

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die arterielle Hypertonie ist die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung weltweit. Obwohl sie der am besten behandelbare kardiovaskuläre Risikofaktor ist, sind gegenwärtig weltweit 4 von 5 betroffenen Patienten nicht adäquat behandelt.

In dieser prospektiven, nicht interventionellen Studie wurden die Veränderungen des Blutdrucks unter Medikation und die Verträglichkeit der Fixkombination aus dem Thiazid-Diuretikum Bendroflumethiazid (2,5 mg) und dem kaliumsparenden Diuretikum Amilorid (5,0 mg) bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie im klinischen Alltag untersucht.

Methode: In die Studie wurden 207 Patienten (66,0 ± 13,6 Jahre; 53,1 % weiblich; 78,2 % Übergewichtig/adipös) mit gesicherter arterieller Hypertonie eingeschlossen, für die sich der behandelnde Arzt im Voraus für eine Therapie mit der Fixkombination entschieden hatte. Die Hauptzielparameter systolischer, diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz wurden im Zeitraum von 6 Monaten bei 4 Visiten (U1 – U4) erfasst.

Als deskriptive Sekundärvariablen waren Laborparameter nach Ermessen der Ärzte zusätzlich möglich. Behandlungserfolg und Verträglichkeit wurden bei der Enduntersuchung vom Arzt und Patient bewertet.

Ergebnisse: Zu Studienbeginn betrug die mittlere Erkrankungsdauer 9,5 Jahre; 84,1 % der Patienten erhielten mindestens eine antihypertensive Medikation, die bei 24,2 % teilweise abgesetzt wurde. Im Verlauf der 6-monatigen Therapie verringerten sich der systolische und diastolische Blutdruck von 155,9/90,0 mmHg auf 132,9/79,3 mmHg (mittlere

Prospektive, nicht interventionelle Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Fixkombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid bei erwachsenen Patienten mit arterieller Hypertonie

Elke Parsi¹, Gernot Schmidt-Petters², Marcus Lutz³, Regina Hampel⁴, Patrizia Eirich³, Irene Bogner-Steinberg³

¹ Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie, Berlin

² Facharzt für Allgemeinmedizin, Flörsheim am Main

³ Medizinische Wissenschaft, Hennig Arzneimittel, Flörsheim am Main

⁴ Gesellschaft für Therapieforschung mbH (GKM), München

Die arterielle Hypertonie ist nach wie vor die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung weltweit. In Europa sind jeder 4. Mann und jede 5. Frau daran erkrankt. Obwohl sie der am besten behandelbare kardiovaskuläre Risikofaktor ist, werden auch heute noch 4 von 5 betroffenen Patienten nicht adäquat behandelt [1]. Die Folge ist, dass die arterielle Hypertonie, die die WHO als „stillen Killer“ bezeichnet, jedes Jahr für mehr als 10 Millionen Todesfälle weltweit verantwortlich ist [2]. Die arterielle Hypertonie ist auch Teil des metabolischen Syndroms. Daraus ergeben sich Besonderheiten in der Hochdrucktherapie bei kardiometabolischen Patienten, die deshalb für jeden individuell

einzuschätzen und anzupassen ist. Von den 5 Hauptklassen der Antihypertensiva werden die Diuretika am häufigsten verordnet und hier besonders hervorgehoben das Hydrochlorothiazid (HCT) in Kombination oder in Monotherapie [1]. Da alle Diuretika vom Thiazid- und Thiazid-Analoga-Typ metabolische Veränderungen und Elektrolytverschiebungen in Form einer Hypokaliämie nach sich ziehen, wird als Ausgleich dafür ihre Kombination mit einem kaliumsparenden Diuretikum empfohlen [3].

Mit der vorliegenden nicht interventionellen Studie (NIS) werden die Erfahrungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Fixkombination aus dem Thiazid-Diureti-

kum Bendroflumethiazid (2,5 mg) und dem kaliumsparenden Diuretikum Amilorid (5,0 mg)* unter Alltagsbedingungen dargestellt.

Material und Methoden

Studienaufbau

Die vorliegende Untersuchung war als prospektive, nicht interventionelle Studie (NIS [4], Synonym Beobachtungsstudie) angelegt und wurde im gesamten Bundesgebiet mit niedergelassenen Ärzten aus den Fachbereichen Allgemeinmedizin, Innere Medizin und Kardiologie durchgeführt. Untersucht werden sollte die Fragestellung, ob unter der Therapie mit der Fixkombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid deutliche und konsistente Veränderungen des Blutdrucks bei den eingeschlossenen Patienten mit gesicherter arteriellen Hypertonie zu beobachten sind, die als Evidenz dafür zu werten sind, dass es sich bei dem beobachteten Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Veränderung der Blutdruckwerte um einen kausalen Zusammenhang nach Bradford Hill handelt (vgl. Tabelle 12.3 in [5]). Die Datenerhebung startete im September 2020 und endete im Januar 2022. Die Ärzte, die das handelsübliche Kombinationspräparat aus Bendroflumethiazid (2,5 mg) und Amilorid (5,0 mg) zur Behandlung der arteriellen Hypertonie einsetzten, wurden gebeten, das Behandlungsergebnis in standardisierten Prüfungsbögen (Case Report Forms, CRFs) zu dokumentieren. Die Entscheidung für die Verordnung der Fixkombination wurde unabhän-

gig vom und vor dem Einschluss des Patienten in die Studie getroffen. Einschlusskriterium war die ambulante Behandlung der arteriellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) gemäß den Bestimmungen der Fachinformation [6]. Patienten, die in den letzten 30 Tagen vor Einschluss in die Studie oder derzeit an anderen interventionellen oder nicht interventionellen Studien teilnahmen, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Alle Patienten gaben eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme und Weitergabe der persönlichen Daten. Die Studie wurde der Ethikkommission bei der Landesärztekammer Hessen für eine berufsethische und berufsrechtliche Beratung vorgelegt. Das positive Votum vom 25.08.2020 wurde von den Ethikkommissionen im Hoheitsgebiet der teilnehmenden Ärzte ratifiziert. Die Ärzte bestimmten die Anfangsdosis (empfohlene Dosierung 1 Tablette mit 2,5 mg Bendroflumethiazid und 5,0 mg Amilorid täglich, bei Bedarf konnte auf 2 Tabletten täglich erhöht werden) und die Erhaltungsdosis sowie die Dauer der Behandlung gemäß der Fachinformation [6] und unabhängig von der Studiendokumentation. Die gleichzeitige Anwendung von weiteren Antihypertensiva erfolgte nach Ermessen des Arztes. Vorgesehen waren 4 Erhebungszeitpunkte, deren zeitliche Festlegung in der Entscheidung des behandelnden Arztes lag und sich nach der ärztlichen Routine richtete. Die demographischen Daten und die Anamnese wurden bei der ersten Visite (U1 am Tag 0) erhoben. Vorhandene Laborparameter, die im Rahmen der üblichen Praxis bestimmt wurden, sowie die Begleitmedikation, der Blutdruck, die Herzfrequenz und die verord-

Abnahme: 22,8/11,0 mmHg; $p < 0,001$) und die Herzfrequenz von 75,3 auf 72,2 Schläge/min (mittlere Abnahme: $-2,5$ Schläge/min; $p < 0,001$). Die limitiert vorhandenen Laborwerte zeigten keine wesentliche Veränderung im Behandlungszeitraum.

Das Serum-Kalium war bei U4 nur geringfügig vermindert ($-0,19$ mmol/l; $n = 22$). Bei

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus deutete sich eine Tendenz zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels mit einer mittleren Reduktion der Nüchtern-Glukose um $-1,29$ mmol/l ($n = 11$) und des HbA_{1c} um $-1,95$ % ($n = 15$) an.

Die Verträglichkeit wurde von den Ärzten mit 96,5 % und den Patienten mit 96,1 % überwiegend als gut oder sehr gut beurteilt.

Lediglich 6 Patienten (2,9 %) berichteten 10 unerwünschte nicht schwerwiegende Ereignisse.

Schlussfolgerungen: *Die Fixkombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid ist eine zuverlässig wirksame, gut verträgliche Option zur Erreichung des Blutdruckzielwertes bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie unter Minimierung von Diuretika-assoziierten Elektrolytstörungen und ihren Folgen, weshalb sie auch für die Therapie der arteriellen Hypertonie bei kardiometabolischen Patienten geeignet ist. Die Fixkombination ist sowohl als Add-on zur verordneten als auch in Monotherapie wirksam. Im Praxisalltag erreichte die Behandlung eine sehr hohe Akzeptanz hinsichtlich der beobachteten Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einem sehr niedrigen Anteil unerwünschter Ereignisse.*

Schlüsselwörter: *arterielle Hypertonie, Bendroflumethiazid, Amilorid, Fixkombination, nicht*

* Tensoflux®, Hennig Arzneimittel, Flörsheim am Main

*interventionelle Studie (NIS),
Wirksamkeit, Verträglichkeit*

SUMMARY

Introduction: Arterial hypertension is the most common cardiovascular disease worldwide. Although hypertension is the most effectively treatable cardiovascular risk factor, 4 out of 5 patients worldwide are still not adequately treated.

This prospective, non-interventional study investigated the perceived effectiveness in reducing blood pressure and the tolerability of the thiazide diuretic bendroflumethiazide (2.5 mg) and the potassium-sparing diuretic amiloride (5.0 mg) in fixed combination in the treatment of arterial hypertension in everyday clinical practice.

Methods: The study enrolled 207 patients (66.0 ± 13.6 years; 53.1 % female; 78.2 % overweight/obese) with confirmed arterial hypertension, for whom the physician had decided in advance on a therapy with the fixed combination. Main outcome parameters, blood pressure and heart rate, were recorded at 4 visits (U1–U4) over a period of 6 months. Laboratory parameters were determined as descriptive secondary variables at the physicians' discretion. Treatment success and tolerability were assessed at the final examination by physicians and patients.

Results: At baseline, the mean duration of illness was 9.5 years; 84.1 % of patients received antihypertensive medication, which was partially discontinued in 24.2 %. Over the course of 6-months therapy, the mean blood

nete Therapie einschließlich der Fixkombination wurden ebenfalls bei Visite U1 (Baseline) erfasst. Bei den nachfolgenden optionalen Kontrolluntersuchungen U2 und U3 (nach ca. 1 Monat und nach 3 Monaten) sowie bei der Abschlussuntersuchung U4 (nach ca. 6 Monaten oder bei Beendigung der Therapie) wurden neben Blutdruck und Herzfrequenz ggf. auch die vorliegenden Laborparameter sowie jegliche Änderungen der Dosierung, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen dokumentiert. Zur Dokumentation von Blutdruck und Herzfrequenz im Verlauf der Therapie trugen die Patienten die von ihnen zuhause gemessenen Werte in einen den Studienteilnehmern ausgehändigten Kontrollpass ein.

Prüfvariablen und Auswertung

Zur Analyse der Evidenz für die blutdrucksenkende Wirkung der Prüfmedikation wurden bei jeder Visite der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz im Sitzen und Liegen gemessen. Primäres Zielkriterium waren die Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten U1 und U4. Die geplante Analyse des von den Patienten ausgefüllten Blutdruckkontrollpasses konnte jedoch wegen unzureichender Datenlage nicht durchgeführt werden.

Im Rahmen der sekundären Wirksamkeitsanalyse wurden folgende Laborparameter erfasst: Serum-Kalium, Serum-Natrium, Lipide (Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride), Nüchtern-Glukose, HbA_{1c}, Serum-Harnsäure, Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gam-

ma-Glutamyltransferase (GGT) sowie Albumin im Urin.

Bei der Abschlussuntersuchung wurde die wahrgenommene Wirksamkeit (sog. perceived effectiveness) des Kombinationspräparates mittels einer verbalen 5-Punkte-Skala (sehr gut, gut, gering, unwirksam, verschlechtert) vom Arzt beurteilt. Außerdem bewerteten Arzt und Patient die Verträglichkeit der Medikation anhand einer verbalen 4-Punkte-Skala (sehr gut, gut, mäßig, schlecht). Die Sicherheitsbewertung umfasste die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse (UEs), einschließlich ihrer Klassifizierung in Bezug auf Schweregrad, Ausmaß und möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW). Zur Kodierung der unerwünschten Ereignisse wurde das Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der aktuellen Version verwendet.

Da es sich hier um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie handelt, waren die Analysen deskriptiver Natur. Nach doppelter Dateneingabe wurde die statistische Auswertung mit dem Programm SAS (Statistisches Analyse-System, SAS Institute Inc.) durchgeführt. Für numerische Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, 25%- und 75%-Quantil sowie Maximum und zusätzlich 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) berechnet. Kategoriale Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Für Variablen, die im Verlauf der Studie bei verschiedenen Visiten dokumentiert wurden (primäre und sekundäre Wirksamkeitsvariablen), erfolgte zusätzlich zu der visiten-

	Anzahl der Patienten (%)			
	Aufnahme U1 Baseline	Kontrolle U2 nach 1 Monat	Kontrolle U3 nach 3 Monaten	Abschluss U4 nach 6 Monaten
Teilgenommen	207 (100,0)	194 (93,7)	185 (89,4)	176 (85,0)
Nicht teilgenommen	0 (0,0)	13 (6,3)	22 (10,6)	31 (15,0)

Tabelle 1: Anzahl der Patienten pro Visite.

weisen Auswertung eine Analyse gemäß der LOCF (Last Observation Carried Forward)-Methode. Dabei wurde bei nicht verfügbaren Werten der letzte gültige Wert fortgeschrieben. Zusätzlich zu den o.g. Berechnungen wurden die p-Werte für die Veränderung zwischen U1 und U4 der primären Wirksamkeitsvariablen berechnet.

Ergebnisse

Patienten-Charakteristika

Insgesamt nahmen 207 Patienten mit gesicherter arterieller Hypertonie (Blutdruckgrenzwert $>140/90$ mmHg) an der Studie teil. Alle Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Bei allen Untersuchungspunkten nahmen rund 90 % der Patienten täglich 1 Tablette der Fixkombination ein. Die Einnahme erfolgte meistens am Morgen.

An den Kontrolluntersuchungen nahmen nach 1 Monat 93,7 % und nach 3 Monaten 89,4 % der Patienten teil, 85 % (176 Patienten) durchliefen die Studie komplett bis zur Abschlussuntersuchung nach 6 Monaten (Tab. 1).

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 66 Jahre. 53,1 % waren weiblich, 89,0 % kaukasisch und 78,2 % Nichtraucher. Basierend auf der BMI-Kategorisierung der WHO waren 38,3 % der Patienten übergewichtig und 39,9 % adipös (Adipositas Grad I bis III). Etwa

60,6 % der Patienten zeigten eine familiäre Disposition bezüglich Hypertonie (Tab. 2).

Bei Studienbeginn (U1) lag die angegebene Dauer der Erkrankung seit Erstdiagnose im Mittel $9,5 \pm 7,9$ Jahre ($n=192$) zurück; 84,1 % der Patienten wurden bereits behandelt. Die 3 häufigsten Antihypertensiva in den Vormedikationen waren Candesartan, Ramipril und Amlodipin. Bei 50 Patienten (24,2%) wurde mindestens eine antihypertensive Vormedikation vor/bei Studienbeginn abgesetzt. Zur U1 hatten 174 Patienten (84,1 %) eine oder mehrere Begleiterkrankungen; die häufigsten waren Typ-2-Diabetes mellitus (22,2 %), Hyperlipidämie (16,4 %), Adipositas (10,1 %) und Hypothyreose (7,7 %). Entsprechend den Begleiterkrankungen waren die häufigsten nicht antihypertensiven Begleitmedikationen Levothyroxin-Natrium (13,0 %) und Metformin (12,1 %) (Tab. 2).

Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz unter der Medikation

Bei Aufnahme in die Studie betrug der mittlere systolische Blutdruck in der Gesamtpopulation ($n=207$) **im Sitzen** $155,9 \pm 15,2$ mmHg und der mittlere diastolische Blutdruck $90,0 \pm 10,3$ mmHg. Der Blutdruck im Sitzen verringerte sich bis zur Abschlussuntersuchung nach 6 Monaten (U4,

pressure (systolic/diastolic) decreased from 155.9/90.0 mmHg to 132.9/79.3 mmHg (mean decrease $-22.8/-11.0$ mmHg; $p < 0.001$) and heart rate from 75.3 to 72.2 beats/min (mean decrease -2.5 beats/min; $p < 0.001$). The limited laboratory values showed no significant change during the treatment period, serum potassium was only slightly reduced at U4 (-0.19 mmol/L; $n = 22$). Patients with type 2 diabetes mellitus showed a tendency towards improvement in glucose metabolism with a mean reduction in fasting glucose by -1.29 mmol/L ($n = 11$) and HbA_{1c} by -1.95 % ($n = 15$).

The tolerability was rated as mostly good or very good by the physicians (96.5 %) and the patients (96.1 %). Only 6 patients (2.9 %) reported a total of 10 adverse events, all non-serious.

Conclusion: *The fixed combination of bendroflumethiazide and amiloride is a perceived effective, well-tolerated option for achieving the blood pressure target value in the treatment of arterial hypertension while minimizing diuretics-induced electrolyte disturbances. The fixed combination is effective both as an add-on and as monotherapy, also in the therapy of arterial hypertension of cardiometabolic patients. In everyday practice, the treatment achieved a very high acceptance in terms of efficacy and tolerability, with a very low incidence of adverse events.*

Keywords: *arterial hypertension, fixed combination, bendroflumethiazide, amiloride, non-interventional study, efficacy, tolerability*

Merkmal	Anzahl	Baseline (U1)
Alter (Jahre), Mittelwert \pm SD	207	66,0 \pm 13,6
<i>Altersgruppe, n (%)</i>		
\leq 65 Jahre		107 (51,7)
$>$ 65 Jahre		100 (48,3)
Geschlecht, n (%)	207	
Männlich		96 (46,4)
Weiblich		110 (53,1)
Divers		1 (0,5)
Körpergröße (cm), Mittelwert \pm SD	201	169,7 \pm 9,0
Gewicht (kg), Mittelwert \pm SD	202	86,3 \pm 20,8
Body Mass Index (kg/m ²), Mittelwert \pm SD	201	29,8 \pm 6,1
<i>BMI in Kategorien gemäß WHO, n (%)</i>		
Übergewicht		77 (38,3)
Adipositas Grad I		46 (22,9)
Adipositas Grad II		20 (10,0)
Adipositas Grad III		14 (7,0)
Mit familiärer Disposition bzgl. Hypertonie, n (%)		117 (60,6)
Dauer der Hypertonie seit Diagnose (Jahre), Mittelwert \pm SD	192	9,5 \pm 7,9
		Bei U1 / nach U1 abgesetzt
Vorbehandlung der Hypertonie, n (%)*	207	174 (84,1) / 50 (24,2)
Candesartan		44 (21,3) / 1 (0,5)
Ramipril		42 (20,3) / 4 (1,9)
Amlodipin		39 (18,8) / 5 (2,4)
Bisoprolol		35 (16,9) / 2 (1,0)
Metoprolol		27 (13,0) / 3 (1,4)
Valsartan		12 (5,8) / 7 (3,4)
Torasemid		11 (5,3) / 9 (4,3)
Lercanidipin		10 (4,8) / 0
Candesartan + Hydrochlorothiazid		6 (2,9) / 2 (1,0)
Hydrochlorothiazid		5 (2,4) / 4 (1,9)
Enalapril		5 (2,4) / 3 (1,4)
Lisinopril		5 (2,4) / 4 (1,9)
Olmesartan + Amlodipin		5 (2,4) / 1 (0,5)
Begleiterkrankung, n (%)**	207	174 (84,1)
Diabetes mellitus Typ 2		46 (22,2)
Hyperlipidämie		34 (16,4)
Adipositas		21 (10,1)
Hypothyreose		16 (7,7)
Koronarerkrankung		15 (7,2)
Störung des Purin-, Pyrimidin- oder Nukleotidstoffwechsels		13 (6,3)
* Nur antihypertensive Medikamente, die von $>2\%$ der Patienten genommen wurden.		
** Nur Begleiterkrankungen, die bei $>5\%$ der Patienten vorlagen; Mehrfachnennungen möglich.		

Tabelle 2: Demographische und ausgewählte weitere Merkmale der Patienten bei Aufnahme in die Studie (Baseline).

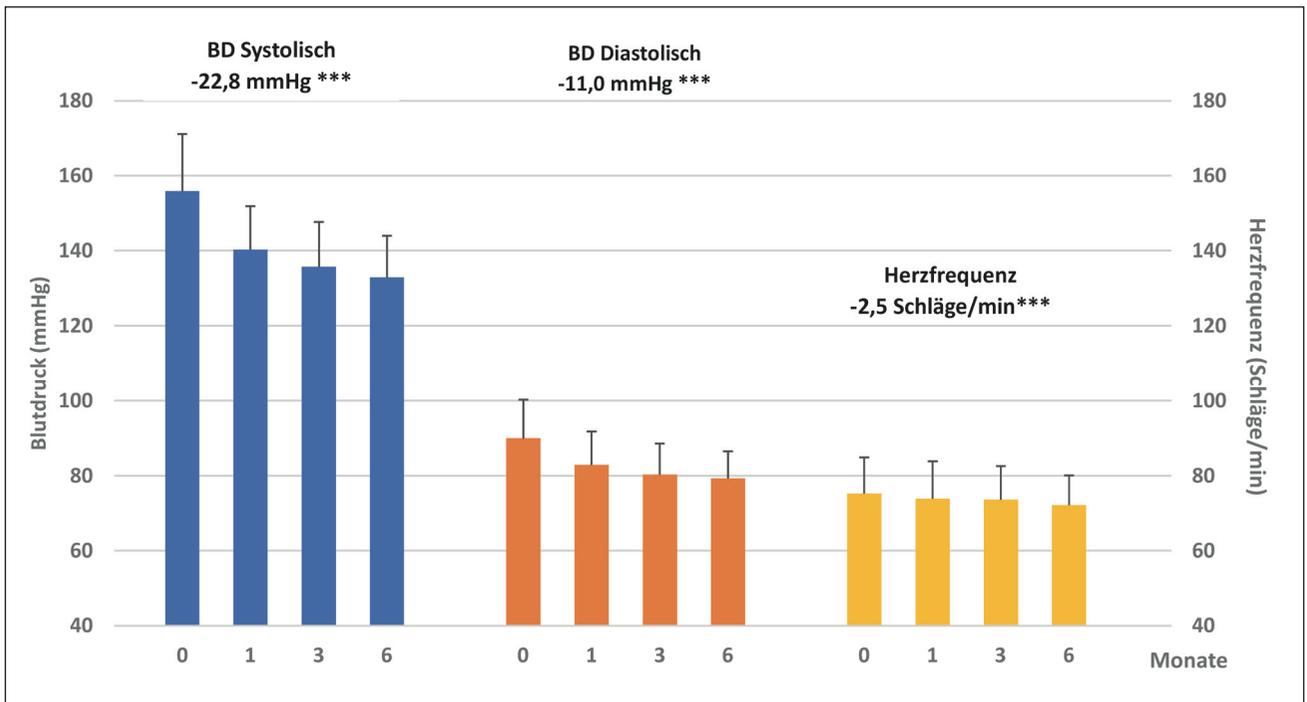


Abbildung 1: Blutdruck (BD) und Herzfrequenz im Sitzen bei Aufnahme in die Studie (U1, n = 207), nach 1 Monat (U2, n = 194), nach 3 Monaten (U3, n = 185) und nach 6 Monaten Therapie (U4, n = 176). *** $p < 0,001$ für den Vergleich der Werte bei U4 und U1.

n = 176) auf $132,9 \pm 11,1$ mmHg bzw. $79,3 \pm 7,2$ mmHg. Dies entspricht einer signifikanten mittleren Abnahme um systolisch $-22,8 \pm 17,4$ mmHg und diastolisch um $11,0 \pm 10,4$ mmHg (Abb. 1; $p < 0,001$). Die Analyse aller Teilnehmer unter Fortschreibung des letzten gültigen Messwerts auf den Messzeitpunkt U4 (LOCF-Methode) bestätigte die vorher beschriebenen Ergebnisse (Abb. 2). Auch die Herzfrequenz im Sitzen nahm im Verlauf der Therapie signifikant von $75,3 \pm 9,6$ Schläge/min auf $72,2 \pm 7,9$ Schläge/min ab (Abb. 1; $p < 0,001$), was einer Reduktion von $-2,1 \pm 9,2$ Schläge/min entsprach (LOCF-U1, Abb. 3). Blutdruck und Herzfrequenz **im Liegen** wurden von den Ärzten nur bei etwa 60 % der Patienten (n = 129) gemessen. Die Messungen im Liegen ergaben ähnliche Werte wie im Sitzen. Alle 3 Hauptparameter nahmen im Verlauf der Behandlung (LOCF-

U1) signifikant ($p < 0,001$) ab. Der Blutdruck ging systolisch um $-21,1 \pm 17,2$ mmHg, diastolisch um $-11,5 \pm 15,9$ mmHg und die Herzfrequenz um $1,9 \pm 13,0$ Schläge/min zurück. In den Subgruppenanalysen zeigten die Hauptparameter Blutdruck und Herzfrequenz keinen geschlechtsspezifischen Unterschied, jedoch fand sich eine etwas stärkere Reduktion bei den unter 65-Jährigen im Vergleich zu den über 65-Jährigen. Auch die Patienten ohne antihypertensive Vorbehandlung zeigten eine Tendenz zur stärkeren Reduktion des Blutdrucks und in geringem Ausmaß auch der Herzfrequenz, aber mit einer größeren Streubreite als die bereits vorbehandelten Hypertoniker. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Patienten mit und ohne Hyperlipidämie sowie mit oder ohne Typ-2-Diabetes mellitus gefunden (Abb. 2, Abb. 3).

Veränderungen von Kontrollparametern im Beobachtungszeitraum

Die Auswertung der Laborparameter in der Gesamtpopulation ist aufgrund der geringen Anzahl der vorliegenden Daten limitiert, zeigte aber für keinen der Parameter eine wesentliche Veränderung im Verlauf der Behandlung mit der Fixkombination (Abb. 4). Der mittlere Serum-Kaliumwert war geringfügig mit einem sehr engen 95%-Konfidenzintervall sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den Patienten mit Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie vermindert. Das Serum-Natrium war ebenfalls im Verlauf der Behandlung im Mittel ohne wesentliche Veränderung, obwohl hier eine größere Streuung der Werte um die Null-Veränderung zu verzeichnen ist. Die Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus lässt eine Tendenz zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels

Variable	Wert bei Aufnahme (U1)		Veränderung bei U4 zu U1 (LOCF-U1)*	
Merkmal Subgruppe	N	Mittelwert (95% KI) (mmHg)	Mittelwert (95% KI) (mmHg)	
Systolischer Blutdruck	207	155,9 (153,9; 158,9)		-21,8 (-24,2; -19,4)***
<i>Alter</i>				
≤65 Jahre	107	156,2 (153,5; 158,9)		-23,4 (-26,7; -20,1)
>65 Jahre	100	155,7 (152,5; 159,0)		-20,0 (-23,6; -16,4)
<i>Geschlecht</i>				
Männlich	96	156,9 (154,1; 159,8)		-21,0 (-24,3; -17,6)
Weiblich	110	155,0 (152,0; 158,1)		-22,4 (-25,9; -18,9)
Divers	1	160		-28
<i>Vorbehandlung</i>				
Ja	174	155,9 (153,6; 158,2)		-21,4 (-24,1; -18,7)
Nein	33	156,4 (151,4; 161,5)		-23,8 (-29,2; -18,3)
<i>Diabetes Typ-2 bei U1</i>				
Ja	46	155,8 (151,1; 160,6)		-22,6 (-27,4; -17,7)
Nein	161	156,0 (153,6; 158,3)		-21,5 (-24,3; -18,7)
<i>Hyperlipidämie bei U1</i>				
Ja	34	159,3 (154,0; 164,6)		-25,9 (-32,2; -19,4)
Nein	173	155,3 (153,0; 157,6)		-20,9 (-23,5; -18,4)
Diastolischer Blutdruck	207	90,0 (88,6; 91,4)		-10,3 (-11,8; -8,8)***
<i>Alter</i>				
≤65 Jahre	107	92,4 (90,5; 94,3)		-12,2 (-14,3; -10,0)
>65 Jahre	100	87,5 (85,5; 89,5)		-8,3 (-10,3; -6,3)
<i>Geschlecht</i>				
Männlich	96	89,7 (87,4; 91,9)		-10,1 (-12,3; -7,8)
Weiblich	110	90,4 (88,6; 92,2)		-10,6 (-12,6; -8,6)
Divers	1	78		-6
<i>Vorbehandlung</i>				
Ja	174	89,5 (87,9; 91,0)		-9,7 (-11,3; -8,0)
Nein	33	92,9 (89,6; 96,2)		-13,7 (-17,3; -10,1)
<i>Diabetes Typ-2 bei U1</i>				
Ja	46	90,7 (87,4; 94,0)		-10,1 (-12,8; -7,4)
Nein	161	89,8 (88,3; 91,4)		-10,4 (-12,1; 8,6)
<i>Hyperlipidämie bei U1</i>				
Ja	34	91,2 (88,0; 94,5)		-12,7 (-17,2; -8,2)
Nein	173	89,8 (88,2; 91,4)		-9,8 (-11,4; -8,3)

Abbildung 2: Systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen.

* Wert bei U4 ermittelt nach der LOCF (Last Observation Carried Forward)-Methode.

*** $p < 0,001$ für den Vergleich U4 vs. U1.

mit einer mittleren Senkung um 1,29 mmol/l für Nüchtern-Glukose und -1,95 % für HbA_{1c} im Verlauf der Behandlung erkennen. Die Li-

pidwerte blieben bei allen Patienten, einschließlich derjenigen mit Hyperlipidämie (Abb. 4) und Diabetes mellitus (nicht dargestellt),

während der Behandlung mit der Fixkombination nahezu unverändert und verteilten sich in einem engen Konfidenzintervall um den

Variable	Wert bei Aufnahme (U1)		Veränderung bei U4 zu U1 (LOCF-U1)*	
Merkmal Subgruppe	N	Mittelwert (95% KI) (Schläge/min)	Mittelwert (95% KI) (Schläge/min)	
Herzfrequenz	207	75,3 (74,0; 76,6)	-2,1 (-3,3; -0,8)**	
<i>Alter</i>				
≤65 Jahre	107	76,1 (74,1; 78,0)	-2,8 (-4,9; -0,8)	
>65 Jahre	100	74,5 (72,7; 76,3)	-1,3 (-2,7; -0,2)	
<i>Geschlecht</i>				
Männlich	96	75,3 (73,3; 77,3)	-2,2 (-3,9; -0,5)	
Weiblich	110	75,3 (73,6; 77,1)	-2,0 (-3,8; -0,1)	
Divers	1	74		
<i>Vorbehandlung</i>				
Ja	174	75,0 (73,5; 76,4)	-1,9 (-3,3; -0,5)	
Nein	33	77,2 (74,1; 80,2)	-2,9 (-5,6; -0,3)	
<i>Diabetes Typ-2 bei U1</i>				
Ja	46	76,3 (73,6; 79,0)	-2,8 (-5,2; -0,4)	
Nein	161	75,1 (73,5; 76,6)	-1,9 (-3,3; -0,4)	
<i>Hyperlipidämie bei U1</i>				
Ja	34	75,3 (71,9; 78,8)	-2,7 (-4,8; -0,7)	
Nein	173	75,3 (73,9; 76,8)	-2,0 (-3,4; -0,5)	

Abbildung 3: Herzfrequenz im Sitzen.

* Wert bei U4 ermittelt nach der LOCF (Last Observation Carried Forward)-Methode.

** $p < 0,01$ für die Veränderung (LOCF-U1).

Nullpunkt. Ein ähnliches Bild ergab sich auch für die Harnsäure-Werte und die Leberenzyme im Gesamtkollektiv.

Beurteilung der beobachteten Blutdruckveränderungen und der Verträglichkeit

Bei der Abschlussuntersuchung wurde die wahrgenommene blutdrucksenkende Wirksamkeit der Fixkombination durch den behandelnden Arzt beurteilt. Sie wurde dabei für 97,1 % der Patienten ($n = 200$) mit „sehr gut“ oder „gut“ bewertet. Nur bei 2 Patienten (1,0 %) wurde die Fixkombination als „unwirksam“ bewertet; die Kategorie „verschlechtert“ fand sich bei keinem Patienten (Tab. 3).

Kategorie	Anzahl	%
Sehr gut	134	65,0
Gut	66	32,0
Gering	4	1,9
Unwirksam	2	1,0
Verschlechtert	0	0,0
Fehlend	1	
Gesamt	206	100,0

Tabelle 3: Beurteilung der Wirksamkeit durch den Prüfarzt.

Die Verträglichkeit der Medikation wurde zum Studienabschluss sowohl durch den Arzt als auch durch den Patienten beurteilt (Abb. 5). In ca. 96 % der Fälle lautete die Bewertung „sehr gut“ oder „gut“ (Arzt: $n = 193$; Patient: $n = 198$). Eine mäßige Verträglichkeit wurde nur in 6 bzw. 4 Fällen durch den Patienten bzw. Arzt, eine schlechte

Verträglichkeit in 2 bzw. 3 Fällen angegeben.

Arzneimittelsicherheit

Im Rahmen der nicht interventionellen Studie kam es bei 6 Patienten (2,9 %) zu insgesamt 10 nicht schwerwiegenden, unerwünschten

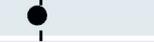
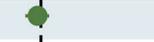
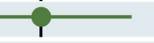
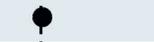
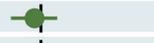
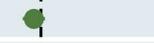
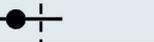
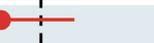
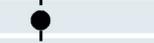
Laborparameter (mmol/L)	Wert bei Aufnahme (U1)		Veränderung bei U4 zu Baseline (LOCF-U1)		
	Mittelwert (95% KI)	N	Mittelwert (95%KI)	N	
Serum-Kalium	4,45 (4,20; 4,71)	32		-0,19 (-0,50; 0,12)	22
<i>Diabetes mellitus</i>	4,16 (3,81; 4,51)	11		-0,31 (-1,03; 0,41)	6
<i>Hyperlipidämie</i>	4,51 (3,74; 5,29)	7		-0,18 (-0,76; 0,39)	6
Serum-Natrium	139,7 (138,5; 140,8)	29		-0,3 (-1,9; 1,3)	17
<i>Diabetes mellitus</i>	139,4 (136,6; 142,3)	9		1,0 (-1,9; 3,9)	4
<i>Hyperlipidämie</i>	139,3 (136,3; 142,4)	6		0,0 (-4,4; 4,4)	5
Gesamtcholesterin	5,11 (4,69; 5,52)	39		0,02 (-0,42; 0,47)	20
HDL Cholesterin	1,31 (1,15; 1,46)	34		0,06 (-0,05; 0,18)	15
<i>Hyperlipidämie</i>	1,55 (0,88; 2,21)	7		0,10; -0,25; 0,45)	5
LDL Cholesterin	3,12 (2,76; 3,48)	43		-0,01 (-0,37; 0,34)	23
<i>Hyperlipidämie</i>	3,21 (1,85; 4,57)	8		-0,33 (-1,45; 0,78)	7
Triglyzeride	1,70 (2,76; 3,48)	39		0,03 (-0,24; 0,29)	22
<i>Hyperlipidämie</i>	1,52 (0,95; 2,09)	8		-0,35 (-0,88; 0,18)	7
Harnsäure	0,351 (0,313; 0,389)	34		-0,028 (-0,006; 0,063)	24
Nüchtern-Glukose	6,74 /6,01;7,47)	44		1,64 (.2,69; 5,97)	24
<i>Diabetes Typ-2</i>	7,95 (6,68; 9,22)	18		-1,29 (-2,85; 0,28)	11
HbA1C (%)	9,52 (5,01; 14,02)	40		-1,23 (-3,50; 1,03)	23
<i>Diabetes Typ-2</i>	12,43 /4,15; 20,70)	22		-1,95 /-5,51; 1,62)	15
Leberenzyme (µkat/L)					
ALT	0,560 (0,436; 0,683)	32		-0,026 (-0,159; 0,106)	22
AST	0,433 (0,389; 0,478)	26		-0,012 (-0,067; 0,042)	16
GGT	0,723 (0,349; 1,097)	40		-0,122 (-0,519; 0,275)	26

Abbildung 4: Laborparameter bei Aufnahme (U1) und ihre Veränderung zur letzten Untersuchung (U4), ermittelt nach der LOCF (Last Observation Carried Forward)-Methode.

Dargestellt sind die Werte im Gesamtkollektiv (schwarz) und in den Subgruppen mit den Diagnosen Typ-2-Diabetes mellitus (rot) und Hyperlipidämie (grün) bei U1.

ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase.

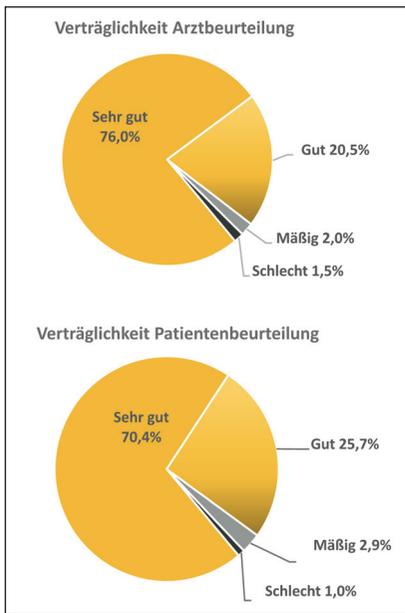


Abbildung 5: Beurteilung der Verträglichkeit der Medikation durch den Arzt und durch den Patienten am Studienende, bewertet anhand einer 4-Punkte-Skala (sehr gut, gut, mäßig, schlecht).

Ereignissen (UEs) (Tab. 4). Zwei davon (Diarrhö und Dehydratation) wurden als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) mit einem möglichen kausalen Zusam-

menhang mit der Prüfmedikation bewertet. Diese UAWs sind für die Fixkombination entsprechend in der Fachinformation gelistet und wurden daher als „erwartet“ bewertet. Aus den gemeldeten UEs ergibt sich folglich kein neues sicherheitsrelevantes Signal.

Diskussion

Die arterielle Hypertonie ist nach wie vor der bedeutendste kardiovaskuläre Risikofaktor für Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Tod. Die effektive Kontrolle des Blutdrucks ist daher weltweit von entscheidender Bedeutung, um einerseits das Risiko dieser schwerwiegenden Gesundheitsprobleme für die Betroffenen und andererseits die dadurch entstehenden hohen Gesundheitskosten zu reduzieren. Die häufigste Medikamentengruppe in der Therapie der arteriellen

Hypertonie sind die Diuretika und hier besonders die Thiazide und Thiazid-Analoga. Zwei große Studien – SHEP [7] und ALLHAT [8] – untersuchten die Wirkung von Chlortalidon, die ASCOT-BPLA-Studie [9] untersuchte die Wirkung von Bendroflumethiazid in Kombination mit Atenolol auf den Blutdruck. Es liegen insgesamt nur wenige Untersuchungen zur Wirksamkeit von Bendroflumethiazid als Monosubstanz sowohl zur Blutdrucksenkung als auch zu den metabolischen Wirkungen vor [10, 11, 12]. Harper et al. [12] verglichen den Einfluss von Bendroflumethiazid 1,25 mg und 5,0 mg in einer Studie über 12 Wochen auf den Blutdruck und die Auswirkungen der Therapie auf Kalium, Natrium, Harnsäure, Kreatinin, Nüchtern-Glukose, HbA_{1c} und Blutfette. Die Autoren konnten zeigen, dass Bendroflumethiazid 1,25 mg genauso wirksam hinsichtlich der Blutdrucksenkung ist wie 5,0 mg, aber im

Unerwünschtes Ereignis (UE)		N	Anzahl der davon betroffenen Patienten
Gesamt		10	6 (2,9%)**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UEs)		0	0 (0,0%)
Als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) klassifiziert*		2	2 (1,0%)
Einzelne UEs nach MedDRA-Terminologie			
Bevorzugter Begriff (PT)	Systemorganklasse (SOC)		
Vertigo	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1	1 (0,48%)
Dehydratation*	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1	1 (0,48%)
Infektion	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1	1 (0,48%)
Periphere Ödeme	Allgemeinerkrankungen	2	1 (0,48%)
Schmerzen in den Extremitäten	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1	1 (0,48%)
Diarrhö*	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2	1 (0,48%)
Niedriger Blutdruck	Untersuchungen	1	1 (0,48%)
Ekzem	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1	1 (0,48%)
* Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Diarrhö, Dehydratation			
** Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE			
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities			

Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse in der Sicherheitsanalyse (n = 207).

Gegensatz zur höheren Dosis keinen Einfluss auf die hepatische Insulinwirkung hat. Von den Laborparametern hingegen war der Kaliumverlust unter 5,0 mg Bendroflumethiazid signifikant höher als unter 1,25 mg. Die blutdrucksenkende und metabolische Wirkung der Fixkombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid wurde in klinischen Studien bisher nicht eingehend untersucht. Trotz individualisierter Therapie ist der Blutdruck nicht immer optimal im Zielbereich einstellbar. Gründe dafür sind vielfältig, u.a. eine nicht adhärenzte Medikationeneinnahme, eine unzureichende, nicht angepasste Medikation, vorher nicht bekannte Medikamentenunverträglichkeiten oder -nebenwirkungen und eine obstruktive Schlafapnoe. Darüber hinaus können Lebensstilfaktoren wie eine nicht ausgewogene oder kochsalzbetonte Ernährung, mangelnde körperliche Aktivität, erhöhter Alkoholkonsum und Rauchen dazu führen, dass der Blutdruck nicht ausreichend gesenkt wird. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigt sich, dass die Patienten mit bereits eingeleiteter antihypertensiver Therapie mit einem durchschnittlichen Wert von 156/90 mmHg zu Studienbeginn unzureichend eingestellt waren.

Beobachtete antihypertensive Wirkung der Fixkombination

Die Fixkombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid wird meist zusätzlich zur bestehenden antihypertensiven Therapie angewendet, kann aber auch als Monotherapie in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, bei denen eine arterielle Hyperto-

nie ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegt, die Therapie mit einem anderen Diuretikum nicht zufriedenstellend ist bzw. Nebenwirkungen wie eine Hypokaliämie oder Muskelkrämpfe, Palpitationen etc. hervorruft. In unserer Untersuchung konnte durch die Zugabe der Fixkombination bei vorbehandelten Patienten eine durchschnittliche Blutdrucksenkung auf 132,9/79,3 mmHg zu Studienende erreicht werden.

In einer 1981 durchgeführten multizentrischen Studie [13] mit Amilorid, Hydrochlorothiazid (HCT) sowie der Kombination aus beiden (Amilorid 5–10 mg plus HCT 50–100 mg) bei 179 Patienten mit leichter bis mittelschwerer arterieller Hypertonie im Alter von 21–69 Jahren über einen Zeitraum von 12 Wochen kam es unter der Kombination zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks um 23/11 mmHg. Vergleichbare Ergebnisse zeigte auch die PATHWAY-3-Studie [14], die darüber hinaus den Einfluss des HCT auf den Glukosestoffwechsel untersuchte. In einer Langzeitstudie [15] mit HCT in Monotherapie wurden neben der Blutdrucksenkung auch metabolische Folgen wie die Hypokaliämie und Hyperurikämie gefunden. Diese metabolischen Veränderungen konnten durch die Zugabe von Amilorid ausgeglichen werden.

In der vorliegenden NIS unter Anwendung der seit 1984 auf dem deutschen Markt erhältlichen Fixkombination eines Thiazids (Bendroflumethiazid 2,5 mg) und eines kaliumsparenden Aldosteron-unabhängigen Diuretikums (Amilorid 5 mg) wurde eine fast identische Blutdrucksenkung um 23/11 mmHg über die blutdrucksenkende Wirkung der bestehen-

den antihypertensiven Medikation hinaus beobachtet. Der Unterschied zu den vorherigen Studien liegt jedoch in der geringeren Dosierung von Bendroflumethiazid in der Fixkombination und damit in der deutlich geringeren Wirkstoffbelastung besonders durch das Thiazid (2,5 mg Bendroflumethiazid vs. HCT 50–100 mg) bei vergleichbarer Amilorid-Dosis (5,0 mg). Peterzan et al. [16] fanden darüber hinaus, dass Bendroflumethiazid etwa 20-mal potenter in der Blutdrucksenkung ist als HCT, was dafür spricht, dass bei einer geringeren Wirkstoffbelastung eine vergleichbare Wirkung erzielbar sein dürfte.

Der Wirkmechanismus des Bendroflumethiazids [10] basiert auf einer Inhibition des Natriumchlorid-Kanals im distalen Tubulussystem der Niere, sodass weder Natrium noch Chlorid rückresorbiert werden können. Somit verbleiben diese osmotisch wirksamen Ionen im Tubulus und führen dazu, dass auch Wasser, welches normalerweise den Ionen folgt, nicht rückresorbiert wird. Folglich wird es samt Natrium und Chlorid ausgeschieden, was mit einer vermehrten Ausscheidung des Körperwassers einhergeht. Die erhöhte Natriumkonzentration im Urin führt zu einer verstärkten Rückresorption von Natrium im spät-distalen Tubulus und im Sammelrohr durch den Aldosteron-abhängigen epithelialen Natriumtransporter (ENaC). Dies geschieht im Austausch mit Kalium, was mittelbar zu Kaliumverlusten durch die Thiazid-Diurese führt. Der Kombinationspartner Amilorid hemmt den ENaC, sodass weniger Natrium rückresorbiert und folglich auch weniger Kalium im Austausch gegen Natrium ausgeschieden wird [3].

Fixkombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid bei kardiometabolischen Patienten

Die Fixkombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid bietet auch eindeutige Vorteile in der Therapie der Patienten mit kardiometabolischen Risikofaktoren, die durch das metabolische Syndrom mit Übergewicht/Adipositas, einem erhöhten Taillenumfang, arterieller Hypertonie, Typ-2-Diabetes mellitus und Hyperlipidämie/Dyslipoproteinämie charakterisiert sind. Bei der Verwendung der Fixkombination sind eine erhöhte Körperwasserausscheidung und die damit einhergehende wirksame Senkung des Blutdrucks mit einer neutralen Kalium- und Magnesiumbilanz verbunden. Diese dual wirkende Kombination reduziert somit das bei der Thiazid-Monotherapie auftretende Risiko der Hyperurikämie sowie von Elektrolytstörungen wie der Hypokaliämie oder Hyponatriämie (vgl. Abb. 4).

Die aktuelle Hypertonie-Leitlinie der ESH [3] geht speziell auf dieses Therapieproblem bei Adipositas ein und weist darauf hin, dass bei dieser Patientengruppe Thiazide und Thiazid-Analoga ein Nebenwirkungsprofil haben, das weniger vorteilhaft ist als das der RAAS-Blocker. In Abhängigkeit von der Thiazid-Dosis kann sich die Insulinresistenz erhöhen und damit auch zur Auslösung bzw. einer Verschlechterung des Typ-2-Diabetes mellitus beitragen. Dieser Aspekt ist besonders bei Übergewichtigen/Adipösen zu beachten. Neben den Thiaziden und Thiazid-Analoga werden darüber hinaus für diese Patienten auch die Beta-Rezeptorenblocker mit ihren vergleichbaren ungünstigen me-

tabolischen Wirkungen besonders auf den Glukosestoffwechsel in der Therapie der arteriellen Hypertonie erwähnt. Es wird aber angemerkt, dass eine Kombination mit diesen Substanzen jedoch häufig zur optimalen Blutdruckkontrolle notwendig ist und deshalb empfohlen wird [3].

Die durch die Anwendung der Thiazide ausgelösten metabolischen Vorgänge sind noch nicht völlig aufgeklärt und bedürfen deshalb weiterer Untersuchungen [17]. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch ursächlich das vergesellschaftete metabolische Syndrom [18, 19] sowie die resultierende Hypokaliämie [20] und der damit verbundene niedrige Insulinspiegel [21]. Es kann davon ausgegangen werden, dass dem Kalium bei diesen metabolischen Effekten eine wichtige Rolle zukommt. Diese metabolisch ungünstigen Wirkungen können durch eine Kombination mit einem kaliumsparenden Diuretikum oder einem RAAS-Blocker reduziert werden. In unserer Untersuchung traten unter Anwendung der Fixkombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid keine Veränderungen des Serum-Kaliums, der Blutfette, der Leberenzyme sowie der Harnsäure auf. Bei Patienten mit Diabetes mellitus reduzierte sich die Nüchtern-Glukose und der HbA_{1c} innerhalb des 6-monatigen Beobachtungszeitraums (vgl. Abb. 4). Diese Beobachtung sollte jedoch in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit einem größeren Patientenkollektiv eingehend untersucht werden.

Sturzneigung

Ein weiteres Problem besonders bei älteren Patienten ist die Sturz-

neigung, die sowohl durch eine diuretische Therapie als auch andere Erkrankungen und damit verbundene Medikationen verursacht sein kann. Die hier untersuchte Fixkombination hat in der Regel ein geringes Risiko für eine orthostatische Hypotonie im Vergleich zu einigen anderen Blutdrucksenkern, da sie unter der empfohlenen Dosierung (Bendroflumethiazid 2,5 mg/Amilorid 5,0 mg) nicht zur Hypovolämie und Hypotonie führt. Dies kann auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. Unabhängig davon ist aber besonders bei älteren Patienten auf eine ausreichende tägliche Trinkmenge zu achten. In der vorliegenden Untersuchung wurden keine Stürze als unerwünschtes Ereignis berichtet.

Limitationen der Studie

Die NIS war fokussiert auf eine regelhaft beobachtbare Senkung des Blutdrucks und deren typisches Ausmaß unter der Fixkombination in der täglichen Praxis. Einschränkungen der Studie entsprechen solchen, die mit Beobachtungsstudien einhergehen, einschließlich des Fehlens einer Kontrollgruppe, fehlender Daten für einige Beurteilungen und des Potenzials einer ungenügenden Untersuchung von möglicherweise beeinflussenden Faktoren. Die Kernaussage bezüglich der Reduktion des Blutdrucks wird durch diesen Sachverhalt jedoch nicht geschmälert und zeugt von der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse und der Anwendbarkeit der Therapie im komplexen Setting der üblichen klinischen Praxis [5]. Eine differenzierte Untersuchung zu den metabolischen Auswirkungen war nicht Ziel dieser Untersuchung. Dennoch zeigten die Ergebnisse an einer kleinen Pati-

entenzahl mit kardiometabolischen Risikofaktoren, dass keine negativen Stoffwechselfolgen besonders bei Übergewichtigen/Adipösen, Diabetikern und Patienten mit Hyperlipidämie/Dyslipoproteinämie auftraten. Eine tiefere Analyse dieser metabolischen Beeinflussungen bleibt weiteren Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen in einem größeren Patientenkollektiv vorbehalten.

Schlussfolgerungen

Die Fixkombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid allein oder als Zusatztherapie ist eine regelhaft als wirksam wahrnehmbare Option zum Erreichen des Blutdruckzielwertes bei Behandlung der arteriellen Hypertonie, auch für kardiometabolische Patienten. Sie bietet Vorteile in Bezug auf die Blutdrucksenkung bei Minimierung der Elektrolytstörungen, die üblicherweise bei der Behandlung mit verschiedenen Diuretika auftreten. Das untersuchte Medikament erreichte eine sehr hohe Akzeptanz bei den behandelnden Ärzten hinsichtlich Verträglichkeit und Wirksamkeit und wurde auch von den Patienten als sehr gut/gut verträglich bewertet. Es ist für die Therapieakzeptanz darüber hinaus entscheidend, die individuellen Bedürfnisse und Risiken des Patienten zu berücksichtigen, um so eine optimale Blutdruckkontrolle besonders bei kardiometabolischen Patienten zu erreichen. Unerwünschte Ereignisse waren selten, keines schwerwiegend. Es wurde kein neues sicherheitsrelevantes Signal detektiert.

Interessenkonflikt

E.P. und G.S.-P. haben keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die Erstellung dieses Artikels. P.E., M.L., I.B.-S. sind Mitarbeiter von Hennig Arzneimittel. Die teilnehmenden Ärzte wurden im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben und des ärztlichen Standesrechtes für die Dokumentation der Patientendaten auf den Fallberichtsformularen entschädigt.

Danksagung

Das Autorenteam möchte sich an dieser Stelle für die sorgfältige und zuverlässige Mitarbeit der beteiligten Praxen und Patienten bedanken. □

Literatur

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- World Health Organisation (WHO). Global report on hypertension: the race against a silent killer. www.who.int/publications/i/item/9789240081062; Stand: 19.09.2023. ISBN 978-92-4-008106-2 (electronic version); ISBN 978-92-4-008105-5 (print version)
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874-2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
- Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D et al. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:262-268. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0262
- Fletcher GS. *Clinical epidemiology: the essentials*. Sixth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021
- Fachinformation Tensoflux®, aktueller Stand
- Hulley SB, Furberg CD, Gurland B et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1985;56:913-920. DOI: 10.1016/0002-9149(85)90404-7
- 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. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regime of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
- Ferguson LD, McKay G, Fisher M. Bendroflumethiazide. *Practical Diabetes* 2013;30:340-341a
- Wiggam MI, Bell PM, Sheridan B et al. Low dose bendrofluazide (1.25 mg) effectively lowers blood pressure over 24 h: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am J Hypertens* 1999;12:528-531. DOI: 10.1016/s0895-7061(98)00268-4
- Harper R, Ennis CN, Sheridan B et al. Effects of low dose versus conventional dose thiazide diuretic on insulin action in essential hypertension. *Br Med J* 1994;309:226-230. DOI: 10.1136/bmj.309.6949.226
- Multicenter Diuretic Cooperative Study Group. Multiclinic comparison of amiloride, hydrochlorothiazide, and hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension. *Arch Intern Med* 1981;

- 141:482-486. DOI: 10.1001/archinte.1981.00340040078021
- 14 Brown MJ, Williams B, Morant SV et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomized phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:136-147. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0
- 15 Thomas JP, Thomson WH. Comparison of thiazides and amiloride in treatment of moderate hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:2015-2018. DOI: 10.1136/bmj.286.6383.2015
- 16 Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N et al. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012;59:1104-1109. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637
- 17 Carter BL, Einhorn PT, Brands M et al. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the national heart, lung, and blood institute. *Hypertension* 2008;52:30-36. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114389
- 18 Bakris G, Molitch M, Hewkin A et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2592-2597. DOI: 0.2337/dc06-1373
- 19 Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;168:207-217. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.66
- 20 McKenney JM, Goodman RP, Wright JT Jr et al. The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium, and lipoproteins. *Pharmacotherapy* 1986;6:179-184. DOI: 10.1002/j.1875-9114.1986.tb03473.x
- 21 Rowe JW, Robin JD, Rosa RM et al. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980;29:498-502. DOI: 10.1016/0026-0495(80)90074-8

Für die Verfasser:

Marcus Lutz
Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG
Liebigstraße 1–2
65439 Flörsheim am Main
E-Mail: marcus.lutz@hennig-am.de