

# Freie oder fixe Kombination – wie sieht der beste Start in die hausärztliche Blutdrucktherapie aus?

## *Free or Fixed Combination – Finding a Good Start in Hypertension Treatment*

Linda Sanftenberg<sup>1</sup>, Florian Niederbuchner<sup>1</sup>, Christian Leistner<sup>2</sup>, Jörg Schelling<sup>1</sup>

**Hintergrund:** Arterielle Hypertonie ist eine weit verbreitete Erkrankung mit schweren Langzeitfolgen und stellt einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar. Zur individuellen Einstellung der Blutdruckwerte beinhaltet die Kombinationstherapie bei manifester Hypertonie viele Vorteile, wobei sich das Therapieschema bei Verwendung einer fixen Kombinationstherapie vereinfachen lässt. Ein unerwünschter Therapieabbruch mehrerer Wirkstoffe birgt hier allerdings hohe Risiken und wird durch verschiedene Parameter begünstigt.

**Methoden:** Retrospektive Fragebogenstudie mit medikamentös therapierten Hochdruckpatienten in fünf Hausarztpraxen im Zeitraum 02/2015–10/2015. Gefragt wurde nach der Verträglichkeit der verordneten Medikamente, Adhärenz und erfolgten Therapiemodifikationen. Es wurden Häufigkeitsanalysen durchgeführt und deren Lagemaße mittels T-Test analysiert (Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ ). Zur Überprüfung von Hypothesen wurden Kreuztabellen angelegt und deren Unabhängigkeit mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Um verschiedene Therapie-schemata miteinander vergleichen zu können, wurde eine Gewichtung entsprechend der Verordnungshäufigkeiten durchgeführt. Für Variable mit zu geringer Beobachtungszahl fand der exakte Test nach Fisher Anwendung.

**Ergebnisse:** 132 Patientenfragebögen wurden ausgewertet. 72,6 % der analysierten Patienten wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit einer freien Kombination oder Monotherapie therapiert, 27,4 % mit einer fixen Kombination. Von den Patienten, die bereits über mindestens einen Therapieabbruch berichtet hatten, waren 71,4 % mit einer freien Kombinationstherapie oder Monotherapie behandelt worden und 10,4 % dieser Patienten hielten sich selbst für adhärenz. Waren mehr als fünf Nebenwirkungen berichtet worden, hatte bereits in 42,9 % der Fälle ein Therapieabbruch stattgefunden. Therapieumstellungen führten signifikant häufiger zu Therapieabbrüchen ( $p = 0,040$ ). 56,3 % der Patienten, die ini-

**Background:** Arterial hypertension is a widespread disease with severe long-term effects and an important risk factor for cardiovascular events. To adjust the blood pressure values individually, combination therapies show advantages in many cases of manifest hypertension, and especially fixed combinations may simplify the treatment. But there is a high risk of stopping several antihypertensive drugs completely when fixed combinations are discontinued. Therefore we tried to identify different parameters that may influence the dropout rates in patients with hypertension.

**Methods:** This retrospective study used a questionnaire for patients with antihypertensive drug treatment in five family physicians' offices from 02/2015–10/2015. The questionnaire asked about tolerance of drugs, compliance and adherence, and modifications of treatment. Data used for frequency analysis and the measures of locations were evaluated via t-test (level of significance:  $p \leq 0.05$ ). Hypothesis testing was done by using  $2 \times 2$  contingency tables; independence was controlled by chi-squared-tests. To compare different types of therapies, an adjustment according to the prescription frequency was applied. When observation numbers were too low, the exact Fisher test was used.

**Results:** 132 patients were included in our analysis. 72.6 % of the patients received free combination therapies or monotherapies for hypertension and 27.4 % received fixed combination therapies. 71.4 % of the patients who had reported drop outs in the past, received free combination therapies or monotherapies and 10.4 % of these patients assessed themselves as adherent. 42.9 % of the patients, who had stopped their treatment in the past, reported five or more side effects. Previous therapy modifications caused a significantly higher number of drop outs ( $p = 0.040$ ). Concerning first-line therapies, 56.3 % of the patients who had received a free combination of drugs or monotherapies had discontinued

<sup>1</sup> Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Allgemeinmedizin, Campus Innenstadt

<sup>2</sup> Anerkannte Lehrpraxis der Ludwig-Maximilians-Universität München

Peer-reviewed article eingereicht: 24.05.2018; akzeptiert: 04.09.2018

DOI 10.3238/zfa.2018.0449-0453

tial eine freie Kombination oder Monotherapie erhalten hatten, hatten mindestens schon einen Therapieabbruch erlebt.

**Schlussfolgerungen:** Gute Compliance ist für eine erfolgreiche Blutdrucktherapie wichtig. Diese lässt sich u.a. durch fixe Kombinationstherapien erhöhen. Um das Risiko eines unerwünschten Therapieabbruchs zu minimieren, sollten Nebenwirkungen und Therapieumstellungen aber möglichst vermieden werden und die Wahl der Initialtherapie sollte sorgsam erfolgen. Eine allgemeingültige Empfehlung der Therapieform kann nicht ausgesprochen werden. Vielmehr sollte die Wahl der passenden Blutdrucktherapie mit jedem Patienten individuell und mit diesem gemeinsam getroffen werden.

*Schlüsselwörter: Bluthochdruck; Hausarzt; Kombinationstherapie; fixe Kombinationstherapie; Initialtherapie*

their drugs in the past.

**Conclusions:** Sufficient adherence is crucial in the treatment of hypertension and can be increased by prescribing fixed combination therapies. To minimize the risk of an undesirable discontinuation of treatment, multiple side effects and unnecessary modification of treatment should be avoided. The first-line therapy should be chosen carefully. Therefore, a general recommendation is not reasonable and an individual shared decision making process seems necessary to determine the best therapy for every single patient.

*Keywords: arterial hypertension; family practitioner; combination therapy; fixed therapy; first-line therapy*

## Hintergrund

Die arterielle Hypertonie ist ein wichtiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und stellt eine der häufigsten Todesursachen bei Erwachsenen aller einkommensstarken Regionen weltweit dar [1]. Es werden Prävalenzen von bis zu 32,0 % (95 % CI 28,0–37,0) für die europäische Bevölkerung angegeben [2]. In Deutschland hat fast jeder dritte Erwachsene einen bekannten, ärztlich diagnostizierten Bluthochdruck. Besonders betroffen sind ältere Patienten: 63,8 % der Frauen und 65,1 % der Männer ab 65 Jahre. [1]

Da oft Langzeitfolgen wie koronare Herzkrankheit, Nierenfunktionsstörungen oder Netzhautschäden auftreten, ist eine Einstellung der Blutdruckwerte unabdingbar. Die Therapie ist abhängig vom Schweregrad der Hypertonie und dem Risikoprofil des Patienten und fällt überwiegend in den hausärztlichen Aufgabenbereich.

Alle Antihypertensiva-Klassen (Diuretika, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ACE-Inhibitoren, Kalziumantagonisten und Beta-Blocker) werden für den Therapiebeginn und die Dauertherapie empfohlen [3–6]. Kalziumkanalblocker gelten als besonders effektiv in der Risikominderung von Schlaganfällen, während Diuretika das Auftreten von Herzinsuffizienz positiv beeinflussen können [7]. Die Kombination zweier Medikamente senkt den Blutdruck bis zu fünfmal stärker als die Verdoppelung der Dosis einer Monotherapie, unabhängig von der Medika-

Alter in Jahren	< 50	50–59	60–69	70–79	> 80
<b>Patienten</b>	47	28	15	29	13
<b>Schlaganfall</b>	0	0	1	3	5
<b>Herzinfarkt</b>	1	5	4	8	1
<b>Diabetes mellitus</b>	2	6	5	5	3
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	1	3	11	8	2
<b>Niereninsuffizienz</b>	0	0	3	5	1
<b>Herzinsuffizienz</b>	0	1	0	4	3
<b>Andere</b>	24	11	6	7	10
<b>Keine</b>	21	8	4	1	0

**Tabelle 1** Selbstberichtete Altersgruppen und Vorerkrankungen der Patienten (Mehrfachnennung möglich; Angabe in Absolutzahlen)

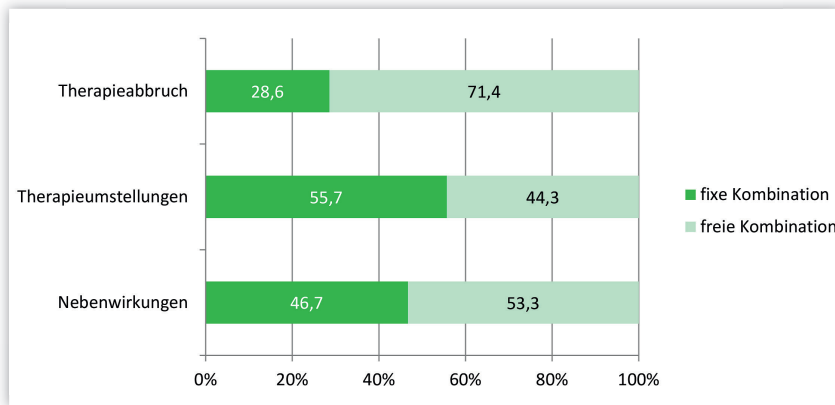
mentenklasse [8]. Deshalb wird gerade bei Patienten mit einem hohen Risiko oder deutlich erhöhten Blutdruckwerten die initiale Kombination von zwei oder mehr Wirkstoffen empfohlen [3–6].

Kombinationstherapien in Form von Einzeltabletten (fixe Kombination) unterstützen zudem die Adhärenz [9, 10]. Für eine erfolgreiche Blutdrucktherapie sind daher eine ausreichend hohe Compliance als auch Adhärenz wichtig. Ein möglicher Therapieabbruch bei fixen Kombinationstherapien durch das sofortige Absetzen mehrerer Wirkstoffe birgt jedoch ein höheres Risiko als das Absetzen einzelner Wirkstoffe [11]. Zur Neu-

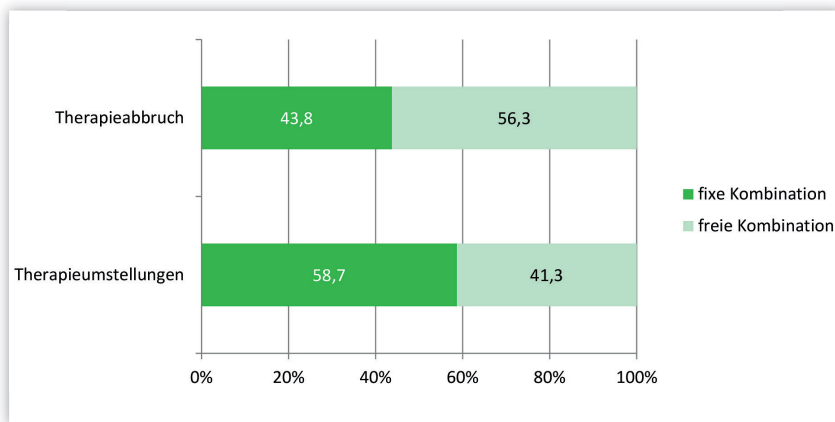
einstellung werden sowohl Monotherapien als auch freie und fixe Kombinationstherapien empfohlen [3–6]. Aufgrund dieser verschiedenen Vor- und Nachteile stellt sich die Frage, welche Therapieform bevorzugt angestrebt werden sollte und welche Parameter den unerwünschten Abbruch beeinflussen können.

## Methoden

Es wurde eine anonymisierte Fragebogenerhebung durchgeführt. Der Fragebogen war zuvor durch 30 Patienten pilotiert worden und auf seine statistische



**Abbildung 1** Anteile von Patienten mit fixen und freien Kombinationstherapien bei berichteten Nebenwirkungen, Therapieumstellungen und Therapieabbrüchen



**Abbildung 2** Vergleich zwischen fixer und freier Kombination als Initialtherapie bezüglich Therapieumstellungen und Therapieabbrüchen

Aussagekraft durch die Ludwig-Maximilians Universität München überprüft worden. Eine Unbedenklichkeitserklärung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät (Aktenzeichen 712–16 UE) lag ebenfalls vor. Befragt wurden volljährige Patienten im Zeitraum 02/2015–10/2015, welche den Fragebogen selbstständig ausfüllen konnten und aufgrund eines arteriellen Hypertonus medikamentös therapiert wurden.

Die Patienten wurden in fünf hausärztlichen Praxen in Bayern rekrutiert. Die Fragebögen wurden im Wartebereich ausgelegt und von den medizinischen Fachangestellten ausgeteilt. Zudem informierten Aushänge und Aufsteller in den Praxisräumen über die Studie.

Der Fragebogen enthielt soziodemografische Fragen sowie Fragen nach der Art, Dauer und Dosierung der medikamentösen Behandlung. Vorerkrankun-

gen wurden ebenso erhoben wie die selbst eingeschätzte Therapietreue. Des Weiteren wurde gezielt auf Nebenwirkungen eingegangen und inwiefern diese zu einer Anpassung der Therapie geführt hatten (s. eFragebogen online auf [www.online-zfa.de/](http://www.online-zfa.de/)).

Zur Datenauswertung wurden Häufigkeitsanalysen durchgeführt, deren Lagemaße mittels T-Test analysiert wurden (Signifikanzniveau:  $p$ -Wert  $\leq 0,05$ , zweiseitig getestet). Zur Überprüfung von Hypothesen wurden Kreuztabellen angelegt und mittels Chi-Quadrat-Test deren Unabhängigkeit überprüft. Um verschiedene Therapieschemata miteinander vergleichen zu können, wurde eine Gewichtung entsprechend der erfolgten Verordnungshäufigkeiten durchgeführt. Folgende Hypothesen wurden getestet:

- Die Compliance ist mit Therapieabbrüchen assoziiert.

- Nebenwirkungen sind mit Therapieabbrüchen assoziiert.
- Häufige Therapieumstellungen sind assoziiert mit Therapieabbrüchen.
- Initiale freie Kombinationstherapien sind häufiger assoziiert mit Therapieabbrüchen.

Für Variable mit zu geringer Beobachtungszahl fand der exakte Test nach Fisher Anwendung. Es wurden nur vollständig ausgefüllte Fragebögen ausgewertet, um die Vergleichbarkeit gewährleisten zu können. Sobald eine Frage nicht beantwortet worden war, wurde der Fragebogen ausgeschlossen.

## Ergebnisse

Insgesamt nahmen 173 Patienten an der Studie teil, 132 Fragebögen gingen in die Auswertung ein. Es wurden Fragebögen von 83 Frauen (62,9 %) und 49 Männern (37,1 %) ausgewertet. 96 Patienten (72,6 %) wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit einer freien Kombination therapiert, 36 Patienten (27,4 %) mit einer fixen Kombination. Monotherapien wurden im Sinne der sukzessiven Stufentherapie in der gesamten Studie zur Gruppe der freien Kombinationstherapien gezählt. Insgesamt hatten 39 Patienten (29,5 %) initial eine fixe Kombinationstherapie erhalten (s. Tab. 1).

## Therapietreue und Einflussfaktoren

Insgesamt gaben 87,1 % der Patienten an, ihre Medikamente wie vereinbart einzunehmen (Gruppe „adhärent“). 8,3 % der Befragten gaben an, ihre Medikamente „manchmal zu vergessen“, und 4,5 % manche Tabletten „absichtlich komplett wegzulassen“ (beide Gruppen „nicht adhärent“). Incompliance führte signifikant häufiger zu Therapieabbrüchen. Während 29,4 % der Gruppe „nicht adhärent“ die ärztlich verordnete Therapie schon mindestens einmal abgebrochen hatten, hatten in der Gruppe „adhärent“ nur in 10,4 % der Fälle Therapieabbrüche stattgefunden ( $p = 0,045$ ).

Bei 85,5 % der Gruppe „adhärent“ waren schon einmal Nebenwirkungen aufgetreten. Nebenwirkungen beeinflussten den Therapieverlauf stark. Während in der Gruppe ohne aufgetretene Nebenwirkung noch kein Thera-

pieabbruch stattgefunden hatte, hatten in der Gruppe mit aufgetretener Nebenwirkung 12,9 % der Patienten die Therapie schon einmal oder mehrmals abgebrochen. Fünf oder mehr Nebenwirkungen führten in 42,9 % zu Therapieabbrüchen ( $p = 0,075$ ). Diese Beobachtungen waren unabhängig von der Art der Initialtherapie.

Insgesamt nahmen die Teilnehmer durchschnittlich 4,3 Tabletten täglich ein. Hierzu zählten nicht nur Antihypertensiva, sondern alle verordneten Medikamente. Patienten, die Unzufriedenheit mit der verordneten Tablettenmenge angaben, waren in 81,8 % der Fälle adhärenz.

### Therapieumstellungen führen zu Therapieabbrüchen

Therapieumstellungen führten in 76,5 % und damit signifikant häufiger zu Therapieabbrüchen. Bei nicht erfolgter Therapieumstellung hatten nur 5,4 % der befragten Patienten ihre Therapie einmal abgebrochen ( $p = 0,040$ ). Ein Bezug zur Initialtherapie bestand nicht.

Als häufigster Grund für Therapieumstellungen wurden aufgetretene Nebenwirkungen angegeben (94,8 %). Insgesamt beklagten 110 Patienten (83,3 %) das Auftreten von Nebenwirkungen.

### Fixe oder freie Kombination

71,4% der Patienten, die bereits einen Therapieabbruch erlebt hatten, wurden mit einer freien Kombinationstherapie behandelt. In Relation zur Häufigkeit des Therapieregimes in der beobachteten Kohorte (72,6% frei Kombination bzw. Monotherapie), führte die freie Kombinationstherapie bzw. Monotherapie seltener zu Therapieabbruch, Nebenwirkungen und Therapieumstellungen als die fixe Kombinationstherapie. Diese Unterschiede waren nicht signifikant ( $p = 0,156$ ) (Abb. 1).

### Sind fixe Kombinationen besser als Initialtherapie geeignet?

Bei 58 der befragten Patienten (43,9 %) war die Therapie im Verlauf der Behandlung mindestens einmal umgestellt worden. Es kam zu einem vermehrten Auftreten von Therapieumstellungen unter Einsatz fixer Kombinationstherapien als Initialtherapie ( $p = 0,055$ ), wobei die Ad-

#### Dr. rer. nat. Linda Sanftenberg ...



... ist seit 2014 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Allgemeinmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München. Ihr Forschungsschwerpunkt liegt dabei auf Themen der Prävention und Gesundheitsförderung.

härenz davon nicht beeinflusst wurde. Therapieabbrüche fanden häufiger bei der Behandlung mit freien Kombinationstherapien als Initialtherapie statt. Statistische Signifikanz konnte dieses Ergebnis nicht erzielen ( $p = 0,791$ ) (Abb. 2).

### Diskussion

Mehr als zwei Drittel der Studienteilnehmer waren mit einer freien Kombination oder Monotherapie gegen Bluthochdruck behandelt worden, die übrigen Patienten mit einer fixen Kombinationstherapie. Dabei schätzte sich die Mehrheit aller Befragten als adhärenz ein, obwohl in vielen Fällen das Auftreten von Nebenwirkungen und Unzufriedenheit mit der verordneten Tablettenmenge angegeben worden waren. Eine unzureichende selbstberichtete Adhärenz war mit Therapieabbrüchen assoziiert. Nebenwirkungen führten häufig zu Therapieabbrüchen, besonders, wenn mehr als fünf Nebenwirkungen berichtet worden waren.

Der Stellenwert der Adhärenz in der antihypertensiven Therapie wurde bereits mehrfach gezeigt. So wiesen Patienten im Jahr 2011 mit 100 % Adhärenz im Vergleich zu solchen mit 60 % Compliance einen niedrigeren Blutdruck von systolisch 12–15 mmHg und diastolisch von 7–8 mmHg auf [12]. Die Adhärenz lässt sich nachweislich über die Verordnung von fixen Kombinationstherapien erhöhen [13, 14].

Diese Beobachtungen wurden stets dem einfacheren Therapieschema und dem geringeren Auftreten von Nebenwirkungen zugeschrieben [13, 14]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen jedoch, dass Tablettenmenge und das Auftreten von Nebenwirkungen nicht als alleinige Prädiktoren für eine gute Adhärenz verstanden werden sollten.

Im speziellen Setting der Hausarztpraxis stellt sich die Frage, mit welchem Medikament der neu diagnostizierte Hypertoniker initial zu behandeln ist. Die vorliegenden Daten zeigen, dass es bei Patienten mit fixer Kombinationstherapie als Initialtherapie etwas seltener zu Therapieabbrüchen kam, Therapieumstellungen waren hingegen etwas häufiger durchgeführt worden. Eine Studie aus dem Jahr 2016 zeigte eine erhöhte Persistenz im Fortführen der Bluthochdrucktherapie bei der Verabreichung von freien Kombinationstherapien als Initialtherapie, da eine stufenweise Ein- bzw. Umstellung der einzelnen Wirkstoffe leichter durchführbar war [11].

Die Ergebnisse scheinen sich auf den ersten Blick nicht zu ergänzen. Jedoch wurden Patienten der vorliegenden Studie, die eine Monotherapie erhielten, stets zu den Patienten mit freier Kombinationstherapie gezählt, sodass einzelne Ergebnisse dadurch verzerrt erscheinen können. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft zudem eingeschränkt.

Bei allen Angaben handelt es sich um selbst berichtete Aussagen, die stark von subjektiver Wahrnehmung und dem Verständnis des Fragebogens abhängen. Da knapp 25 % der erhobenen Fragebögen aufgrund fehlender Angaben nicht in die Auswertung eingingen, können Verständnisprobleme bei einzelnen Fragen angenommen werden.

Auch kann von einem Erinnerungsbias ausgegangen werden, wenn Patienten detaillierte Angaben zu Therapieschemata und Nebenwirkungen der letzten Jahre machen sollen. Es kann ein Selektionsbias vermutet werden, sodass möglicherweise vermehrt Patienten teilnahmen, welche mit ihrer Therapie Probleme hatten oder Nebenwirkungen berichten wollten.

Da die Adhärenz und der Behandlungserfolg von vielen Parametern abhängen, ist ein patientenzentrierter Ansatz bei der Bluthochdrucktherapie wichtig. Es müssen mentale und physische Komorbiditäten, Polypharmazie und sozioökonomischen Faktoren berücksichtigt werden. [15] Die passende Therapieform sollte daher individuell und gemeinsam mit dem Patienten bestimmt werden. Eine klare Empfehlung zugunsten einer Therapieform in der

Hausarztpraxis kann daher nicht verallgemeinernd ausgesprochen werden.

**Interessenkonflikte:** keine angegeben.

Ergänzende Materialien auf der Online-Seite der ZFA  
[www.online-zfa.de/](http://www.online-zfa.de/)

**eFragebogen** Fragebogen für Bluthochdruck-Patienten

#### Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Linda Sanftenberg  
Institut für Allgemeinmedizin  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Campus Innenstadt  
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München  
Tel.: 089 4400 53388  
[linda.sanftenberg@med.uni-muenchen.de](mailto:linda.sanftenberg@med.uni-muenchen.de)

## Literatur

1. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of health monitoring* 2017; 2: 57–63
2. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 2287–2323
3. Ludt S, Popert U, Baum E, et al. DEGAM Leitlinie S3: Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention 2017. [www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024\\_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/053-024\\_Hausaerztliche%20Risikoberat%20kardiovask%20Praevention\\_korr\\_12-1-18.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/053-024_Hausaerztliche%20Risikoberat%20kardiovask%20Praevention_korr_12-1-18.pdf) (letzter Zugriff am 21.06.2018)
4. Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Hypertonie 2010. [www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03\\_publikationen/hypertonie\\_II.pdf](http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publikationen/hypertonie_II.pdf) (letzter Zugriff am 21.06.2018)
5. World Health Organization (WHO). *Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care* (2016). <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252661/9789241511377-eng.pdf?sequence=1> (letzter Zugriff am 21.06.2018)
6. 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: 1281–1357
7. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967
8. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407
10. Horne R, Weinman J, Barber N et al. Concordance, adherence and compliance in medicine taking: report for the national coordinating centre for NHS service delivery and organisation R & D (NCCSDO)2005. [www.netscc.ac.uk/hsdr/files/project/SDO\\_FR\\_08-1412-076\\_V01.pdf](http://www.netscc.ac.uk/hsdr/files/project/SDO_FR_08-1412-076_V01.pdf) (letzter Zugriff am 21.06.18)
11. Grimmshann T, Himmel W. Comparison of therapy persistence for fixed versus free combination antihypertensives: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2016; 6: e011650
12. Rose AJ, Glickman ME, D'Amore MM, Orner MB, Berlowitz D, Kressin NR. Effects of daily adherence to antihypertensive medication on blood pressure control. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 416–421
13. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–719
14. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407
15. Calderón-Larrañaga A, Diaz E, Poblador-Plou B, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Non-adherence to antihypertensive medication: the role of mental and physical comorbidity. *Int J Cardiol* 2016; 207: 310–316



## DEGAM im Netz

[www.degam.de](http://www.degam.de)  
[www.degam-leitlinien.de](http://www.degam-leitlinien.de)  
[www.degam-patienteninfo.de](http://www.degam-patienteninfo.de)  
[www.tag-der-allgemeinmedizin.de](http://www.tag-der-allgemeinmedizin.de)  
[www.degam-kongress.de](http://www.degam-kongress.de)  
[www.online-zfa.de](http://www.online-zfa.de)  
[www.degam-famulaturboerse.de](http://www.degam-famulaturboerse.de)  
[www.facebook.com/degam.allgemeinmedizin](https://www.facebook.com/degam.allgemeinmedizin)

















Sanftenberg, Niederbuchner, Leistner, Schelling:

Freie oder fixe Kombination – wie sieht der beste Start in die hausärztliche Blutdrucktherapie aus?