während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEE), von denen mehr

als 2 Patienten in der CT-Gruppe betroffen waren, sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Bei den in der Moxonidin+Amlodipin-Gruppe am häufigsten berichteten, während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEE) handelte es sich um Asthe-

nie (7 %) sowie Dyspepsie und Vasodilatation (je 5 %). Asthenie (6 %), Kopfschmerzen (5 %) und Infektionen (5 %) waren die am häufigsten während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEE) in der Moxonidin+Enalapril-Gruppe,

Tabelle 4: Sekundäre Endpunktergebnisse der TOPIC-Studie

	Moxonidin+Amlodipin (n = 81)	Moxonidin+Enalapril (n = 82)	Moxonidin+Hydrochlorothiazid (n = 90)
Änderung des mittleren systol. Blutdruckes im Sitzen (Woche 12 – Woche 8) (mmHg)	-10,7 ± 15,3*	-7,9 ± 13,8	-4,4 ± 11,3
Änderung des mittleren systol. Blutdruckes im Stehen (Woche 12 – Woche 8) (mmHg)	-11,9 ± 15,5**	-7,9 ± 15,3	-3,3 ± 12,6
Änderung des mittleren diastol. Blutdruckes im Stehen (Woche 12 – Woche 8) (mmHg)	-7,3 ± 7,6***	-5,7 ± 8,4	-3,4 ± 7,9
Änderung der mittleren Herzfrequenz in Ruhe (Woche 12 – Woche 8) (Schläge/min)	-1,3 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	1,7 ± 11,2

*p = 0,003 vs. Moxonidin/Hydrochlorothiazid
**p = < 0,001 vs. Moxonidin/Hydrochlorothiazid; p = 0,039 vs. Moxonidin/Enalapril
***p = 0,001 vs. Moxonidin/Hydrochlorothiazid

Tabelle 5: Abbrüche und während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (TEE) in der CT-Gruppe von TOPIC

	Moxonidin+Amlodipin (n = 87)	Moxonidin+Enalapril (n = 88)	Moxonidin+Hydrochlorothiazid (n = 97)
Abbrüche	9	9	10
Unerwünschte Ereignisse	6	2	4
Fehlende Wirksamkeit	2	0	1
Andere Gründe	1	2	5
Während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (TEE) mit Häufigkeiten > 2 %			
Asthenie	7 %	6 %	3 %
Kopfschmerzen	3 %	5 %	3 %
Somnolenz	–	–	3 %
Pharyngitis	–	–	3 %
Schmerzen	3 %	–	–
Infektion	–	5 %	–
Husten	–	3 %	–
Hitzewallungen/Vasodilatation	5 %	–	–
Schwindelgefühl	–	3 %	–
Dyspepsie	5 %	–	–
Thoraxschmerzen	3 %	–	–
Alle unerwünschten Ereignisse (%)	46 %	41 %	28 %

während Asthenie, Vasodilatation und Kopfschmerzen (je 3 %) in der Moxonidin+Hydrochlorothiazid-Gruppe registriert wurden.

Drei Patienten starben während der Studie. Keiner dieser Todesfälle wurde jedoch mit der Anwendung der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht. Außerdem wurden 16 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse verzeichnet, von denen vier während der *Run-in*-Phase mit Placebo, fünf während der offenen Phase, fünf bei Patienten in den CT-Gruppen und zwei bei Patienten in der MM-Gruppe auftraten. Vierzehn dieser Ereignisse konnten nicht auf die Anwendung der Studienmedikationen zurückgeführt werden. Ein Fall mit Diarrhöe während der offenen Phase wurde als möglicherweise auf die Einnahme von Moxonidin zurückzuführen erachtet. Ein mit Moxonidin+Enalapril behandelter Patient litt nach 2-wöchiger Behandlung an Kopfschmerzen, Parästhesien, Seh- und Sprachstörungen. Diese Häufung der während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurde als möglicherweise auf die Studienmedikation zurückzuführen gehalten, die Medikation wurde daraufhin abgesetzt.

DISKUSSION

Bei TOPIC handelt es sich um die größte, in Allgemeinarztpraxen in Großbritannien durchgeführte Moxonidin-Studie. Insgesamt gesehen, geben die Ergebnisse dieser Studie zu erkennen, daß Moxonidin eine wirksame Option für die Initialtherapie des Blut-

hochdrucks oder eine Alternative zu aktuellen Therapien für jene schätzungsweise 40–50 % Patienten ist, die von einer bereits vorhandenen Therapie wechseln oder die die antihypertensive Behandlung in den ersten zwölf Monaten abbrechen [18, 19]. Aus den Ergebnissen geht auch hervor, daß die Initialbehandlung mit Moxonidin eine Grundlage für die Kombinationstherapie bei jenen Patienten, die dessen bedürfen, bereitstellen kann. Die in die TOPIC-Studie aufgenommenen Patienten scheinen einigermaßen repräsentativ für die Hochdruckpatienten zu sein, denen man in den Allgemeinarztpraxen in Großbritannien begegnet und sich im mittleren Lebensalter befinden, von weißer Hautfarbe sind sowie zu Übergewicht neigen (obwohl sie nicht klinisch adipös sind). Moxonidin kann als eine praktische Behandlungsmöglichkeit für viele dieser Patienten angesehen werden, wenn es als Monotherapie oder als Bestandteil einer Kombination verabreicht wird.

Bei ungefähr der Hälfte der Patienten, die die *Open-label*-Phase der Studie abschlossen (294 von 566), konnte der Blutdruck durch Moxonidin allein kontrolliert werden. Von diesen Patienten sprach annähernd die Hälfte (152 von 294) zufriedenstellend auf die Anfangsdosis von 200 mcg/Tag an. Die Gesamtansprechrate auf Moxonidin von 52 % läßt sich vorteilhaft mit den Raten für Kombinationsregime vergleichen, die in der anschließenden Doppelblindphase untersucht wurden (siehe unten). Zu bedenken ist dabei, daß die Moxonidin-Therapie bei 144 Patienten, die in den 12 Monaten

vor ihrer Teilnahme an TOPIC andere Antihypertensiva angewendet hatten, eine zufriedenstellende Kontrolle des Blutdrucks erzielte. Die Größenordnung der blutdrucksenkenden Wirkung von Moxonidin in der *Open-label*-Phase von TOPIC stimmte mit der in früheren Studien verzeichneten überein, und dieser Vorteil wurde bei den Patienten, die weiterhin die Moxonidin-Monotherapie erhielten, beibehalten.

Das Design von TOPIC hatte den Effekt, daß eine Patientengruppe identifiziert wurde, die zu einem gewissen Grad unter der Monotherapie therapierefraktär war. Zusätzlich zu dem Filtrier-Prozeß der *Open-label*-Phase befanden sich 53 % der Patienten in der CT-Gruppe, denen zuvor bereits eine andere antihypertensive Medikation verschrieben wurde, und die demzufolge für verschiedene Formen der Monotherapie aufgrund unangemessener Blutdruckkontrolle oder Unverträglichkeit der Medikation ungeeignet waren. Insgesamt wurden 48 % (272 von 566) derjenigen, die die *Open-label*-Phase abschlossen, nach dem Zufallsprinzip der Kombinationstherapie zugeteilt. Diese Daten, die in mehr als 130 Zentren überall in Großbritannien erfaßt wurden, deuten darauf hin, daß ein wesentlicher Anteil von Patienten mit essentieller Hypertonie zur Erlangung einer zufriedenstellenden Blutdruckkontrolle einer Behandlung mit mehreren Pharmaka bedarf. Hierbei handelt es sich um eine von den Befunden der HOT-Studie gestützte Schlußfolgerung [20].

Enalapril, Amlodipin und Hydrochlorothiazid wurden als Kombi-

nationsarzneimittel gewählt, weil sie gut charakterisiert, wirksam und weithin als Antihypertensiva Anwendung finden. Das Zufügen eines zweiten Arzneimittels zu Moxonidin bewirkte entweder eine Normalisierung oder eine erhebliche Senkung (> 10 mmHg) des diastolischen Blutdruckes im Sitzen bei 46,9 % der randomisiert der Moxonidin + Amlodipin-Gruppe zugeordneten Patienten, bei 26,8 % der randomisiert der Moxonidin + Enalapril-Gruppe zugeordneten Patienten und 21,1% der randomisiert der Moxonidin + Hydrochlorothiazid-Gruppe zugeordneten Patienten ($P < 0,012$ zugunsten von Moxonidin+Amlodipin vs. anderen Kombinationen). Auch war die Reaktion des Blutdruckes auf Moxonidin + Amlodipin deutlich größer als mit den anderen untersuchten Kombinationen. Dieses Ergebnis ist überraschend; die Dosierungen der zugefügten Arzneimittel (*Add-in-Pharmaka*) wurden als annähernd gleichwirksam gewählt [21–23].

TOPIC ist die erste großangelegte Studie, in der eine Kombination aus Moxonidin mit einem Kalziumkanalblocker untersucht wurde. Es liegt kein offensichtlicher pharmakologischer Grund für die deutlich blutdrucksenkende Wirkung dieser Kombination gegenüber den anderen untersuchten Regimen vor. Die klinischen Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, daß Moxonidin kombiniert mit Amlodipin bei der Therapie der milden oder mittelgradigen essentiellen Hypertonie ganz eindeutig wirksam ist. Eine weitere Beurteilung dieser Kombination scheint gerechtfertigt zu sein. Früher gemachte Erfahrungen mit Moxonidin + Hydro-

chlorothiazid bewirkten höhere Ansprechraten, als sie in der vorliegenden Studie registriert wurden [17]. Unterschiede in den Patientenkollektiven – ganz besonders hinsichtlich der therapierefraktären Patienten in der TOPIC-Studie – haben möglicherweise zu diesen verschiedenen Ergebnissen beigetragen.

Die Verträglichkeit von Medikationen wird zunehmend als eine wichtige Determinante des langfristigen Therapieerfolgs bei Hypertonie, besonders in den frühen, symptomlosen Phasen der Erkrankung, angesehen. Die Moxonidin-Monotherapie wurde in dieser Studie gut vertragen. Das Muster der unerwünschten Ereignisse war so, wie bereits früher berichtet [15, 16] und die Häufigkeit war gering. Alle in der TOPIC-Studie untersuchten Kombinationsregime wurden ebenso gut vertragen (Tabelle 5). Charakteristische unerwünschte Ereignisse, das heißt Hitze-wallungen/Vasodilatation und Husten wurden bei Patienten unter Amlodipin bzw. Enalapril verzeichnet, die Häufigkeit dieser Ereignisse war jedoch gering. Diese Daten verleihen der Ansicht Unterstützung, daß die Anwendung von Arzneimitteln in Kombination bei relativ niedriger Dosis eine gute therapeutische Wirkung bereitstellen kann, während die Möglichkeit unerwünschter Ereignisse minimiert wird [24].

Zusammenfassend wird darauf hingewiesen, daß die Befunde dieser Studie bestätigen, daß ein erheblicher Anteil von Bluthochdruckpatienten, die die Sprechstunde der Allgemeinärzte in Großbritannien aufsuchen, zur

Erlangung einer zufriedenstellenden Blutdruckkontrolle möglicherweise einer Kombinations-therapie bedürfen. Moxonidin ist ein wirksames, gut verträgliches Antihypertensivum. Dabei spielt es keine Rolle, ob es alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet wird. Die Kombination von Moxonidin mit Amlodipin scheint bei der Behandlung der milden bis mittelgradigen essentiellen Hypertonie besonders wirksam zu sein.

ANHANG: TOPIC-PRÜFÄRZTE

A. Afza (Sheffield); D. M. Allin (Chelmsley Wood); L. Arya (Ashton-in-Makerfield); K. Ball (Stoney Stanton); W. Bhatiani (West Houghton); M. D. Blagden (Chesterfield); B. Bodalia (Coventry); L. Branthwaite (Northampton); A. K. Brown (Chorley); D. J. Brown (Corby, Northants); C. Browne (Warminster); S. Budh-Raja (Birmingham); A. E. Burton (Glasgow); I. D. Caldwell (Bolton); A. Campbell (Sheffield); M. Campbell (Kirkintilloch); M. S. Came (Tonyrefail); W. Carr (Leslie, Fife); A. P. Carvalho (Farnborough); G. Chajed (Basildon); M. Chandra (Bolton); R. Chopra (Birmingham); S. K. Chopra (Stoke-on-Trent); M. Clamp (Nottingham); I. Clark (Winslow, Bucks.); S. Cooper (Bath); R. Cranfield (Cwmbran); B. K. Dass (Salford); M. J. Davidson (Dronfield); I. P. Dimery (Rochdale); H. A. Duncalf (Bolton); J. Etherton (Peacehaven); G. S. Fox (Cleckheaton); A. Gajree (Cambuslang); N. Ghouri (Glasgow); T.C. Gilhooly (Glasgow); P. D. Glover (Bately); J. Gordon (Glasgow); R. D. Graham (Glasgow); E. Greene (Neilston); R. Groden (Glasgow); N. J. Grundy (Leicester); H. Hardy (Sheffield); M. Haworth (Blackpool); P. Horsfield (Blackpool);

I. W. Hughes (Liverpool); S. Janikiewicz (Moreton); P.S. Jhittay (Birmingham); M.E. Johnson (Barnsley); D. Kelly (Heckmond-wicke); D. Kerr (Seaton Delaval); A. Khunger (Stoke-on-Trent); S. Kidman (Bournemouth); B. Kulkarni (Stoke-on-Trent); M.J. Laggan (Dunfermline); R. Lal-Sarin (Coventry); D. Laws (Houghton-le-Spring); A. Leak (Blackburn); B. Lennox (Ayr); J. Levine (Ashton-in-Makerfield); B.L. Lightstone (Wigston); K. Lim (Nottingham); P. Lynch (Blackpool); F. Makhani (Northampton); P. Maksimczyk (Weston-super-Mare); G. Martin (Nottingham); A. Mathieson (Glasgow); D. McKeith (Ayr); C. McKinnon (Glasgow); V. Mehrotra (Sheffield); M. Michalos (Birmingham); I. Moffat (Edinburgh); D. Mohammed (Manchester); P. Mooney (Sheffield); I. Nagpal (Mexborough); T. E. Neville (Manchester); G. Newman (Southampton); M. Northfield (Manchester); R. C. Ormond (Birmingham); H. Parikh (Stoke-on-Trent); M. Parikh (Stoke-on-Trent); I. W. Parker (Bath); I. D. Patchett (Leicester); G. V. Patel (Sheffield); J. N. Patel (Birmingham); S. Patel (Durham); V. R. Patel (Sheffield); Y. Patel (Dewsbury); M. Pimm (Weston-super-Mare); R. Pool (Woking); A. Prasad (Leicester); A. K. Rakhit (Manchester); S. R. Ranote (Manchester); D. M. Reid (Glasgow); M. Rohatgi (Stoke-on-Trent); J. S. Ross (Glasgow); V. V. Sastry (Mexborough); P. A. Saul (Bolton); E. Selby (Middlesbrough); B. G. Shaffu (Leicester); N. G. Shaffu (Leicester); A. Shaikh (Sheffield); G. K. Sharma (Leicester); S. S. Sharma (Sheffield); P. Shearer (Ayr); K. S. Sher (Leicester); D. Sills (Southend); J.P. Simmons (Melksham); A. Singh (Stoke-on-Trent); R. N. Sood (Leeds); J. Spence (Glasgow); M. Spencer (Blackpool); M. Spielmann (Leigh); D. F. Sutherland (Glasgow); V. S. Swales (Sheffield); R. C. F. Symons (Maidenhead); J. Tanqueray (Northampton); R. S. Thakor (Leicester); K. Thorley (Newcastle-

under-Lyme); V. K. Trehan (Manchester); G. H. Trory (Hartlepool); J. F. Turley (Newcastle-upon-Tyne); M. A. Viner (Yateley); A. K. Vora (Birmingham); G. Walker (Bath); A. Wall (Woking); D. E. Ward (Cardiff); A. Weaver (Basingstoke); R. Whitby (Kettering); M. Whitehead (Thornton Heath); M. Wilkinson (Birmingham); J. Wood (Leicester); F. Wright (Sheffield); B. S. Young (Chesterfield); S. A. Zafar (Birmingham); A. Zaki (Birmingham).

Literatur:

1. Ernsberger P, et al. Moxonidine: a second-generation central antihypertensive agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11: 411–31.
2. Ziegler D, et al. Pharmacology of moxonidine, an I₁-imidazoline receptor agonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (Suppl 3): S26–S37.
3. Haxhiu MA, Dreshaj I, Schäfer SG, Ernsberger P. Selective antihypertensive action of moxonidine is mediated mainly by I₁-imidazoline receptors in the rostral ventrolateral medulla. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S1–S8.
4. Rupp H, Jacob R. Excess catecholamines and the metabolic syndrome: Should central imidazoline receptors be a therapeutic target? *Med Hypotheses* 1995; 44: 217–25.
5. van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensives: a renaissance of interest. Mechanisms and haemodynamics. *J Hypertens* 1997; 15 (Suppl 1): S3–S8.
6. Prichard BNC, Owens CWI, Graham BR. Pharmacology and clinical use of moxonidine, a new centrally acting sympatholytic antihypertensive agent. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 1): S29–S45.
7. Küppers H, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 93–7.
8. Prichard BNC, et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 4): S45–S49.
9. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 4): S42–S44.
10. Plänitz V, Hoffmann K, Stenzel W. A double-blind crossover trial of moxonidine hydrochloride monohydrate (BF5895) and clonidine hydrochloride in hypertensive patients. *Naunyn Schmeid Arch Pharmacol* 1984; 325 (Suppl): 84–8.
11. Plänitz V. Crossover comparison of moxonidine and clonidine in mild to moderate hypertension. *Eur J Pharmacol* 1984; 27: 147–52.
12. Plänitz V. Intraindividual comparison of moxonidine and prazosin in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 645–50.
13. Trieb G, et al. Long-term evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of the orally-acting imidazoline I₁ receptor agonist moxonidine in patients with mild to moderate essential hypertension. *Eur J Clin Res* 1995; 7: 227–40.
14. Kraft K, Vetter H. 24-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S29–S35.
15. Webster J, Koch H-F. Aspects of tolerability of centrally acting antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (Suppl 3): S49–S54.
16. Schachter M, et al. Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension. *Drug Saf* 1998; 19: 191–203.
17. Frei M, et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S25–S28.

18. Jones JK, et al. Discontinuations of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *BMJ* 1995; 311: 293–5.

19. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998; 20: 1–10.

20. Hansson L, et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimised Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.

21. Omvik P, et al. Double-blind, parallel, comparative study on quality of

life during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients: a multicentre study. *J Hypertension* 1993; 11: 103–13.

22. Haria M, Wagstaff AJ. Amlodipine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1995; 50: 560–86.

23. Rosenthal T, et al. Treatment of hypertension by enalapril and hydrochlorothiazide separately and together: a multicenter study. *Isr J Med Sci* 1990; 26: 63–6.

24. Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection,

evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.

Korrespondenzadresse:

*Solvay Healthcare Ltd.,
Medical Department,
Dr. Jeff Ashford
Gaters Hill, West End,
Southampton, SO18 3JD, UK
E-Mail: jeff.ashford@solvay.com*

*Nachdruck aus JOURNAL OF
CLINICAL AND BASIC
CARDIOLOGY 1999; 2: 219–24.*

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung