

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Hypertension News-Screen: Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group double-blind randomised phase-4 trial**

Rosenkranz A

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2016; 20*

*(1), 26-27*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie  
[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

Indexed in EMBASE/Scopus

# 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](#)

# Hypertension News-Screen

A. Rosenkranz

## ■ Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase-4 trial

Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; doi: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0. [Epub ahead of print]

### Abstract

**Background:** Potassium depletion by thiazide diuretics is associated with a rise in blood glucose. We assessed whether addition or substitution of a potassium-sparing diuretic, amiloride, to treatment with a thiazide can prevent glucose intolerance and improve blood pressure control.

**Methods:** We did a parallel-group, randomised, double-blind trial in 11 secondary and two primary care sites in the UK. Eligible patients were aged 18–80 years; had clinic systolic blood pressure of 140 mm Hg or higher and home systolic blood pressure of 130 mmHg or higher on permitted background drugs of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers, beta-blockers, calcium-channel blockers, or direct renin inhibitors (previously untreated patients were also eligible in specific circumstances); and had at least one component of the metabolic syndrome in addition to hypertension. Patients with known diabetes were excluded. Patients were randomly assigned (1:1:1) to 24 weeks of daily oral treatment with starting doses of 10 mg amiloride, 25 mg hydrochlorothiazide, or 5 mg amiloride plus 12,5 mg hydrochlorothiazide; all doses were doubled after 12 weeks. Random assignment was done via a central computer system. Both participants and investigators were masked to assignment. Our hierarchical primary endpoints, assessed on a modified intention-to-treat basis at 12 and 24 weeks, were the differences from baseline in blood glucose measured 2 h after a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), compared first between the hydrochlorothiazide and amiloride groups, and then between the hydrochlorothiazide and combination groups. A key secondary endpoint was change in home systolic blood pressure at 12 and 24 weeks. This trial is registered with [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov), number NCT00797862, and the MHRA, Eudract number 2009-010068-41, and is now complete.

**Findings:** Between Nov 18, 2009, and Dec 15, 2014, 145 patients were randomly assigned to amiloride, 146 to hydrochlorothiazide, and 150 to the combination group. 132 participants in the amiloride group, 134 in the hydrochlorothiazide group, and 133 in the combination group were included in the modified intention-to-treat analysis. 2 h glucose concentrations after OGTT, averaged at 12 and 24 weeks, were significantly lower in the amiloride group than in the hydrochlorothiazide group (mean difference  $-0,55$  mmol/L [95 % CI  $-0,96$  to  $-0,14$ ];  $p = 0,0093$ ) and in the

combination group than in the hydrochlorothiazide group ( $-0,42$  mmol/L [ $-0,84$  to  $-0,004$ ];  $p = 0,048$ ). The mean reduction in home systolic blood pressure during 24 weeks did not differ significantly between the amiloride and hydrochlorothiazide groups, but the fall in blood pressure in the combination group was significantly greater than that in the hydrochlorothiazide group ( $p = 0,0068$ ). Hyperkalaemia was reported in seven (4,8 %) patients in the amiloride group and three (2,3 %) patients in the combination group; the highest recorded potassium concentration was 5,8 mmol/L in a patient in the amiloride group. 13 serious adverse events occurred but the frequency did not differ significantly between groups.

**Interpretation:** The combination of amiloride with hydrochlorothiazide, at doses equipotent on blood pressure, prevents glucose intolerance and improves control of blood pressure compared with monotherapy with either drug. These findings, together with previous data about morbidity and mortality for the combination, support first-line use of amiloride plus hydrochlorothiazide in hypertensive patients who need treatment with a diuretic.

### Kommentar zur PATHWAY-3-Studie

Kaliumdepletion durch Thiaziddiuretika ist mit einem Anstieg des Blutzuckers assoziiert [1]. In der PATHWAY-3-Studie wurde die antihypertensive Therapie in Kombination mit Hydrochlorothiazid (HCT) versus der Kombination mit einem kaliumsparenden Diuretikum (Amilorid) verglichen, um festzustellen, ob bei entsprechender Blutdruckkontrolle eine Glukoseintoleranz vermieden werden kann [2]. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten standen unter einem ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Kalziumantagonisten oder einem direkten Renin-Inhibitor. Als Einschlusskriterium musste zumindest eine Komponente des metabolischen Syndroms zusätzlich zur Hypertonie bestehen. Patienten mit Diabetes wurden exkludiert. Es wurden 3 Gruppen mit jeweils 24 Wochen Beobachtungszeit während der Behandlung gebildet: Gruppe A: Amilorid 10 mg, Gruppe B: HCT 25 mg, Gruppe C: 5 mg Amilorid + 12,5 mg HCT. Die Dosierungen wurden nach der Hälfte der Studie verdoppelt (12 Wochen) [2].

Als primärer Endpunkt wurde der Unterschied hinsichtlich des Blutzuckers nach einem oralen Glukosetoleranztest herangezogen. Es zeigte sich ein signifikant niedrigerer Blutzuckerspiegel in der Amilorid-Gruppe (sowohl in der Kombination mit HCT, als auch alleine), ohne dass es zu einem signifikanten Unterschied im Blutdruck gekommen ist. Hyperkaliämie fand sich in 4,8 % in der Amilorid-Gruppe und in 2,3 % der Patienten in der Kombinationsgruppe. Die Nebenwirkungen (inklusive „serious adverse events“, SAE) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Eine Therapie mit dem kaliumsparenden Diuretikum Amilorid bei hypertensiven Patienten, welche eine diuretische Therapie benötigen,

verbessert die Glukosetoleranz bei zumindest gleichwertiger Blutdrucksenkung [2].

Von den Autoren wurde im Rahmen des European Congress of Cardiology (ESC) 2015 hervorgehoben, dass die Dosishalbung der Einzelmedikamente Amilorid und HCT effizienter war als jedes dieser Substanzen alleine in seiner Maximaldosierung. Von den Autoren wird hervorgehoben, dass dies eine Win-Win-Situation sein könnte, wo die maximale blutdrucksenkende Wirkung ohne Nebenwirkungen wie Hyperkalämie und Glukoseintoleranz erzeugt wird.

In den letzten Jahrzehnten haben Diuretika an Bedeutung verloren, vor allem wegen der Nebenwirkungen wie Störungen des Lipid- und Glukosemetabolismus [3]. Insbesondere der Effekt auf den Blutzuckerspiegel, welcher mit einer erhöhten Inzidenz von Typ-II-Diabetes assoziiert war [4, 5], wurde erst in den letzten Jahren hinterfragt, nachdem die thiazidbasierte antihypertensive Behandlung insbesondere nach der ALLHAT-Studie lange favorisiert wurde [6]. Vor allem die amerikanischen Leitlinien (JNC7) haben daher Thiaziddiuretika favorisiert [7], andere Leitlinien jedoch haben dies nur auf einige Kategorien von Patienten (z. B. mit metabolischem Syndrom) beschränkt [3, 8]. Es wurde daher in den letzten Jahren versucht, die Nebenwirkungen insbesondere auf den Glukosemetabolismus durch entsprechende Interventionen hintanzuhalten:

- Niedrigere Dosierungen [9]
- Kombination mit Blockern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems [9]
- Verabreichung von Kaliumsupplementen, basierend auf dem hyperglykämischen Effekt der Thiaziddiuretika bei Kaliumdepletion [1]

Die Schlussfolgerungen von Morris Brown und Kollegen, dass eine niedrigdosierte Kombination von thiazid- und kaliumsparenden Diuretikagabe oder die alleinige Gabe kaliumsparender Diuretika die metabolische Situation besser in den Griff bekommt, ohne an blutdrucksenkender Wirkung zu verlieren, könnte weitreichende positive Konsequenzen nach sich

ziehen [2]. Allerdings muss gesagt werden, dass weitere Studien notwendig sein werden, bevor diese Empfehlung auch umgesetzt und in Leitlinien niedergeschrieben werden. Die Behandlungsdauer war nur 24 Wochen, die direkte Quantifizierung der Diabetesentwicklung (Diabetesinzidenz!) konnte in diesem Zeitraum natürlich nicht evaluiert werden – ebenso, ob der damit induzierte Diabetes auch vergleichbare mikrovaskuläre Komplikationen wie der Spontandiabetes hervorruft. Daher werden wir für die Kombination HCT und Amilorid oder Amilorid alleine, bevor dies in die Leitlinien aufgenommen werden kann, entsprechende Studien zum Nachweis des kardiovaskulären Benefits abwarten müssen [10].

#### Literatur:

1. Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219–24.
2. 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 randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; doi: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0. [Epub ahead of print]
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
4. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
5. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
6. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, et al. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 313–20.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
8. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *J Hypertens* 2008; 26: 1602–11.
9. 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: 2592–7.
10. Mancia G. Preventing new-onset diabetes in thiazide-treated patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; doi: 10.1016/S2213-8587(15)00391-5. [Epub ahead of print]

#### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz  
Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für  
Innere Medizin, Medizinische Universität Graz  
E-mail: alexander.rosenkranz@medunigraz.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Die meistgelesenen Artikel



## Journal für Kardiologie

## Zeitschrift für Gefäßmedizin



## Journal für Hypertonie