

PERFUSION

ORIGINALARBEIT

## Anwendungs- und Sicherheitsprofil von Quinapril und Quinapril/Hydrochlorothiazid bei der Behandlung von Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz

### Ergebnisse einer gepoolten Analyse mit 109.364 Patienten aus 11 Studien

Sigmund Silber<sup>1</sup>, Silke Vetter<sup>2</sup>, Elena Regourd<sup>2</sup>, Jürgen Lilienthal<sup>3</sup>, Günther Ruf<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kardiologische Praxis und Praxisklinik, München

<sup>2</sup> Pfizer GmbH, Karlsruhe

<sup>3</sup> Datamap GmbH, Freiburg

PERFUSION 2003; 16: 437–444

#### Zusammenfassung

**Ziele:** In einer studienübergreifenden Analyse untersuchten wir das Anwendungsprofil sowie die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Quinapril in der Monotherapie bzw. in der Kombination mit Hydrochlorothiazid (HCTZ) bei Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz (Praxis- und Klinikpatienten).

**Methodik:** 11 Anwendungsbeobachtungen aus den Jahren 1991–1996, die insgesamt 84.339 Patienten mit Hypertonie und 25.025 Patienten mit Herzinsuffizienz einschlossen, wurden gepoolt. Die meisten Patienten hatten mindestens eine Zusatzerkrankung bzw. Begleitmedikation verschiedener Art. In der deskriptiven bzw. explorativen Auswertung wurden die Zahl und Art der unerwünschten Ereignisse (UE) in den 3 Kollektiven (a) Quinapril-Monotherapie bei Praxispatienten, (b) Quinapril-Monotherapie bei Klinikpatienten, zumeist mit Herzinsuffizienz, und (c) Quinapril/HCTZ-Kombinationstherapie bei Praxispatienten untersucht. Auch der blutdrucksenkende Effekt der Medikation wurde erfasst.

**Ergebnisse:** Die mittlere Behandlungsdauer betrug 65 Tage bei den Praxispatienten und 16 Tage bei den Klinikpatienten, die mittlere Quinaprialdosis war in (a) 8,9 mg/d, in (b) 7,0 mg/d und in (c) 10,3 mg/d. Quinapril war sehr gut verträglich. Dies fand seinen Niederschlag in der beobachteten Rate von Patienten mit UE: (a) 4,2 %, (b) 5,4 % und (c) 2,6 %. Die Rate der schwerwiegenden UE betrug in (a) 0,1 %, in (b) 0,8 % und in (c) 0,2 %. Husten wurde in (a) von 1,5 %, in (b) von 0,5 % und in (c) von 1,0 % der Patienten berichtet, Hypotonie in (a) von 0,3 %, in (b) von 1,7 % und in (c) von 0,1 %. Metabolische Parameter wurden günstig beeinflusst. Die mittlere diastolische Blutdrucksenkung betrug in (a) 14,1 mmHg, in (b) 15,8 mmHg und in (c) 14,8 mmHg.

**Schlussfolgerung:** Die Behandlung der essentiellen Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz mit Quinapril in der Monotherapie und in der Kombination mit HCTZ war in einem umfangreichen unselektierten Patientenkollektiv verträglich und sicher.

Schlüsselwörter: Hypertonie, Herzinsuffizienz, Metaanalyse, Hausärzte, prospektive Studien, Sicherheit, Verträglichkeit

#### Summary

**Aims:** In a pooled analysis of several studies, the drug utilisation profile as well as the tolerability and efficacy of quinapril in monotherapy or in combination

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie und ihrer Komplikationen wie Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Niereninsuffizienz steigt mit zunehmendem Alter stark an [1, 2]. Gleichzeitig findet sich als konsistenter Befund in Europa und in Nordamerika, dass der Anteil der Patienten mit guter Blutdruckeinstellung in allen Altersgruppen niedrig ist [3, 4, 5]. Zu den Ursachen dieser Problematik liegen umfangreiche Forschungsergebnisse vor, wobei ein Schwerpunkt auf der Compliance der Patienten mit der verschriebenen Medikation liegt [6, 7]. Viele Patienten brechen die ursprüngliche Therapie schon im Verlauf des ersten Jahres ab [8], wobei neben der mangelnden Wirksamkeit auch der unzureichenden Verträglichkeit der Medikation ein besonderer Stellenwert zukommt [9]. Da die antihypertensive Therapie meist lebenslang durchgeführt wird, ist der Aspekt der Verträglichkeit und Sicherheit der Medikation von besonderer Bedeutung [10].

ACE-Hemmer werden in den einschlägigen Therapierichtlinien seit über 10 Jahren zu den bevorzugten Medikamentenklassen gezählt (First-line-Therapie) [11]. Die Prävention von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen durch ACE-Hemmer bei Hypertonie wurde eindrücklich belegt [12, 13], darüber hinaus haben diese einen besonderen

with hydrochlorothiazide (HCTZ), respectively, were investigated in outpatients (general practices) and inpatients (hospitals) with hypertension and/or chronic heart insufficiency (CHF).

**Methods:** 11 observational studies performed in 1991–1996 including a total of 84,339 patients with hypertension and 25,025 patients with CHF, were pooled. Most patients had at least one concomitant disease or various concomitant medications, respectively. In the descriptive and exploratory analyses, the number and type of adverse events (AEs) were addressed in the following groups: (a) Quinapril monotherapy in outpatients, (b) quinapril monotherapy in inpatients, predominantly with CHF, and (c) quinapril/HCTZ combination therapy in outpatients. The blood pressure lowering efficacy was also addressed.

**Results:** Mean treatment duration was 65 days in outpatients and 16 days in inpatients; the mean quinapril dosage was in (a) 8.9 mg/d, in (b) 7.0 mg/d, and in (c) 10.3 mg/d. Quinapril was very well tolerated, with the following rate of patients with AEs: (a) 4.2 %, (b) 5.4 %, and (c) 2.6 %. The rate of SAEs (serious adverse events) was (a) 0.1 %, (b) 0.8 %, and (c) 0.2 %. Cough was reported in (a) 1.5 %, in (b) 0.5 %, and in (c) 1.0 %, hypotension in (a) 0.3 %, in (b) 1.7 %, and in (c) 0.1 %. Metabolic parameters were influenced favourably. Mean diastolic blood pressure was lowered by (a) 14.1 mmHg, (b) 15.8 mmHg, and (c) 14.8 mmHg, respectively.

**In conclusion,** treatment of essential hypertension and/or CHF with quinapril in monotherapy and in combination with HCTZ was well tolerated and safe in a large unselected patient sample.

**Keywords:** arterial hypertension, chronic heart failure, general physicians, meta-analysis, prospective trial, safety, tolerability

denen sich niedergelassenen Hausärzte (praktische Ärzte, Allgemeinärzte und hausärztlich tätige Internisten) bzw. Klinikärzte beteiligten. Diese Studien wurden in den Jahren 1991 bis 1996 durchgeführt und beim Bundesgesundheitsamt/BfArM angemeldet. Die Ärzte waren frei in der Selektion der Patienten mit arterieller Hypertonie bzw. Herzinsuffizienz. Entsprechend den Richtlinien des BfArM wurden den Ärzten keine Vorgaben hinsichtlich Diagnostik und therapeutischem Vorgehen, Ein- und Ausschlusskriterien, Dosierung sowie Begleitmedikation gemacht. Damit wurde der Behandlungsalltag so realitätsgetreu wie möglich abgebildet. Allerdings musste die Behandlung innerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete erfolgen. Die Patienten erhielten entweder Quinapril als Monotherapie (Accupro® Filmtabletten) oder in Kombination mit HCTZ (Accuzide® Filmtabletten; Hersteller jeweils: Pfizer Freiburg).

### Design

Stellenwert bei Patienten mit Herzinsuffizienz [14, 15].

Der ACE-Hemmer Quinapril wird zum aktiven Metaboliten Quinaprilat verstoffwechselt. Quinaprilat wird vor allem über die Nieren ausgeschieden und hat eine Plasmahalbwertszeit von 3 Stunden (Dissoziationshalbwertszeit vom ACE ca. 26 Stunden) [16]. Die Substanz besitzt im Gegensatz zu anderen ACE-Hemmern wie z.B. Captopril keine Sulphydrylgruppe, was mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil in Verbindung gebracht wird [16]. Quinapril wird bei Hypertonie üblicherweise in einer Dosis von 10 mg/d gegeben. Die maximale Dosierung beträgt 2 x 20 mg/d [17]. In Kombination mit Hydrochlorothiazid (HCTZ) ist die übliche Dosierung 10 mg/12,5 mg pro Tag; die Maximaldosis von 20 mg/25 mg pro Tag soll laut Fachinformation nicht überschritten werden [18].

Bei Herzinsuffizienz wird Quinapril als Zusatzmedikation zu Diuretika und Digitalis verabreicht. Hier liegt die Anfangsdosis bei 5 mg/d (2,5 mg morgens und abends), die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 10–20 mg/d, die Maximaldosis wiederum 2 x 20 mg/d [17].

Kontrollierte klinische Studien spiegeln oft nicht den Behandlungsalltag wider, und Anwendungsbeobachtun-

gen können wesentliche Aspekte insbesondere zur Sicherheit und Verträglichkeit eines Medikaments beitragen [19]. Deshalb nutzten wir die umfangreiche Datenbasis zu Quinapril und untersuchten in der vorliegenden gepoolten Analyse die folgenden Fragen:

1. Bei welchen Patienten wird Quinapril als Mono- bzw. Kombinationstherapie in welcher Dosis verschrieben (drug utilisation)?
2. Wie ist das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Quinapril allein und in Kombination mit HCTZ bei der Behandlung von Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz?
3. Finden sich Hinweise auf First-dose-Hypotonie sowie auf Veränderungen der Laborwerte des Glukose-, Lipid- bzw. Nierenstoffwechsels?
4. Wie ist die durchschnittliche Wirkung hinsichtlich der Blutdrucksenkung in den Hypertoniestudien?

### Methodik

#### Analysierte Studien

Die vorliegende gepoolte Analyse basiert auf den Daten von 11 prospektiven Anwendungsbeobachtungen, an

Alle Studien waren offene prospektive Anwendungsbeobachtungen und nicht randomisiert (Tab. 1). Die Quinapril-Monotherapie ( $Q_{\text{Mono}}$ ) wurde sowohl bei Patienten mit Hypertonie ( $n=41.386$ ; davon 2.514 Krankenhauspatienten und 38.872 Praxispatienten) als auch bei solchen mit Herzinsuffizienz eingesetzt ( $n=25.025$  Patienten; davon 9.163 Krankenhauspatienten und 15.862 Praxispatienten). Die Kombination von Quinapril mit HCTZ ( $Q_{\text{HCTZ}}$ ) wurde nur bei Patienten mit Hypertonie verordnet ( $n=42.953$  Praxispatienten). In der Summe werden also die Ergebnisse von 109.364 Patienten berichtet.

Zum Studieneinschluss wurden die demographischen Daten, Begleiterkrankungen sowie die vorhergehende und aktuelle Begleitmedikation erfasst. Bei Behandlungsbeginn wurden außerdem der Blutdruck, die Herzfrequenz, ausgewählte Laborwerte sowie die Anfangsdosierung der Medikation erhoben. Die Erfassung der Laborwerte war optional und variierte zwischen den einzelnen Studien. Üblicherweise wurden die folgenden Laborwerte untersucht: Kreatinin, Kalium, Natrium, Harnsäure, Glukose,  $HbA_{1c}$ , Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride. In den 3 Studien mit Krankenhauspatienten wurden die First-dose-Effekte auf den

Prüfmedikation	Indikation	Praxis-/Klinik-Patienten	Durchführung in den Jahren	Patientenzahl
Q <sub>Mono</sub>	Hypertonie	Praxispatienten	1991–1993	30.013
		Klinikpatienten	1992–1993	2.514
		Praxispatienten	1991–1994	6.172
		Praxispatienten	1994–1995	2.687
Q <sub>Mono</sub>	Herzinsuffizienz	Klinikpatienten	1993–1994	3.265
		Praxispatienten	1993–1995	10.900
		Klinikpatienten	1994–1996	5.898
		Praxispatienten	1994–1996	4.962
Q <sub>HCTZ</sub>	Hypertonie	Praxispatienten	1992–1994	26.452
		Praxispatienten	1993–1995	10.363
		Praxispatienten	1994–1996	6.138

Q<sub>Mono</sub> = Quinapril-Monotherapie (Accupro®)  
 Q<sub>HCTZ</sub> = Quinapril-Kombinationstherapie (Accuzide®)

Tabelle 1: Anwendungsbeobachtungen, die in der Analyse gepoolt wurden

Variable (Einheit)	Statistik	Q <sub>Mono</sub> Praxis (n=54.734)	Q <sub>Mono</sub> Klink (n=11.677)	Q <sub>HCTZ</sub> Praxis (n=42.953)	
Geschlecht	m	n (%)	27.624 (50,9)	5.717 (49,3)	21.604 (50,8)
	w	n (%)	26.610 (49,1)	5.879 (50,7)	20.962 (49,2)
Alter (Jahre), alle Pat.	Mittelwert (SD)	61,1 (11,9)	68,5 (11,7)	60,3 (11,3)	
	Mittelwert (SD)	58,9 (11,3)	65,2 (11,5)	58,2 (10,5)	
Hypertonie	m	Mittelwert (SD)	63,2 (12,1)	71,7 (10,9)	62,5 (11,7)
	w	n (%)	50.566 (92,4)	8.510 (72,9)	42.953 (100,0)
Herzinsuffizienz	n (%)	24.064 (44,0)	9.924 (85,0)	9.616 (22,4)	
KHK	n (%)	18.204 (33,3)	7.453 (63,8)	9.313 (21,7)	
Diabetes mellitus	n (%)	12.945 (23,7)	4.049 (34,7)	10.296 (24,0)	
Syst. Blutdruck (mmHg)	Mittelwert (SD)	173,4 (18,9)	158,8 (27,8)	177,2 (17,0)	
Diast. Blutdruck (mmHg)	Mittelwert (SD)	99,5 (10,7)	89,1 (14,8)	101,5 (9,8)	
Herzfrequenz (Schläge/min)	Mittelwert (SD)	78,7 (10,6)	81,7 (13,9)	79,0 (10,7)	

KHK = koronare Herzkrankheit, SD = Standardabweichung, m = männlich, w = weiblich.  
 Q<sub>Mono</sub> = Quinapril-Monotherapie (Accupro®)  
 Q<sub>HCTZ</sub> = Quinapril-Kombinationstherapie (Accuzide®)

Tabelle 2: Demographische und klinische Charakteristika der Patienten

Blutdruck und die Herzfrequenz nach 2, 4 und 6 Stunden gemessen.

In den Studien bei den Praxispatienten mit Hypertonie wurden jeweils 2 Follow-up-Untersuchungen nach ca. 4 und 8 Wochen durchgeführt. In den Herzinsuffizienzstudien mit Praxispatienten erfolgten 3 Follow-up-Untersuchungen (nach 1 Woche, nach 2–3 Wochen sowie nach 8–10 Wochen), in den Studien mit Klinikpatienten dagegen nach 1 und nach 3 Tagen sowie bei Entlassung.

Bei jedem Termin wurden Angaben zu Medikation (Art und Dosierung), Blutdruck, Herzfrequenz, Änderungen der Begleitmedikation, Laborparameter und unerwünschte Ereignisse (UE) abgefragt. Zum Studienabschluss bewerteten die Ärzte (nicht bei den Studien mit Krankenhauspatienten) den Effekt und die Verträglichkeit der Medikation und gaben an, ob die Behandlung fortgesetzt würde. Auch der Patient gab seine subjektive Einschätzung ab. Die Gründe für vorzeitige Studienabbrüche wurden in allen Studien erfasst.

### Statistische Analyse

Entsprechend dem statistischen Analyseplan wurde die statistische Auswertung deskriptiv durchgeführt und explorativ beurteilt. Es wurden 2 Datensätze definiert: die *Safety Population* umfasste alle Patienten, die zumindest eine Dosis der Medikation erhalten hatten, die *Intent-to-treat Population* (z.B. für Blutdrucksenkung oder für Veränderung der Laborwerte) alle Patienten, von denen zumindest ein Untersuchungswert nach der Baseline vorlag.

Die folgenden Subgruppenanalysen wurden durchgeführt: Q<sub>Mono</sub> (Accupro®) und Q<sub>HCTZ</sub> (Accuzide®) bei Klinik- und Praxispatienten mit 3 Hauptgruppen (Q<sub>Mono</sub> Praxispatienten, n=54.734; Q<sub>Mono</sub> Klinikpatienten, n=11.677; und Q<sub>HCTZ</sub> Praxispatienten, n=42.953) sowie Analysen getrennt nach den Indikationen Hypertonie und Herzinsuffizienz. Innerhalb der genannten 3 Hauptgruppen wurden Stratifikationen durchgeführt, beispielsweise nach Geschlecht, Alter, Diabetes, Hyperlipidämie, diastolischem Blutdruck, Kreatinin, Niereninsuffizienz, KHK und Herzinsuffizienz.

In den Hypertonie-Studien wurde die Senkung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks zwischen dem zuletzt gemessenen Wert und dem Baseline-Wert berechnet sowie die Response-Rate (diastolischer Blutdruck [DBD] ≤ 90 mmHg oder Senkung des DBD ≥ 10 mmHg im Vergleich zum Baseline-Wert).

UE wurden nach der COSTART-Klassifikation [20] ausgewertet und nach Gesamtzahl, nach Zahl der schwerwiegenden UE sowie nach Zahl der zum Abbruch führenden UE ausgewertet. Alle beschriebenen Laborwerte wurden hinsichtlich der Veränderung zwischen dem letzten gemessenen und dem Baseline-Wert analysiert.

Für kategoriale Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Die Prozentsätze beziehen sich auf alle nicht-fehlenden Werte (=100 %), stellen also Proportionen dar. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Alle Analysen wurden mit SAS Version 8.2 durchgeführt (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

### Ergebnisse

Tabelle 2 fasst die Verteilung der Patienten in den 3 Hauptgruppen sowie deren wesentliche demographische und klinische Charakteristika bei Studienbeginn zusammen. Männer und Frauen waren annähernd gleich verteilt, und erwartungsgemäß überwogen ältere Patienten. Fast alle Praxispatienten hatten Hypertonie (Q<sub>Mono</sub>: 92 %, Q<sub>HCTZ</sub>: 100 %), wie auch der überwiegende Teil der Klinikpatienten (73 %). Bei letzteren fand sich eine deutlich höhere Rate an Begleiterkrankungen.

COSTART-Körpersystem Bevorzugter Terminus	Q <sub>Mono</sub> Praxispatienten (n=54.734) n (%)	Q <sub>Mono</sub> Klinikpatienten (n=11.677) n (%)	Q <sub>HCTZ</sub> Praxispatienten (n=42.953) n (%)
Mindestens 1 UE	2.272 (4,15)	628 (5,38)	1.117 (2,60)
Atemwege	904 (1,65)	76 (0,65)	466 (1,08)
Husten	840 (1,53)	63 (0,54)	436 (1,02)
Zentrales Nervensystem	454 (0,83)	115 (0,98)	194 (0,45)
Schwindel	353 (0,64)	96 (0,82)	154 (0,36)
Verdauungstrakt	404 (0,74)	54 (0,46)	219 (0,51)
Körper insgesamt	385 (0,70)	76 (0,65)	166 (0,39)
Kardiovaskuläres System	353 (0,64)	256 (2,19)	165 (0,38)
Hypotonie	145 (0,26)	195 (1,67)	43 (0,10)
Haut und Anhangsgebilde	109 (0,20)	24 (0,21)	71 (0,17)
Sinne	42 (0,08)	5 (0,04)	16 (0,04)
Psychobiologische Funktion	37 (0,07)	4 (0,03)	15 (0,03)
Urogenitalsystem	37 (0,07)	26 (0,22)	26 (0,06)
Laborwertabweichungen	35 (0,06)	109 (0,93)	37 (0,09)
Erhöhtes Kreatinin	20 (0,04)	87 (0,75)	16 (0,04)
Muskeln und Skelett	25 (0,05)	3 (0,03)	23 (0,05)
Andere	6 (0,01)	1 (0,01)	-
Nicht spezifiziert	5 (0,01)	-	5 (0,01)
Blut- und Lymphsystem	3 (0,01)	-	3 (0,01)
Endokrines System	2 (<0,01)	-	7 (0,02)

Q<sub>Mono</sub> = Quinapril Monotherapie (Accupro®)  
 Q<sub>HCTZ</sub> = Quinapril Kombinationstherapie (Accuzide®)  
 COSTART = Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (UE-Kodiersystem).  
 Nennung der UE in absteigender Häufigkeit bei den Q<sub>Mono</sub>-Praxispatienten.

Tabelle 3: Häufigkeit und Typ der unerwünschten Ereignisse

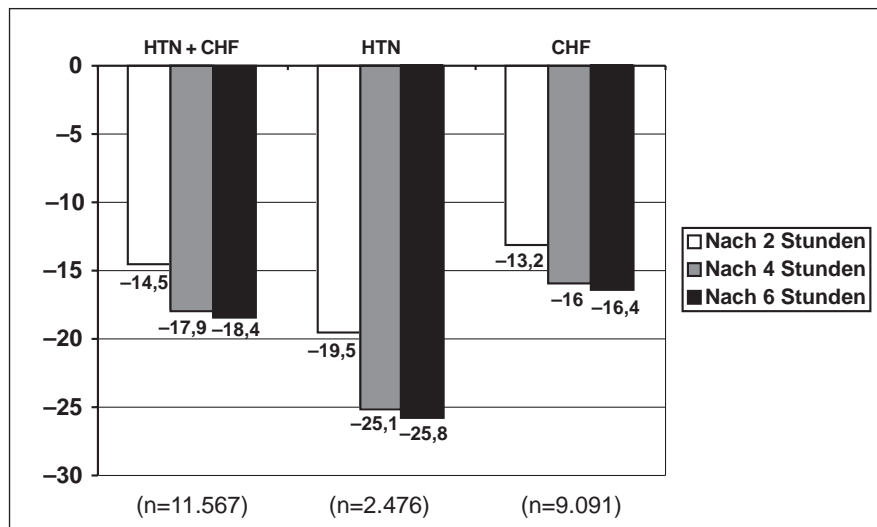


Abbildung 1. Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks nach erstmaliger Gabe von Quinapril-Monotherapie. Untersuchungen wurden nur bei Klinikpatienten und nur mit Quinapril-Monotherapie durchgeführt. HTN = Patienten mit Hypertonie, CHF = Patienten mit Herzinsuffizienz, n = Patientenzahl bei Einschluss

Die mittlere Quinaprioldosis war relativ niedrig und betrug bei Q<sub>Mono</sub> 8,9 mg/d bei Praxispatienten und 7,0 mg/d bei Klinikpatienten, bei Q<sub>HCTZ</sub> 10,3 mg/d Quinapril plus 12,1 mg/d HCTZ. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 65 Tage bei den Praxispatienten (jeweils Q<sub>Mono</sub> und Q<sub>HCTZ</sub>) und 16 Tage bei den Klinikpatienten.

In der Q<sub>HCTZ</sub>-Gruppe waren bei Behandlungsbeginn 14,0 % der Patienten mit Quinapril-Monotherapie, 3,4 % mit HCTZ-Monotherapie und 0,5 % mit der Kombination vorbehandelt worden.

Insgesamt schlossen 97,3 % aller Patienten die Beobachtungsstudie ab. Nur 1,1 % beendeten die Studie we-

gen Unverträglichkeit vorzeitig und nur 0,4 % wegen mangelnden Effektes (andere Gründe: kein Follow-up möglich, administrative Gründe etc.).

### Unerwünschte Ereignisse

Die Zahl der Patienten mit UE ist in Tabelle 3 aufgeführt. In der Monotherapie hatten 4,2 % der Praxispatienten bzw. 5,4 % der Klinikpatienten ein oder mehrere UE, in der Kombinationstherapie 2,6 %. Die entsprechenden Raten von schwerwiegenden UE betragen 0,1 % (Q<sub>Mono</sub>-Praxispatienten), 0,8 % (Q<sub>Mono</sub>-Klinikpatienten) und 0,2 % (Q<sub>HCTZ</sub>). Diese Rate umfasste 101 (0,092 %) Todesfälle. Lediglich im Rahmen eines dieser Todesfälle wurde vom behandelnden Arzt die Vermutung eines ursächlichen Zusammenhangs mit Accupro® geäußert, allerdings nur im Hinblick auf die begleitend vorliegende Verschlechterung einer vorbestehenden Niereninsuffizienz, nicht jedoch bezogen auf die eigentliche Todesursache (schwere Herzinsuffizienz, schwere generalisierte Atherosklerose).

In den Subgruppenanalysen zeigten sich insgesamt niedrigere UE-Inzidenzraten bei jüngeren Patienten (auch weniger Fälle von Hypotonie im Vergleich zu älteren) und bei Männern (weniger Husten und Hautausschlag als bei Frauen). Patienten mit Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz, KHK und Herzinsuffizienz hatten mehr UE im Vergleich zu den Patienten ohne diese Erkrankungen. Patienten mit ACE-Hemmer-Vorbehandlung hatten ebenfalls eine erhöhte UE-Rate (auch mehr Fälle von Hypotonie). Es fand sich dagegen eine niedrigere Rate von Hypotonie bei Patienten mit höherem Ausgangsblutdruck im Vergleich zu niedrigerem Druck.

### First-dose-Effekte

Die mittlere Blutdrucksenkung nach 2, 4 und 6 Stunden nach erstmaliger Gabe von Q<sub>Mono</sub> ist in Abbildung 1 dargestellt. Schon nach 2 Stunden wurde ein starker blutdrucksenkender Effekt gemessen (systolische Senkung 13,2–19,5 mmHg, je nach Gruppe), der nach 4 Stunden zunahm bzw. nach 6 Stunden nahezu konstant blieb. Der Anteil der Patienten mit einem systolischen Blutdruck <100 mmHg bei einem der 3 Messzeitpunkte lag bei maximal 2,2 %. Patienten mit Herzinsuf-

fizienz unterschritten häufiger diese Grenze, da sie einen niedrigeren Ausgangsblutdruck aufwiesen, Hypertoniker dagegen selten (maximal 0,4%). An Tag 1 hatten weniger als 1% der Patienten ein UE (davon die Hälfte eine Hypotonie).

**Laborparameter**

Die Tabellen 4a und 4b stellen die Veränderungen der untersuchten Laborwerte dar, getrennt für Q<sub>Mono</sub> und Q<sub>HCTZ</sub>. Das Gesamtcholesterin nahm zum Studienabschluss im Vergleich zur Baseline im Mittel um 17,9 bzw. 15,9 mg/dl ab, das HDL stieg im Mittel um 1,6 bzw. 2,0 mg/dl an, die Triglyzeride sanken um 24,9 bzw. 20,4 mg/dl. Der Blutzucker fiel im Mittel um 14,8 bzw. 7,9 mg/dl ab. In den einzelnen Subgruppen fanden sich unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausgangswerte (z.B. hohe Lipidspiegel bei hyperlipämischen Patienten) keine klinisch bedeutsamen Laborwertveränderungen im Sinne unerwünschter Ereignisse, vielmehr zeigte sich ein Trend zu einer günstigen Beeinflussung aller Stoffwechselfparameter. Hinsichtlich Kalium, Natrium und Kreatinin wurden ebenfalls keine kli-

nisch relevanten Veränderungen zwischen Studienende und Baseline dokumentiert. Die Harnsäure nahm im Mittel sowohl unter Monotherapie wie auch unter Kombinationstherapie geringfügig ab. In der Analyse der Subgruppen wurden keine relevanten Veränderungen gefunden.

**Blutdrucksenkender Effekt**

Die mittlere diastolische Blutdrucksenkung unter Monotherapie bei Praxispatienten betrug 14,1 mmHg. Lediglich bei höheren Ausgangswerten wurde erwartungsgemäß eine stärkere Senkung beobachtet. Die mittlere diastolische Blutdrucksenkung bei Klinikpatienten fiel mit 15,8 mmHg stärker aus.

In der Kombinationstherapie betrug die mittlere diastolische Senkung 14,8 mmHg. Die Responderraten (diastolischer Blutdruck [DBD] ≤ 90 mmHg oder Senkung des DBD ≥ 10 mmHg im Vergleich zur Baseline) lagen in allen Gruppen über 90%.

**Patientenurteil**

In den Praxisstudien wurden die Patienten zu ihrem subjektiven Eindruck zum Krankheitsverlauf befragt. Unter

der Quinapril-Monotherapie berichteten 62,8% eine Verbesserung, 33,8% einen unveränderten Zustand und 3,4% eine Verschlechterung. In der Kombinationsgruppe verbesserten sich nach eigener Einschätzung 64%, 33,6% blieben unverändert und nur 2,4% verschlechterten sich.

**Diskussion**

*Verordnungen von Quinapril*

Die Studie erlaubt eine Analyse des Verordnungsverhaltens der Ärzte zu Quinapril. Es zeigen sich die folgenden wesentlichen Befunde:

1. Die Substanz wird in der Mono- wie auch in der Kombinationstherapie in einem heterogenen Patientenkollektiv eingesetzt, wobei ältere Patienten und Patienten mit Begleiterkrankungen die Regel sind.
2. Die Ärzte mussten den Dosierungsspielraum bei einer Responderrate >90% oftmals nicht ausschöpfen; die mittlere Dosierung bei Hypertonie lag bei ca. 9 mg/d (Q<sub>Mono</sub>) bzw. 10 mg/d (Q<sub>HCTZ</sub>) und bei 7 mg/d bei Herzinsuffizienz. Dies ist im Untersuchungszeitraum typisch für das Verordnungsverhalten der Ärzte im Allgemeinen, die dazu neigten, eher niedrige Dosierungen zu verschreiben bzw. die einmal gewählten Dosierungen nicht zu erhöhen [11, 21, 22]. Nicht nur bei Hypertonie, sondern auch bei Herzinsuffizienz ist jedoch der Nutzen von höheren Dosen von ACE-Hemmern belegt [23, 24].
3. Gleichzeitig wurde deutlich, dass Quinapril auch bei Vorliegen von Begleiterkrankungen bzw. in den unterschiedlichen Altersgruppen im Mittel in nahezu unveränderten Dosierungen verschrieben wurde.

Laborwert		Q <sub>Mono</sub> Praxis- und Klinikpatienten			Q <sub>HCTZ</sub> Praxispatienten		
		Anzahl der Patienten	Mittelwert	(SD)	Anzahl der Patienten	Mittelwert	(SD)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	Ausgangswert	5.051	247,2	(53,8)	17.669	249,9	(44,7)
	Veränderung	5.051	-17,9	(37,8)	17.669	-15,9	(30,4)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	Ausgangswert	2.420	48,1	(23,3)	7624	48,2	(22,0)
	Veränderung	2.420	1,6	(10,1)	7624	2,0	(9,2)
Triglyzeride (mg/dl)	Ausgangswert	4.323	214,4	(137,6)	14.221	213,9	(102,5)
	Veränderung	4.323	-24,9	(94,0)	14.221	-20,4	(70,5)
Glukose (mg/dl)	Ausgangswert	5.308	133,4	(57,5)	19.820	123,0	(45,9)
	Veränderung	5.308	-14,8	(39,5)	19.820	-7,9	(27,1)

Tabelle 4a: Laborwertveränderungen: Lipid- und Glukosestoffwechsel

Laborwert		Q <sub>Mono</sub> Praxispatienten			Q <sub>Mono</sub> Klinikpatienten			Q <sub>HCTZ</sub> Praxispatienten		
		Anzahl der Patienten	Mittelwert	(SD)	Anzahl der Patienten	Mittelwert	(SD)	Anzahl der Patienten	Mittelwert	(SD)
Kalium (mmol/l)	Ausgangswert	16.428	4,32	(0,47)	10.812	4,22	(0,49)	8.334	4,35	(0,49)
	Veränderung	16.428	0,01	(0,36)	10.812	0,11	(0,51)	8.334	-0,03	(0,40)
Natrium (mmol/l)	Ausgangswert	3.868	141,0	(5,4)	10.674	140,1	(4,4)	0		
	Veränderung	3.868	-0,4	(4,9)	10.674	-0,1	(4,3)	0		
Kreatinin (mg/dl)	Ausgangswert	20.777	1,01	(0,27)	10.734	1,08	(0,46)	15.726	1,00	(0,24)
	Veränderung	20.777	-0,02	(0,17)	10.734	0,01	(0,30)	15.726	-0,02	(0,15)
Harnsäure (mg/dl)	Ausgangswert	1.122	6,46	(1,67)	1.505	6,00	(1,73)	2.442	6,49	(1,60)
	Veränderung	1.122	-0,49	(0,99)	1.505	-0,25	(1,21)	2.442	-0,43	(0,99)

Tabelle 4b: Laborwertveränderungen: Elektrolyt- und Nierenstoffwechsel



4. Die Fachinformation zu Accuzide® empfiehlt den Einsatz der fixen Kombination nach vorangegangener individueller Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen [18]. In den vorliegenden Anwendungsbeobachtungen wurde die Quinapril-HCTZ-Kombination jedoch nur bei etwa einem Fünftel der Patienten nach Vorbehandlung mit einer der beiden Komponenten eingesetzt, aber bei 82,1 % in der First-line-Therapie. Dies spiegelt das tatsächliche Verordnungsverhalten in der Praxis wider und antizipiert die amerikanischen JNC-VII Guidelines, die auf den Nutzen einer niedrig dosierten First-line-Kombinationstherapie hinweisen [10].

5. Die Quinapril-HCTZ-Kombination wurde auch bei Patienten mit Diabetes und Hyperlipidämie eingesetzt. Die in den 90er Jahren intensiv diskutierten [11, 21] und mittlerweile widerlegten [25, 26] Befürchtungen, die Diuretikumkomponente könnte durch eine Verschlechterung der Stoffwechsellage zu unvorteilhaften Behandlungsergebnissen führen, spiegelten sich also nicht in der Patientenauswahl wider.

#### Verträglichkeit und Sicherheit

Das zentrale Ergebnis der vorliegenden gepoolten Analyse von über 100.000 Patienten ist, dass die Verträglichkeit und Sicherheit von Quinapril in dem typischen Patientengut in der Praxis wie auch in der Klinik sehr gut sind. Dies gilt für die Ersteinstellung wie die Dauertherapie:

1. So ist die Verträglichkeit der *ersten Dosis* mit weniger als 1 % berichteten Nebenwirkungen sehr gut. Die First-dose-Hypotonie ist also in der täglichen Praxis ein seltenes Ereignis und betrifft weniger Hypertoniker als vielmehr Patienten mit Herzinsuffizienz mit niedrigem Ausgangsblutdruck.
2. Auch zum Abbruch führende Nebenwirkungen traten lediglich in 1,1 % der Fälle auf. Diese Abbruchrate war im Vergleich zu denen aus einer Metaanalyse klinischer Studien mit 4,7 % von 1.568 Patienten mit Hypertonie und 6,8 % von 585 Patienten mit Herzinsuffizienz deutlich niedriger [27]. Auch die Zahl der schwerwiegenden UE war mit maximal 0,15 % bei Praxispatienten und 0,8 % bei den – von vornherein schwerer erkrankten – Klinikpatienten

sehr niedrig. Auch das subjektive Befinden der Patienten besserte sich, was die Therapietreue der Patienten förderte [28].

3. Das Verträglichkeitsprofil von Quinapril war über die verschiedenen Subgruppen hinweg sehr einheitlich. Kleinere Unterschiede, z. B. das häufigere Vorkommen von einzelnen UE wie Husten oder Hypotonie bei Frauen, könnten zwar geschlechtsspezifisch sein, andererseits aber auch durch Overreporting erklärt werden: Frauen unter antihypertensiver Behandlung berichten generell mehr UE und beurteilen ihre Lebensqualität schlechter als Männer [29, 30]. Die Häufigkeit von Hypotonie war so niedrig wie in einer früheren Metaanalyse mit gleichen Dosierungen von Quinapril [31]. Auch die gleichzeitige Gabe von HCTZ führte – anders als in früheren Berichten [31] – nicht zu einer erhöhten Inzidenz. Auch Husten war mit ca. 1 % weitaus seltener als im Allgemeinen für ACE-Hemmer berichtet wird (ca. 10 %) [32].

#### Laborwerte

Frühere Untersuchungen mit geringen Patientenzahlen fanden ein unverändertes bzw. verbessertes [34–37] Lipidprofil unter Quinapril. Unsere Analyse bestätigt diese Vorbefunde: Quinapril führte in der Mono- oder Kombinationstherapie zu einer Senkung von Cholesterin und Triglyzeriden sowie zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins. Außerdem wurde eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels dokumentiert, was auch in früheren Studien bereits nachgewiesen wurde [33, 35, 38, 39] und möglicherweise auf einer Verbesserung der Insulinsensitivität durch Quinapril beruht [40]. Die Nierenfunktion blieb in dem Kollektiv unbeeinträchtigt, ebenfalls ein Befund, der sich mit früheren Studienergebnissen deckt [41]. Hyperkaliämie, möglich durch den Abfall des Aldosterons, war ebenfalls keine häufige UE, ebenso wenig wie eine Hypokaliämie unter  $Q_{HCTZ}$ . Dies stimmt mit dem Ergebnis einer anderen Metaanalyse überein [42]. Interessanterweise war die beschriebene Verbesserung der Laborparameter unter der Quinapril-HCTZ-Kombinationstherapie ähnlich der unter Quinapril-Monotherapie. Die Kombination bedingt also keine Verschlechterung der Stoffwechsellage. Dies be-

stätigt auch die Datenlage zum Nutzen niedrig dosierter Kombinationen [43, 44, 45]. Da die Mehrzahl der Patienten eine Kombinationstherapie benötigt, um den Blutdruck zu normalisieren [46], ist diese mittlerweile nicht nur in der Second-line-Therapie, sondern auch in der First-line-Therapie durch die Fachgesellschaften anerkannt [10, 47].

#### Wirksamkeit

Unabhängig von der untersuchten Subgruppe wurden eine starke Senkung des Blutdrucks sowie hohe Normalisierungsraten dokumentiert. Auch bei älteren Patienten, bei denen eine verminderte Reninaktivität im Plasma berichtet worden ist [48], war Quinapril effektiv.

#### Durch die Methodik bedingte Einschränkungen und Vorteile

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind die methodischen Besonderheiten einer Anwendungsbeobachtung zu beachten [49]. Diese werden als wissenschaftliche Studien definiert, deren Konzeption sich an epidemiologischen Kohortenstudien orientieren soll. Zu den Einschränkungen dieses Studientyps gehört, dass die Patienten nicht randomisiert einer Behandlung zugewiesen, sondern durch den Arzt ausgesucht werden. Somit kann ein Selektionsbias bzw. ein anderer unentdeckter systematischer Bias nicht ausgeschlossen werden [50]. Weiterhin kann, da keine Placebogruppe bzw. keine andere Vergleichsgruppe eingeschlossen wurde, nicht der Anteil des Placeboeffekts oder die relative Wirkstärke und Verträglichkeit der Kombination beurteilt werden. Schließlich war die Studiendauer auf wenige Wochen beschränkt, weshalb keine Aussagen zu Langzeiteffekten getroffen werden können. Dies kann im Vergleich zu publizierten Daten die Variation in den Häufigkeitsangaben mit erklären.

Zu den Vorteilen dieses Studientyps gehört dagegen, dass Aussagen zur tatsächlichen Anwendung der Pharmaka in der täglichen Praxis möglich sind, dass unselektionierte Patienten mit vielfältiger Comedikation bzw. Begleiterkrankungen eingeschlossen werden können, zu denen üblicherweise keine Studienergebnisse vorliegen. Sie zeigen, ob die in Studien in spezialisierten Zentren dokumentier-

ten Ergebnisse auch in eine effektive Behandlung im therapeutischen Alltag umgesetzt werden können.

### Schlussfolgerungen

Die Behandlung mit Quinapril in der Monotherapie bzw. in der Kombination mit HCTZ ist in einem typischen Patientenkollektiv in der hausärztlichen Praxis sicher und effektiv. Nach der Analyse von zahlreichen Subgruppen zeigte sich, dass dies auch für Patienten mit Begleiterkrankungen verschiedener Art bzw. mit einer Vielzahl von Begleitmedikationen gilt.

Die Quinapril/HCTZ-Kombinationstherapie zeigte eine vergleichbare Verträglichkeit wie die Monotherapie.

### Danksagung

Die Metaanalyse wurde von Pfizer, Karlsruhe, unterstützt, und von Data-map, Freiburg, ausgeführt. Die Autoren danken Herrn Dr. med. David Pittrow, Institut für Klinische Pharmakologie der TU Dresden, für wertvolle Hinweise bei der Interpretation der Daten und der Erstellung des Manuskripts.

### Literatur

- 1 Psaty B, Furberg C, Kuller L, Cushman M, Savage P, Levine D, O'Leary D, Bryan R, Anderson M, Lumley T. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: The cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2001; 161:1183-1192
- 2 Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746-2753
- 3 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kasterinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-2369
- 4 Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-369
- 5 Sharma AM, Wittchen HU, Krause P, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Göke B, Lehnert H, Tschöpe D, Höfler M, Pfister H, Unger T. Physician and self-reported prevalence of hypertension in primary care in Germany. *J Hypertens* 2003 (submitted)
- 6 Myers MG. Compliance in hypertension: Why don't patients take their pills? *Can Med Ass J* 1999;160:64-65
- 7 Coca A. Actual blood pressure control: are we doing things right? *J Hypertens* 1998;16:45-51
- 8 Jones JK, Gorkin L, Lian JF, Staffa JA, Fletcher AP. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *BMJ* 1995;311:293-295
- 9 Hasford J, Mimran A, Simons W. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16:569-575
- 10 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr, Roccella EJ. The 7th report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2572
- 11 Joint National Committee on Prevention D, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 6th report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446
- 12 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-1964
- 13 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997
- 14 Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-1456
- 15 Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411-1420
- 16 Culy C, Jarvis B. Quinapril. A further update of its pharmacology and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 2002;62:339-385
- 17 Accupro Fachinformation. Pfizer, Parke-Davis, Karlsruhe. Stand Januar 2002
- 18 Accuzide/Accuzide 20. Fachinformation. Pfizer, ParkeDavis, Karlsruhe. Stand Januar 2002
- 19 Hasford J, Lamprecht T. Company observational post-marketing studies: drug risk assessment and drug research in special populations - a study-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:369-371
- 20 U.S. Department of Health, Education and Welfare; Food and Drug Administration (ed). COSTART (Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms), 2nd ed. Rockville, Maryland, USA 1985
- 21 The 5th report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154-183
- 22 Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:413-420
- 23 McMullan R, Silke B. A survey of the dose of ACE inhibitors prescribed by general physicians for patients with heart failure. *Postgrad Med J* 2001;77:765-768
- 24 Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-2318
- 25 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713
- 26 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-1975
- 27 Parke-Davis Pharmaceuticals Ltd. Accupril (quinapril hydrochlorid tablets): prescribing information 2001
- 28 Hill M. Adherence to antihypertensive therapy. In: American Heart Association. Hypertension primer: The essentials of high blood pressure, vol 2. Izzo J, Black H (eds). Lippincott, Wilkins & Williams, Baltimore, USA 1998
- 29 Chatelizer G, Degoulet P, Devries C, et al. Symptom prevalence in hypertensive patients. *Eur Heart J* 1982;3 (Suppl):45-52
- 30 Abbott R, Rodriguez B, Petrovitch H, Yano K, Schatz I, Popper J, Masaki K, Ross G, Curb J. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol* 2001;54:973-978
- 31 Knapp L, Frank G, McLain R, et al. The safety and tolerability of quinapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:47-55

- 32 Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 1996;15:72-78
- 33 Östman J, Asplund K, Bystedt T, et al. Comparison of effects of quinapril and metoprolol on glycaemic control, serum lipids, blood pressure, albuminuria and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with hypertension. Swedish Quinapril Group. *J Intern Med* 1998;233
- 34 Koskinen P, Manninen V, Eisalo A. Quinapril and blood lipids. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:478-480
- 35 Manzato E, Capurso A, Crepaldi G. Modification of cardiovascular risk factors during antihypertensive treatment: a multi-centre trial with quinapril. *J Int Med Res* 1993;21:15-25
- 36 Cangelosi M, Gaudio M, Brancati A, et al. Blood lipid changes in hypertensive, dyslipidemic patients under long term quinapril treatment. *Int Angiol* 1994; 13:65-67
- 37 Fogari R, Lusardi P, Mugellini A, et al. Effect of antihypertensive therapy with quinapril on blood lipids. *Adv Ther* 1994; 11:144-153
- 38 Romero R, Castellote E, Ocón J, et al. Controlled multicenter study with quinapril, hydrochlorothiazide, and combination in patients with moderate to severe hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:114-118
- 39 Dominguez L, Barbagallo M, Kattah W, et al. Quinapril reduces microalbuminuria in essential hypertensive and in diabetic hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 1995;8:808-814
- 40 Feldman R, Schmidt N. Quinapril treatment enhances vascular sensitivity to insulin. *J Hypertens* 2001;19:113-118
- 41 Frank G, Knapp L, McLain R. Overall tolerance and safety of quinapril in clinical trials. *Angiology* 1989; 40:405-415
- 42 Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-1420
- 43 Moser M. Low-dose combination therapy: an approach to improving outcome in the management of hypertension. *Mediographia* 2001;23:195-201
- 44 Neutel JM, Smith DHG, Weber MA. Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:286-292
- 45 Piot O, Gallois H, Baguet J, Mallion J. First-line treatment of hypertension: from monotherapy to fixed low-dose combination therapy. *J Hum Hypertens* 2001;15:443-446
- 46 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn K, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762
- 47 Guidelines Committee. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053
- 48 Forette F, Hanfield-Jones R, Henry-Amar M, et al. Rationale for ACE inhibition in the elderly: treatment of arterial hypertension with enalapril. *Gerontology* 1987;40:370-381
- 49 Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. *Bundesanzeiger* 1998;229:16884
- 50 Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 2000;342:1907-1909

**Für die Verfasser:**

Prof. Dr. med. Sigmund Silber  
Kardiologische Praxis und Praxisklinik  
Am Isarkanal 36  
81379 München  
E-Mail: silber@med.de