

IQWiG-Berichte – Jahr: 2010 Nr. 75

**Nutzenbewertung  
nichtmedikamentöser  
Behandlungsstrategien bei  
Patienten mit essenzieller  
Hypertonie: Steigerung der  
körperlichen Aktivität**

**Rapid Report**

Auftrag A05-21D  
Version 1.0  
Stand: 23.08.2010

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Steigerung der körperlichen Aktivität

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-21D

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel.: +49-221/35685-0

Fax: +49-221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang I dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

**Externe Sachverständige, an der Berichtserstellung unmittelbar beteiligt:**

- Dr. Karl Horvath, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Dr. Klaus Jeitler, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- MMag. Eva Matyas, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Dr. Ursula Püringer, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Mag. Thomas Semlitsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Prof. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich

**Externer Reviewer des Rapid Reports:**

- Univ.-Prof. Dr. phil. Gabriele Meyer, Universität Witten/Herdecke

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Für die Behandlung der essenziellen Hypertonie stehen im Wesentlichen medikamentös blutdrucksenkende Wirkstoffe – sogenannte Antihypertensiva – sowie verschiedene nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung. Führende nationale und internationale Fachgesellschaften empfehlen im Rahmen der Behandlung der essenziellen Hypertonie eine konsequente und langfristige Umsetzung von nichtmedikamentösen Maßnahmen.

### **Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität im Vergleich zu keiner entsprechenden Intervention bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle.

### **Methoden**

Es war geplant, eine Nutzenbewertung durchzuführen basierend auf den Ergebnissen von systematischen Übersichten, die auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) beruhen. Vorrecherchen zu diesem Thema haben ergeben, dass eine Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur prinzipiell möglich ist. Falls der Aufwand der Nutzenbewertung anhand der verfügbaren hochwertigen Sekundärliteratur den Aufwand der Nutzenbewertung auf Basis der zugrunde liegenden Primärliteratur jedoch übersteigt, sieht dieses Prozedere vor, die Nutzenbewertung direkt anhand von Primärliteratur durchzuführen. Im Laufe dieses Projektes trat dieser Fall ein, sodass die letztliche Nutzenbewertung direkt auf Primärstudien basiert.

Die für die Fragestellung relevanten Primärstudien wurden durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert. In einem ersten Schritt wurden hochwertige systematische Übersichtsarbeiten systematisch recherchiert und hiermit relevante Primärliteratur extrahiert. Anschließend erfolgte eine systematische Suche nach Primärliteratur, um Lücken in dieser Evidenzbasis zu schließen, welche sich z. B. für durch die Sekundärliteratur nicht abgedeckte Zeiträume oder auch unterschiedliche sprachliche Beschränkungen der Sekundärliteratur ergaben. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie die Cochrane-Datenbanken wurden zuletzt im September 2009 durchsucht.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit erwachsenen Patienten mit essenzieller Hypertonie mit einer Mindestdauer von 24 Wochen. Die zu prüfende Intervention in diesen Studien war eine Maßnahme zur Steigerung der körperlichen Aktivität. Nicht berücksichtigt wurden Primärstudien, in denen die Steigerung der körperlichen Aktivität als

primäre Intervention mit einer anderen antihypertensiven Behandlung als primäre Intervention verglichen wurde (z. B. gesteigerte körperliche Aktivität versus Diät oder versus medikamentöse Blutdrucksenkung).

Höchste Priorität hatte die Beantwortung der Frage nach dem Nutzen hinsichtlich der Morbidität und Mortalität. Konkret wurden folgende Zielgrößen prädefiniert: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Absetzen und/oder Reduktion einer antihypertensiven Medikation, alle unerwünschten Ereignisse, Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung.

## **Ergebnisse**

Es wurden 3 hochwertige systematische Übersichten identifiziert, die den Einschlusskriterien für Sekundärliteratur entsprachen. Von allen in diesen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien waren lediglich 4 RCTs berichtsrelevant. Der Aufwand einer Nutzenbewertung auf Basis dieser Sekundärliteratur wäre höher gewesen als der unmittelbar auf Basis von Primärliteratur, weswegen dem geplanten Prozedere entsprechend eine Nutzenbewertung auf Basis von Primärliteratur erfolgte. Die zuvor gefundenen systematischen Übersichten dienten dabei als Evidenzquelle, die einen Teil des relevanten Recherchezeitraums abdeckte. Über diese systematischen Übersichten, eine Handsuche in weiterer Sekundärliteratur und eine Ergänzungsrecherche zur Abdeckung der Evidenzbasislücken konnten schließlich 10 inhaltlich relevante RCTs identifiziert werden. 2 dieser Studien mussten jedoch nach eingehender Analyse von der Bewertung ausgeschlossen werden, da mit einer großen Wahrscheinlichkeit eine Mischpopulation ohne eine Subgruppenauswertung für Patienten mit Hypertonie vorlag und somit keine Analyse der berichtsrelevanten Zielpopulation erfolgte. Gleichwohl wurde geprüft, ob diese Studien einen Einfluss auf das Berichtsergebnis gehabt hätten, was nicht der Fall war. 4 der 8 verbliebenen Studien untersuchten den Effekt eines vorgegebenen Ausdauertrainingsprogramms und die restlichen 4 den Effekt einer Beratung zur Steigerung der körperlichen Aktivität auf den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Patienten mit Hypertonie.

Bei den eingeschlossenen RCTs handelte es sich in der Mehrzahl um kleine Studien mit maximal 20 Teilnehmern pro Studiengruppe bei einer Studiendauer von 6 bis 12 Monaten. Das Verzerrungspotenzial war in den meisten Fällen hoch, nur 2 Studien wiesen leichte oder keine Mängel und ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse wie z. B. Stürze oder sturzbedingte Verletzungen lieferten die eingeschlossenen RCTs keine oder nur unzureichende Daten, sodass eine Beurteilung des potenziellen Nutzens oder Schadens einer gesteigerten körperlichen Aktivität als antihypertensive Therapie bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich dieser Endpunkte nicht möglich ist.

Hinreichende Daten zum Endpunkt Änderung der antihypertensiven Medikation lagen nicht vor. Daten zu einer Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurden in allen 8 eingeschlossenen Studien erhoben. Die Studien waren hinsichtlich der jeweiligen Interventionen und Patientenpopulationen sowie methodischer Eigenschaften deutlich unterschiedlich, auch bestand eine hohe statistische Heterogenität, sodass gemeinsame Effektschätzer nicht berechnet wurden.

Es wurde in Studien mit einer geringen Teilnehmerzahl, welche gleichzeitig auch ein hohes Verzerrungspotenzial aufwiesen, eher ein systolisch und diastolisch blutdrucksenkender Effekt beobachtet als in den Studien mit größerer Teilnehmerzahl und niedrigem Verzerrungspotenzial.

Die beobachtete mittlere systolische Blutdrucksenkung lag bei 5 Studien zwischen -5 und -8 mmHg, in 2 Studien wurden extremere Effekte bis zu -15 mmHg gefunden, in 1 Studie allerdings auch eine geringgradige Blutdrucksteigerung. Die Punktschätzer für eine mittlere diastolische Blutdrucksenkung variierten zwischen 0 mmHg und -10 mmHg.

Aus den vorliegenden Daten kann insgesamt weder ein Nachweis noch ein Anhaltspunkt für einen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt durch gesteigerte körperliche Aktivität bei Patienten mit Hypertonie über einen Zeitraum von 6 Monaten oder mehr abgeleitet werden. Hingegen ergibt sich zwar kein Nachweis, jedoch ein Anhaltspunkt für einen systolisch blutdrucksenkenden Effekt durch gesteigerte körperliche Aktivität.

Im Hinblick auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ist bei der bestehenden Datenlage ein Nutzen durch gesteigerte körperliche Aktivität bei Patienten mit Hypertonie nicht belegt.

Angesichts der weitreichenden Implikationen und der breiten Empfehlung dieser nichtmedikamentösen Maßnahme und auch vor dem Hintergrund des vorliegenden Anhaltspunktes für einen blutdrucksenkenden Effekt erscheint die Durchführung adäquater Studien zur Untersuchung eines möglichen patientenrelevanten Nutzens sowie eines eventuellen Schadenspotenzials dringend geboten, um zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität dieser Patientengruppe beizutragen.

## **Fazit**

Studien, die ausreichende Daten für eine Nutzenbewertung einer gesteigerten körperlichen Aktivität bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich der patientenrelevanten Zielgrößen Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse liefern, liegen nicht vor.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich zwar kein Nachweis, jedoch ein Anhaltspunkt für einen systolisch blutdrucksenkenden Effekt durch gesteigerte körperliche Aktivität bei Patienten mit Hypertonie über einen Zeitraum von 6 Monaten oder mehr. Demgegenüber kann insgesamt weder ein Nachweis noch ein Anhaltspunkt für einen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt durch gesteigerte körperliche Aktivität abgeleitet werden.

Es liegt somit insgesamt kein Beleg für und kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Nutzen bzw. Schaden vor.

**Schlagwörter:** Hypertonie, Training – körperliches, Bewegungstherapie, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>iii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>x</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xiii</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Projektbearbeitung .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Zeitlicher Ablauf des Projekts .....</b>	<b>4</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>5</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten und     gegebenenfalls RCTs in die Untersuchung .....</b>	<b>6</b>
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	6
4.1.3 Endpunkte.....	7
4.1.4 Studientypen.....	8
4.1.5 Studiendauer .....	8
4.1.6 Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von systematischen Übersichten und Primärstudien .....	8
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>10</b>
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche.....	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	11
4.2.3 Selektion relevanter Studien, Bildung und Beschreibung der unterschiedlichen Evidenzquellen.....	11
4.2.3.1 Hauptsammlung .....	13
4.2.3.2 Evidenzsammlung .....	13
4.2.3.3 Aufwertung durch Informationsergänzung in Übersichten.....	13
4.2.3.4 Ergänzungsrecherche .....	14
<b>4.3 Informationsbewertung .....</b>	<b>14</b>
4.3.1 Bewertung der inhaltlichen Bedeutung von Übersichten und Primärstudien ..	14

4.3.2	Bewertung der Selektion und Informationsbeschaffung sowie Qualität der Übersichten.....	14
4.3.3	Bewertung der Robustheit der Information.....	15
4.3.3.1	Robustheit und Datenkonsistenz der Übersichten.....	15
4.3.3.2	Transparente Qualitätsparameter-Darstellung in Übersichten .....	16
4.3.3.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Primärstudien...	16
<b>4.4</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>17</b>
4.4.1	Extraktion, Darstellung und Zusammenfassung der Ergebnisse.....	17
4.4.2	Meta-Analysen .....	19
4.4.3	Sensitivitätsanalyse .....	20
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	20
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zur Projektskizze.....</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>22</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche nach systematischen Übersichten.....	22
5.1.2	Eingeschlossene systematische Übersichten und deren Zuordnung zu den Evidenzquellen .....	24
<b>5.2</b>	<b>Eigenschaften der eingeschlossenen systematischen Übersichten .....</b>	<b>24</b>
5.2.1	Ein- / Ausschlusskriterien für die zugrunde gelegten Primärstudien.....	24
5.2.2	Suchzeiträume .....	25
5.2.3	Sponsoring.....	25
<b>5.3</b>	<b>Evidenzbasislücken .....</b>	<b>28</b>
<b>5.4</b>	<b>Handsuche nach weiteren publizierten RCTs .....</b>	<b>30</b>
<b>5.5</b>	<b>Ergänzungsrecherche nach potenziell relevanter Primärliteratur .....</b>	<b>30</b>
5.5.1	Ergebnisse der Literaturrecherche nach RCTs.....	30
<b>5.6</b>	<b>Überprüfung der Evidenzlage.....</b>	<b>31</b>
<b>5.7</b>	<b>Resultierender Studienpool und Übersicht zum Identifikationsprozess.....</b>	<b>31</b>
<b>5.8</b>	<b>Charakteristika der relevanten RCTs.....</b>	<b>35</b>
5.8.1	Studiendesign und Studienpopulation .....	35
5.8.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials und der Studien- und Publikationsqualität.....	50
5.8.2.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	50
5.8.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung .....	51

<b>5.9</b>	<b>Ergebnisse zu den Zielgrößen .....</b>	<b>57</b>
5.9.1	Primäre Endpunkte .....	57
5.9.1.1	Gesamtmortalität .....	58
5.9.1.2	Kardiovaskuläre Mortalität .....	58
5.9.1.3	Kardiovaskuläre Morbidität .....	58
5.9.1.4	Terminale Niereninsuffizienz.....	58
5.9.2	Sekundäre Endpunkte.....	58
5.9.2.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	58
5.9.2.2	Alle unerwünschten Ereignisse .....	59
5.9.2.3	Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung.....	60
5.9.2.4	Änderung antihypertensiver Medikation.....	73
5.9.3	Weitere berichtete Parameter .....	74
5.9.3.1	Tatsächliches Ausmaß der körperlichen Aktivität .....	74
<b>5.10</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>80</b>
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten und RCTs .....</b>	<b>85</b>
8.1	Systematische Übersichten der Hauptsammlung.....	85
8.2	Randomisierte kontrollierte Studien .....	85
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>87</b>
<b>Anhang A: Suchstrategie der Literaturrecherche nach systematischen Übersichten.....</b>		<b>91</b>
<b>Anhang B: Suchstrategie der Ergänzungsrecherche nach Primärstudien.....</b>		<b>95</b>
<b>Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Übersichten .....</b>		<b>99</b>
<b>Anhang D: Ergänzungsrecherche nach Primärstudien: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen.....</b>		<b>105</b>
<b>Anhang E: Bewertungsbogen nach Oxman und Guyatt .....</b>		<b>111</b>
<b>Anhang F: Erläuterungen der Nutzenbewertung auf Sekundärliteraturebene.....</b>		<b>113</b>
<b>Anhang G: Sensitivitätsanalysen unter Einbeziehung von Blumenthal 2000 und Amigo 1997 .....</b>		<b>114</b>
<b>Anhang H: Analyse unter Einbeziehung der Therapiearme mit gleichzeitiger Diät bzw. Salzreduktion in Anderssen 1995 bzw. Arroll 1995 .....</b>		<b>115</b>
<b>Anhang I: Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer .....</b>		<b>116</b>

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Selektion und Klassifizierung von Übersichten im Bericht.....	12
Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung der Sekundärliteratur .....	23
Abbildung 3: Recherche nach relevanten RCTs in den verschiedenen Evidenzquellen.....	33
Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt Änderung des systolischen Blutdrucks.....	64
Abbildung 5: Meta-Analyse zum SBD mit entsprechend der Ethnie der Studienteilnehmer gebildeten Subgruppen .....	65
Abbildung 6: Meta-Analyse zum SBD mit entsprechend dem mittleren Alter der Studienteilnehmer (unter 60 Jahre) gebildeter Subgruppe .....	65
Abbildung 7: Meta-Analyse zum SBD mit entsprechend dem mittleren Alter der Studienteilnehmer (über 60 Jahre) gebildeter Subgruppe .....	66
Abbildung 8: Meta-Analyse zum SBD mit entsprechend dem systolischen Blutdruck der Studienteilnehmer bei Interventionsbeginn (über 150 mmHg) gebildeter Subgruppe .....	66
Abbildung 9: Meta-Analyse zum SBD mit entsprechend dem systolischen Blutdruck der Studienteilnehmer bei Interventionsbeginn (unter 150 mmHg) gebildeter Subgruppe .....	66
Abbildung 10: Meta-Analyse zum SBD nach Verzerrungspotenzial (niedrig) bzw. Studiengröße (mehr als 100 Studienteilnehmer je Vergleichsgruppe).....	67
Abbildung 11: Meta-Analyse zum SBD nach Verzerrungspotenzial (hoch) bzw. Studiengröße (weniger als 100 Studienteilnehmer je Vergleichsgruppe).....	67
Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt Änderung des diastolischen Blutdrucks .....	69
Abbildung 13: Meta-Analyse zum DBD mit entsprechend der Ethnie der Studienteilnehmer gebildeten Subgruppen.....	70
Abbildung 14: Meta-Analyse zum DBD mit entsprechend dem mittleren Alter der Studienteilnehmer (unter 60 Jahre) gebildeter Subgruppe .....	70
Abbildung 15: Meta-Analyse zum DBD mit entsprechend dem mittleren Alter der Studienteilnehmer (über 60 Jahre) gebildeter Subgruppe .....	71
Abbildung 16: Meta-Analyse zum DBD mit entsprechend dem diastolischen Blutdruck der Studienteilnehmer bei Interventionsbeginn (über 90 mmHg) gebildeter Subgruppe .....	71

Abbildung 17: Meta-Analyse zum DBD mit entsprechend dem diastolischen Blutdruck der Studienteilnehmer bei Interventionsbeginn (unter 90 mmHg) gebildeter Subgruppe .....	71
Abbildung 18: Meta-Analyse zum DBD nach Verzerrungspotenzial (niedrig) bzw. Studiengröße (mehr als 100 Studienteilnehmer je Vergleichsgruppe).....	72
Abbildung 19: Meta-Analyse zum DBD nach Verzerrungspotenzial (hoch) bzw. Studiengröße (weniger als 100 Studienteilnehmer je Vergleichsgruppe).....	72
Abbildung 20: Meta-Analyse zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der Einbeziehung von Blumenthal 2000 und Amigo 1997 auf das Ergebnis des Berichtes für den Endpunkt SBD.....	114
Abbildung 21: Meta-Analyse zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der Einbeziehung von Blumenthal 2000 und Amigo 1997 auf das Ergebnis des Berichtes für den Endpunkt DBD .....	114
Abbildung 22: Meta-Analyse unter Einbeziehung der Therapiearme mit gleichzeitiger Diät bzw. Salzreduktion in Anderssen 1995 bzw. Arroll 1995 für den Endpunkt SBD.....	115
Abbildung 23: Meta-Analyse unter Einbeziehung der Therapiearme mit gleichzeitiger Diät bzw. Salzreduktion in Anderssen 1995 bzw. Arroll 1995 für den Endpunkt DBD .....	115

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Selektionskriterien und Klassifikationskriterium für systematische Übersichten ....	9
Tabelle 2: Einschlusskriterien für Primärstudien bzw. für Ergebnisse aus Primärstudien in systematischen Übersichten .....	10
Tabelle 3: Eingeschlossene systematische Übersichten und Evidenzquellen-Zuteilung .....	24
Tabelle 4: Kriterien der eingeschlossenen systematischen Übersichten .....	26
Tabelle 5: Recherchezeiträume der systematischen Übersichten und mögliche Einschränkungen in Bezug auf den Rapid Report .....	29
Tabelle 6: Berichtsrelevante RCTs in den jeweiligen Evidenzquellen (Studienspiegel).....	34
Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht.....	38
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs.....	39
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation.....	41
Tabelle 10: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs.....	43
Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität und Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	54
Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität und Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	55
Tabelle 13: Studien- und Publikationsqualität und Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung.....	56
Tabelle 14: Berichtsrelevante Endpunkte in den einzelnen RCTs.....	57
Tabelle 15: Änderung des Blutdrucks in den RCTs.....	61
Tabelle 16: Tatsächliches Ausmaß der körperlichen Aktivität .....	75
Tabelle 17: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten.....	78
Tabelle 18: Geplantes endpunktabhängiges methodisches Vorgehen bei einer Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur (Datenextraktion, Robustheitsprüfung, Datenanalyse und -synthese).....	113

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMI	Body-Mass-Index
DBD	Diastolischer Blutdruck
EbM	Evidenzbasierte Medizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LOCF	Last observation carried forward
KI	Konfidenzintervall
MeSH	Medical Subject Headings
NIH	National Institutes of Health
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SBD	Systolischer Blutdruck
SR	Systematisches Review / systematische Übersicht

## 1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen bei Frauen und Männern die meisten Todesfälle in Deutschland [1]. Die essenzielle Hypertonie ist dabei einer ihrer behandelbaren Risikofaktoren. Auf Basis der im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 erhobenen Daten beträgt die Hypertonieprävalenz in Deutschland bei Frauen etwa 42 % und bei Männern etwa 50 % [2,3]. In mehr als 90 % der Krankheitsfälle besteht dabei eine essenzielle Hypertonie. Diese wird diagnostiziert, wenn bei mindestens 2 Gelegenheitsblutdruckmessungen an 2 unterschiedlichen Tagen Blutdruckwerte von  $\geq 140$  mmHg systolisch und / oder  $\geq 90$  mmHg diastolisch ohne bekannte organische Ursache vorliegen [4,5].

Für die blutdrucksenkende Behandlung stehen im Wesentlichen medikamentös blutdrucksenkende Wirkstoffe – sogenannte Antihypertensiva – sowie verschiedene nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Aufgrund von Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen ist eine Vielzahl von Assoziationen zwischen Lebensgewohnheiten und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sowie einem erhöhten Blutdruck bekannt. So sind beispielsweise ein erhöhtes Körpergewicht und die abdominelle Adipositas sowohl mit dem Blutdruck als auch mit dem kardiovaskulären Risiko positiv korreliert [6,7]. Ähnliche Zusammenhänge hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos sind unter anderem für eine faserarme Ernährung, Nikotinkonsum und gesteigerten Alkoholkonsum in epidemiologischen Beobachtungsstudien beschrieben worden [8-10].

Auch die körperliche Inaktivität wurde als wichtiger Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit und eine Zunahme des kardiovaskulären Risikos identifiziert [8,11,12]. Ferner ist sowohl der Blutdruckanstieg als auch das Risiko, eine Hypertonie zu entwickeln, bei Patienten mit höherer körperlicher Aktivität geringer [12,13]. Auswertungen in Meta-Analysen von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) legen nahe, dass regelmäßige körperliche Aktivität sowohl bei hypertensiven als auch bei normotensiven Personen zu einer Reduktion des Blutdrucks führt [14-16].

Der Effekt einer Steigerung der körperlichen Aktivität auf das Erreichen patientenrelevanter Therapieziele und auf Kriterien der Blutdruckkontrolle soll bewertet und in diesem Institutsbericht untersucht werden, basierend auf den Ergebnissen von systematischen Übersichten, die auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) beruhen.

Die konsequente und langfristige Umsetzung von nichtmedikamentösen Maßnahmen wird von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften im Rahmen der antihypertensiven Behandlung empfohlen [4,5,17,18].

Im vorliegenden Rapid Report (Projekt A05-21D) wird der Nutzen von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie bei Patienten mit essenzieller Hypertonie bewertet.

Die Nutzenbewertungen weiterer nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien sind Gegenstand weiterer Projekte:

- A05-21C: „Spezielle Ernährungsformen und Ernährungszusätze ohne primär körpergewichts- oder kochsalzreduzierende Intention“
- A05-21E: „Reduktion des Alkoholkonsums“
- A05-21F: „Stressbewältigungsmaßnahmen“
- A05-21G: „Rauchverzicht“
- A05-21H: „Kombination verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen“

Sie werden zeitgleich oder nachfolgend in weiteren Rapid Reports bearbeitet.

Die Teilaspekte der Gewichtsreduktion und der Reduktion der Kochsalzzufuhr waren Gegenstand früherer Berichte [19,20].

## **2 Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität im Vergleich zu keiner entsprechenden Intervention bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Ablauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung verschiedener nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck beauftragt. Die Auftragskonkretisierung mit dem G-BA erfolgte vorab am 02.02.2005.

Unter „nichtmedikamentösen Behandlungsstrategien“ werden diejenigen Strategien zur Behandlung des Bluthochdrucks zusammengefasst, die nicht mit unmittelbar blutdrucksenkenden Arzneimitteln (Antihypertensiva) durchgeführt werden.

Basierend auf einer Projektskizze wurde mithilfe externer Expertise eine wissenschaftliche Bewertung vorgenommen. Sie erfolgte in Form eines Rapid Reports in einer vorläufigen Version. Die vorläufige Form des Rapid Reports hat eine externe Begutachtung durchlaufen. Anschließend erfolgte die Übermittlung der endgültigen Fassung an den G-BA und 4 Wochen später die Veröffentlichung auf der Website des IQWiG.

## 4 Methoden

Die Vorgehensweise einer Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur ist grundsätzlich in den Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWiG festgelegt [21]. Weitere Konkretisierungen zur Methodik innerhalb dieses Projektes waren Teil der Projektskizze und finden sich auch im vorliegenden Rapid Report.

Vorrecherchen zu diesem Thema haben ergeben, dass eine Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur prinzipiell möglich ist. Diese Methodik kann angewendet werden, wenn qualitativ hochwertige systematische Übersichten bzw. HTA-Berichte zur Fragestellung vorhanden sind<sup>1</sup>.

Bei diesen als hochwertig klassifizierten Übersichten handelt es sich um systematische Übersichten, die auf systematische, transparente und reproduzierbare Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben und die nur geringe methodische Mängel aufweisen. Dies wird als erfüllt angesehen, sofern die entsprechenden Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt [22,23] mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen. Um die Robustheit der Ergebnisse der Übersichten zu überprüfen, erfolgt eine Betrachtung – je nach Priorisierung der Zielgrößen in unterschiedlichem Ausmaß – der in der jeweiligen Sekundärliteratur enthaltenen RCTs (vgl. Anhang F). Diese RCTs werden auch dazu verwendet, um berichtsrelevante Ergebnisse zu erfassen, die in der Übersicht selbst nicht dargestellt sind.

Primärstudien werden bei diesem Vorgehen in erster Linie zur Überprüfung der Robustheit der Übersichten herangezogen, aber auch für die Extraktion von Ergebnissen, wenn z. B. durch die Suchzeiträume der vorhandenen hochwertigen Übersichten nur ein Teil des für die Nutzenbewertung relevanten Zeitraumes abgedeckt wird und auf dieser Ebene sog. Evidenzbasislücken bestehen. Primärstudien werden identifiziert einerseits durch Übersichten mit einwandfreier systematischer Recherche, die jedoch aufgrund sonstiger Kriterien die geforderten 5 Punkte des Oxman-Guyatt-Index nicht erreicht haben, andererseits direkt durch eine Ergänzungsrecherche zur Schließung von Evidenzbasislücken (vgl. Abschnitt 4.2.3).

Falls der Aufwand der Nutzenbewertung anhand der verfügbaren hochwertigen Sekundärliteratur den Aufwand der Nutzenbewertung auf Basis der zugrunde liegenden Primärliteratur voraussichtlich übersteigt, sieht dieses Prozedere vor, die Nutzenbewertung direkt anhand von Primärliteratur durchzuführen. Als Richtwert wurde festgelegt, dass dieser Fall dann eintritt, wenn zur Bewertung von primären oder sekundären Endpunkten insgesamt nicht mehr als 6 RCTs vorliegen oder wenn die Anzahl der in den relevanten Übersichten

---

<sup>1</sup> Im Rahmen dieses Projektes wird nicht prinzipiell zwischen systematischen Übersichten und HTA-Berichten unterschieden, daher bezieht der Begriff „systematische Übersicht“ auch entsprechende systematische Analysen im Rahmen von HTA-Berichten mit ein.

enthaltenen relevanten RCTs nicht mehr als doppelt so hoch ist wie die Anzahl der Übersichten selbst.

Im Laufe dieses Projektes trat dieser Fall ein, sodass die letztliche Nutzenbewertung direkt auf Primärstudien basiert.

#### **4.1 Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten und gegebenenfalls RCTs in die Untersuchung**

##### **4.1.1 Population**

Die relevante Studienpopulation musste aus erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit essenzieller (primärer) arterieller Hypertonie bestehen.

##### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die zu prüfende nichtmedikamentöse Intervention war eine Maßnahme mit der Intention der Steigerung der körperlichen Aktivität. Hierbei war die körperliche Aktivität definiert als Tätigkeit, deren primäre Intention eine Steigerung des Energieumsatzes ist bzw. die grundsätzlich damit einhergeht, wie zum Beispiel Radfahren, Laufen, Wandern, Schwimmen und Tennis.

Als Vergleichsbehandlung galt das Fehlen einer entsprechenden Maßnahme zur Steigerung der körperlichen Aktivität.

Formen der Komplementärmedizin, deren Schwerpunkte hauptsächlich Konzentrations- und Meditationsübungen sind und deren Hauptausrichtung nicht eine Steigerung des Energieumsatzes ist, werden zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen des Projektes A05-21F zu Nutzenbewertungen der Behandlungsstrategie „Stressbewältigung“ bewertet.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung aus der Prüfintervention und einer anderen blutdrucksenkenden Behandlung musste diese zusätzliche, andere blutdrucksenkende Behandlung auch Bestandteil der Vergleichsintervention sein.

Eine Steigerung der körperlichen Aktivität als primäre Intervention im Vergleich zu einer anderen antihypertensiven Behandlung als primäre Intervention (z. B. Steigerung der körperlichen Aktivität versus Diät oder versus medikamentöse Blutdrucksenkung) wurde nicht berücksichtigt.

Angaben zur Form und zum Ausmaß der infolge der Maßnahme zur Steigerung der körperlichen Aktivität tatsächlich erfolgten körperlichen Aktivität wurden nach Möglichkeit erfasst und bewertet.

### 4.1.3 Endpunkte

Die Nutzenbewertung in diesem Bericht erfolgte hinsichtlich mehrerer Therapieziele, die unterschiedlich priorisiert wurden. Hieraus leiteten sich die Endpunkte dieses Berichtes ab. Ihre Rangordnung ergab sich aus der Zielsetzung des Berichtes und der Hauptfragestellung. Höchste Priorität hatte die Beantwortung der Frage nach dem Nutzen hinsichtlich der Morbidität und Mortalität.

Entsprechend wurden die Endpunkte dieses Berichtes wie folgt geordnet:

Primäre Endpunkte:

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)

Sekundäre Endpunkte:

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung
- alle unerwünschten Ereignisse
- Absetzen und / oder Reduktion vorbestehender antihypertensiver Medikation

Die Priorisierung der Endpunkte erfolgte aus inhaltlichen und methodischen Gründen (siehe Anhang F). Sie beeinflusste grundsätzlich u. a. das Vorgehen im Hinblick auf die Durchführung von Sensitivitätsanalysen und erhöht die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu den primären Endpunkten, indem die Wahrscheinlichkeit von Problemen durch multiples Testen vermindert wird.

Eine Bewertung der sekundären Endpunkte Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse sowie Absetzen / Reduktion antihypertensiver Medikation erforderte Angaben zur Dauer und zum Ausmaß der Blutdruckänderung oder Angaben zu einem primären Endpunkt.

Das geplante endpunktabhängige methodische Vorgehen bei der Datenextraktion, Robustheitsprüfung, Datenanalyse und -synthese im Rahmen einer Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur wird in Anhang F dargestellt.

Dieses Vorgehen auf Ebene der Sekundärliteratur entfiel letztlich, da sich im Laufe dieses Projektes herausstellte, dass eine Nutzenbewertung direkt anhand von Primärstudien bei der schließlich vorliegenden Evidenzsituation vorteilhafter war.

#### **4.1.4 Studientypen**

Für die Nutzenbewertung von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit essenzieller Hypertonie sollten ausschließlich auf RCTs basierende zusammenfassende Analyseergebnisse (z. B. Meta-Analysen) oder Einzelergebnisse herangezogen werden. Ergebnisse von Studien oder separaten Analysen, die nicht auf RCTs beruhten, wurden nicht berücksichtigt. RCTs liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die Nutzenbewertung stützte sich letztlich nur auf Primärstudien, d. h. RCTs.

#### **4.1.5 Studiendauer**

Die vorliegende Untersuchung legt dem Versorgungsalltag folgend explizit den langfristigen Nutzen einer Intervention zur Steigerung der körperlichen Aktivität dar. Bezüglich der Mortalität und Morbidität waren hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant.

Daher wurden zur Beurteilung sämtlicher Endpunkte nur zusammenfassende Analysen oder Einzelergebnisse von Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt. Auch im Fall von RCTs mit Cross-over-Design wurde eine Mindestbeobachtungsdauer von jeweils 24 Wochen für jede Behandlungsperiode gefordert.

#### **4.1.6 Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von systematischen Übersichten und Primärstudien**

Es wurden zunächst alle systematischen Übersichten identifiziert, die alle Selektionskriterien erfüllten (Tabelle 1). Anschließend wurden diese unterschiedlichen Studiensammlungen zugeordnet, die entsprechend unterschiedlich im Rahmen der Nutzenbewertung verwendet wurden. Diese Klassifikation – und zum Teil auch die Selektion – erfolgte auf Basis des Qualitätsindex nach Oxman und Guyatt (siehe [22,23] sowie Formblatt mit Bewertungskriterien in [24] und Bewertungsbogen nach Oxman und Guyatt in Anhang E). Der grundsätzliche Ablauf ist in Abbildung 1 übersichtlich dargestellt.

Tabelle 1: Selektionskriterien und Klassifikationskriterium für systematische Übersichten

<b>Selektionskriterien für systematische Übersichten</b>	
S1	Such- und Einschlusskriterien berücksichtigen RCTs
S2	Such- und Einschlusskriterien erfüllen mindestens die Einschlusskriterien E1 bis E3 für RCTs <sup>a</sup>
S3	Übersicht auf Basis von Primärstudien (Ausschluss z. B. von Zusammenfassungen systematischer Übersichten in EBM-Journalen, Tertiärliteratur)
S4	Übersicht im Volltext verfügbar
S5	Publikationsdatum ab 1997
S6	Publikationssprache der systematischen Übersicht: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch, Italienisch
S7	Suche und Studienselktion valide entsprechend den von Oxman und Guyatt definierten Kriterien 1, 2, 4 [24] <sup>b</sup>
<b>Klassifikationskriterium für systematische Übersichten</b>	
K1	Gesamtpunktzahl nach Oxman und Guyatt $\geq 5$
<p>a: Gehen die Kriterien für die Suche und den Einschluss von Primärstudien über diejenigen dieses Berichtes hinaus, können diese Übersichten dennoch berücksichtigt werden: Für die dargestellten berichtsrelevanten Ergebnisse muss aber deutlich sein, dass sie auf Studien basieren, die diesen Einschlusskriterien des Berichtes entsprechen. Hierdurch wird ermöglicht, dass auch Übersichten mit einem weiter gefassten Ansatz berücksichtigt werden können, die z. B. berichtsrelevante Informationen in entsprechenden Subgruppenanalysen darstellen.</p> <p>b: Auflistung der einzelnen Kriterien von Oxman und Guyatt des Bewertungsbogens in Anhang E.</p>	

Für die Nutzenbewertung wurden nur Ergebnisse berücksichtigt, die auf Primärstudien basieren, welche alle nachfolgend in Tabelle 2 dargestellten Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 2: Einschlusskriterien für Primärstudien bzw. für Ergebnisse aus Primärstudien in systematischen Übersichten

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Erwachsene Patienten mit essenzieller (primärer) arterieller Hypertonie, wie in Abschnitt 4.1.1 beschrieben
E2	Prüfintervention: Maßnahmen zur Steigerung der körperlichen Aktivität, wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben
E3	Vergleichsbehandlung: Fehlen einer entsprechenden Intervention, wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben
E4	Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 definiert
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Beobachtungsdauer $\geq$ 24 Wochen, wie in Abschnitt 4.1.5 beschrieben
E7	Sofern eine Ergebnisextraktion direkt aus Primärstudien erfolgt, Publikationssprache: Englisch, Deutsch <sup>a</sup>
E8	Keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
E9	Vollpublikation verfügbar <sup>b</sup>
<p>a: Sofern im Rahmen der Prüfung der internen Robustheit eine Primärstudie im Volltext zu evaluieren ist, die nur in einer hier nicht berücksichtigten Sprache publiziert wurde, kann dieses Kriterium – jedoch nur im begründeten Einzelfall – erweitert werden.</p> <p>b: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p>	

## 4.2 Informationsbeschaffung

### 4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten systematischen Übersichten wurde am 17.02.2009 durchgeführt und ist in Anhang A dokumentiert. Dazu wurden folgende Quellen durchsucht:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Des Weiteren erfolgte am 29.09.2009 eine Ergänzungsrecherche nach potenziell relevanten Primärstudien, die in Anhang B dokumentiert ist. Damit sollten die Evidenzbasislücken geschlossen werden (vgl. 5.3 und Tabelle 5). Es erfolgte daher eine zusätzliche Suche nach deutschsprachig publizierten RCTs in den bibliografischen Datenbanken über den gesamten Zeitraum. Die Suche nach englischsprachiger berichtsrelevanter Primärliteratur erfolgte ab

2001 ohne weitere Einschränkungen und erfasste damit hinsichtlich der Studien mit Cross-over-Design auch den Zeitraum 2001 bis 2002. Folgende Quellen wurden dazu herangezogen:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

#### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

Eine Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie Autorenanfragen waren im Allgemeinen nicht vorgesehen. Sofern jedoch Unklarheiten zu zentralen Fragen des Designs und der Ergebnisse bestehen und durch eine adäquate Beantwortung ggf. unmittelbare und relevante Auswirkungen auf das Fazit möglich wären, waren Autorenanfragen vorgesehen. Dies war in diesem Projekt der Fall hinsichtlich der Ergebnisse einer Primärstudie (Halbert 2000). Die Bewertung der übrigen Studien konnte auf Grundlage der publiziert vorliegenden Daten erfolgen<sup>2</sup>.

#### **4.2.3 Selektion relevanter Studien, Bildung und Beschreibung der unterschiedlichen Evidenzquellen**

Die Selektion relevanter Studien erfolgte grundsätzlich durch 2 Gutachter unabhängig voneinander. Dazu wurde das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

Die aus den Recherchen vorliegenden Referenzen wurden anhand ihres Titels und ggf. einer Kurzzusammenfassung (Abstract) von 2 Gutachtern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Gutachter als potenziell relevant erachteten, wurden als Volltext auf Relevanz geprüft. Referenzen, die nur 1 Gutachter als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Gutachtern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant eingestuft oder ggf. anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Gutachtern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Publikationen bezeichnet:

- Volltexte, die von beiden Gutachtern als relevant erachtet wurden
- Volltexte, die zunächst nur von einem der beiden Gutachter, aber nach anschließender Diskussion von beiden Gutachtern als relevant erachtet wurden

---

<sup>2</sup> Gleichwohl wurden die Autoren bzw. Herausgeber von zwei Übersichten [15,26] kontaktiert, um Informationen zu erhalten, die im Rahmen der Projektbearbeitung, z. B. der Entwicklung der Recherchestrategie, möglicherweise hilfreich gewesen wären. Entsprechende Informationen oder sonstige berichtsrelevante Daten wurden auf diesem Wege allerdings nicht erhalten und flossen nicht in den Bericht ein.

Diese Vorgehensweise galt sowohl für die Referenzen, die über die Suche nach systematischen Übersichten gefunden wurden, als auch für jene von potenziell relevanten RCTs, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifiziert wurden (siehe Abschnitt 4.2.3.4).

Die Selektion und Klassifizierung von systematischen Übersichten erfolgte nach den in Abschnitt 4.1.6 beschriebenen Kriterien (Tabelle 1). In Abbildung 1 ist der geplante Ablauf der Vorgehensweise übersichtlich dargestellt.

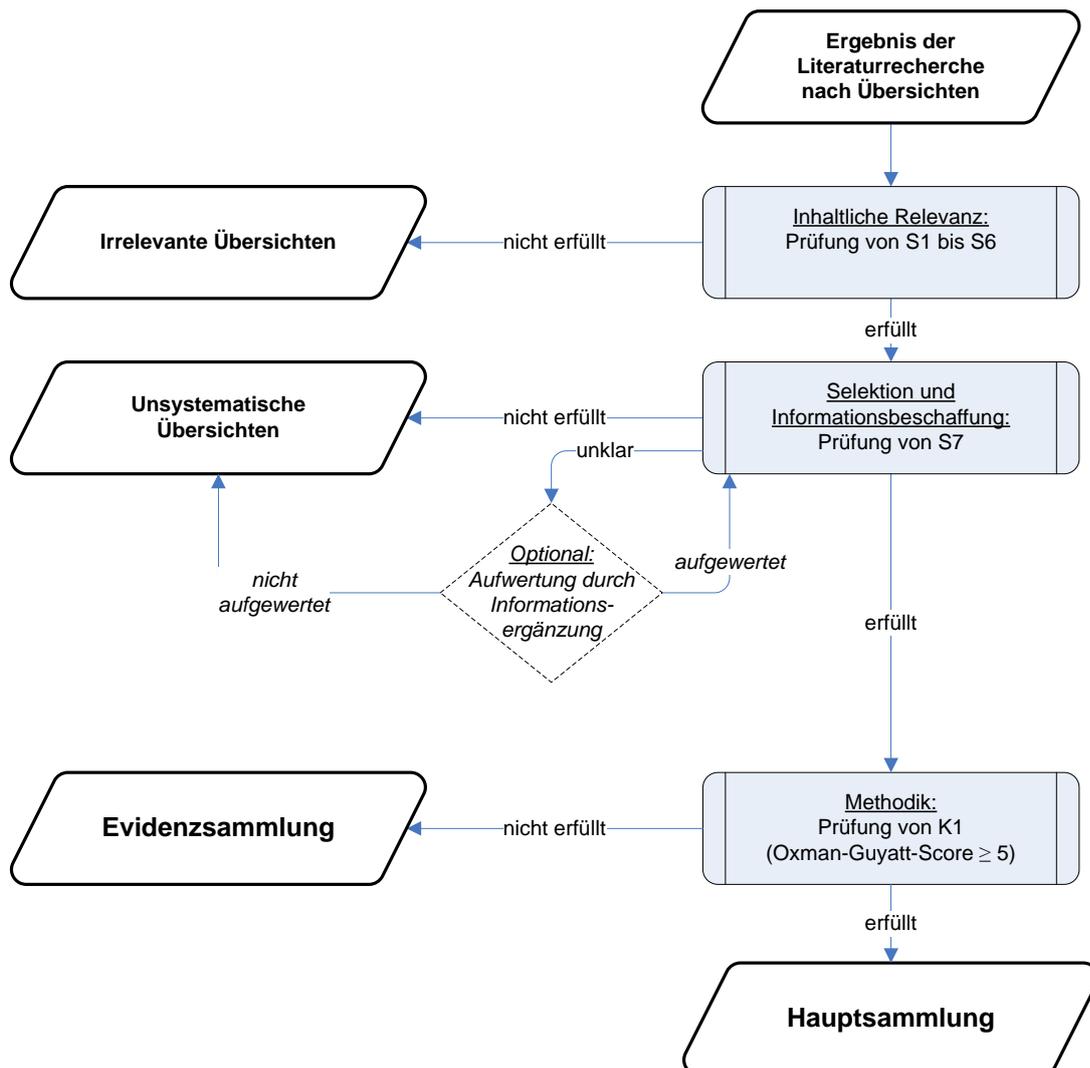


Abbildung 1: Selektion und Klassifizierung von Übersichten im Bericht<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Zu beachten ist, dass die Sammlung „Unsystematische Übersichten“ auch Übersichten enthält, die unklare Informationen zur Studienselektion enthalten und bei denen keine Aufwertung erfolgte. Im Rahmen der Berichtserstellung werden diese Arbeiten jedoch behandelt wie unsystematische Übersichten.

Es ist die primäre Intention einer Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur, möglichst viele robuste berichtsrelevante Informationen direkt aus hochwertigen themenrelevanten systematischen Übersichten zu übernehmen. Wo dies nicht möglich ist, müssen Informationen aus weiteren Quellen ergänzt werden. In einem ersten Schritt war daher vorgesehen, alle verfügbaren systematischen Übersichten in 2 Gruppen einzuteilen, die zusammen mit aus Ergänzungsrecherchen identifizierten Primärstudien dann insgesamt 3 Evidenzquellen für die Nutzenbewertung darstellen: Hauptsammlung, Evidenzsammlung und Primärstudien.

#### **4.2.3.1 Hauptsammlung**

Die Hauptsammlung soll alle hochwertigen themenrelevanten systematischen Übersichten enthalten. Sie erfüllen alle Selektionskriterien (S1–S7) für systematische Übersichten und sind zusätzlich mit mindestens 5 Punkten auf dem Qualitätsindex nach Oxman und Guyatt bewertet. Indirekt sind darin aber auch alle in diesen Übersichten eingeschlossenen für die Nutzenbewertung relevanten RCTs erfasst.

Diese Übersichten enthalten Ergebnisse, die nach Möglichkeit zur Datenanalyse und Datensynthese für die Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur und ggf. darüber hinaus zur Identifizierung von relevanten Primärstudien, d. h. zur Informationsbeschaffung, herangezogen werden.

#### **4.2.3.2 Evidenzsammlung**

Die Evidenzsammlung soll alle themenrelevanten systematischen Übersichten umfassen, die alle Selektionskriterien (S1–S7) für systematische Übersichten erfüllen und daher eine hochwertige systematische Suche und Studienselektion aufweisen. Allerdings erreichen diese Übersichten aufgrund sonstiger methodischer Mängel weniger als 5 Punkte auf dem Qualitätsindex nach Oxman und Guyatt. Diese Übersichten waren nur für die Identifizierung von relevanten Primärstudien, d. h. nur für die Informationsbeschaffung, vorgesehen.

#### **4.2.3.3 Aufwertung durch Informationsergänzung in Übersichten**

Entsprechend der Projektskizze mussten thematisch relevante Übersichten, bei denen die Recherche bzw. Studienselektion unzureichend beschrieben war, i. d. R. als „unsystematische Übersichten“ ausgeschlossen werden. Abhängig von der Evidenzlage zum Thema war es im begründeten Einzelfall – sofern sinnvoll – vorgesehen, die Unklarheiten hinsichtlich der Recherche oder Studienselektion durch eine Autorenanfrage zu beseitigen, um danach eine weitere Einteilung zu ermöglichen (vgl. 4.2.2). Dies sollte nur dann erfolgen, wenn Anzeichen dafür bestanden, dass die Arbeit – abgesehen von einer intransparenten Darstellung in der Informationsbeschaffung – prinzipiell wertvolle Informationen mit ggf. unmittelbaren und relevanten Auswirkungen auf das Fazit liefern könnte.

#### **4.2.3.4 Ergänzungsrecherche**

Eine Ergänzungsrecherche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken war beim Vorliegen von Evidenzbasislücken vorgesehen und war insbesondere für berichtsrelevante Recherchezeiträume notwendig, welche durch die Suchzeiträume der zuvor genannten Sammlungen nicht abgedeckt wurden. Dies konnte erst nach Sichtung der systematischen Übersichten und Evaluation der Hauptsammlung und der Evidenzsammlung beurteilt werden.

### **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Literatur hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und ggf. weiterer Informationsquellen ab.

Wie oben bereits erwähnt, erfolgten die Informationsbewertung, -synthese und -analyse im vorliegenden Rapid Report letztlich ausschließlich auf Basis von Primärliteratur, entsprechend der prädefinierten Vorgehensweise. Die Gründe hierfür sind in Abschnitt 5.6 näher erläutert.

Zur transparenten Darstellung der Planung und Umsetzung des Vorgehens wird an einigen Stellen der Abschnitte 4.3 und 4.4 auch jener Teil der ursprünglich angestrebten Vorgehensweise auf Basis von Sekundärliteratur beschrieben, der letztlich nicht zur Anwendung kam.

#### **4.3.1 Bewertung der inhaltlichen Bedeutung von Übersichten und Primärstudien**

Die inhaltliche Relevanz einer Übersicht ergab sich aus ihrer Zielsetzung, welche wiederum durch die verwendeten Einschlusskriterien für die Primärstudien abgebildet wurde (Tabelle 2), insbesondere durch die Angaben zur Patientenpopulation, Intervention, Vergleichsgruppe und den Zielgrößen. Dies galt dementsprechend auch für die inhaltliche Bedeutung der Primärstudien.

#### **4.3.2 Bewertung der Selektion und Informationsbeschaffung sowie Qualität der Übersichten**

Thematisch relevante Übersichten wurden zunächst auf ein adäquates methodisches Vorgehen bei der Recherche und Studienauswahl geprüft. Dabei wurden die Kriterien der validierten Qualitätsbewertung für systematische Übersichten nach Oxman und Guyatt angewandt, die neben Angaben zur Art und Anzahl der durchsuchten Quellen, den Suchzeiträumen und den verwendeten Suchbegriffen auch das Vorgehen bei der Studienselektion erfassen (Kriterien 1, 2 und 4, vgl. Anhang E und [24]). Systematische Übersichten, die in diesem Schritt als adäquat bewertet wurden, wurden daraufhin hinsichtlich ihrer allgemeinen Qualität anhand der übrigen Kriterien des Qualitätsindex nach Oxman und Guyatt beurteilt. Nach dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt gelten systematische Übersichten insgesamt dann als

methodisch hochwertig, wenn sie von 2 voneinander unabhängigen Gutachtern mit mindestens 5 von 7 möglichen Punkten bewertet werden.

### **4.3.3 Bewertung der Robustheit der Information**

Die Prüfung der Ergebnissicherheit erfolgt bei Übersichtsarbeiten und Primärliteratur naturgemäß unterschiedlich. Bei systematischen Übersichten ist durch die indirekte Abbildung der Primärdaten eine zusätzliche Quelle der Ergebnisunsicherheit enthalten. Daher wurden besondere Ansprüche an die Transparenz gestellt, die über die Parameter von Oxman und Guyatt hinausgehen (siehe 4.3.3.2). Im Hinblick auf das Ausmaß der Robustheit der Ergebnisse in systematischen Übersichten muss bei deren Überprüfung auch berücksichtigt werden, dass eine Verzerrung der Ergebnisse durch das Fehlen von Informationen in den Übersichten möglich ist.

#### **4.3.3.1 Robustheit und Datenkonsistenz der Übersichten**

Da in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Studienergebnisse direkt aus Übersichten übernommen werden konnten, war das nachfolgend dargestellte, initial geplante Vorgehen nicht erforderlich.

Bei systematischen Übersichten war vorgesehen, zunächst vor allem die Vollständigkeit und Richtigkeit der aus Primärstudien extrahierten Ergebnisse sowie der berichteten Qualitätsbewertung von Primärstudien zu kontrollieren. Dieser Schritt zielt also auf die Robustheit bzw. Belastbarkeit der Evidenz innerhalb der Übersichten selbst. Für primäre Endpunkte war diesbezüglich eine möglichst vollständige Überprüfung vorgesehen. Wenn dies nicht möglich war, etwa aufgrund der Publikationssprache der Primärliteratur, oder wenn die Publikation nicht erhältlich war, durfte das Ausmaß der fehlenden Information einen vertretbaren Rahmen nicht übersteigen. Für sekundäre Endpunkte sollte diese Überprüfung stichprobenartig erfolgen. Der Umfang der Stichprobe war in der Projektskizze anhand der zugrunde liegenden Datenbasis exakt festgelegt.

Es war ein zweiter Schritt geplant, in dem geprüft werden sollte, ob das Ergebnis der Übersicht infrage gestellt werden würde durch Evidenz, die nicht Teil der Übersicht war. Hierzu sollte ein Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Übersichten erfolgen sowie beurteilt werden, ob Ergebnisse aus zusätzlichen Primärstudien das bisherige Gesamtergebnis ändern könnten.

Bei diesem Vorgehen hängen Art und Ausmaß der Prüfung dieser Robustheitsaspekte davon ab, ob die Ergebnisse sich auf einen primären oder sekundären Endpunkt beziehen (siehe 4.1.3). Eine tabellarische Übersicht ist in Anhang F dargestellt.

#### **4.3.3.2 Transparente Qualitätsparameter-Darstellung in Übersichten**

Da in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Studienergebnisse direkt aus Übersichten übernommen werden konnten, war das nachfolgend beschriebene, initial geplante Vorgehen letztlich nicht erforderlich.

Um Angaben direkt aus systematischen Übersichten verwenden zu können, hätten die Qualitätsparameter für jede für die Nutzenbewertung relevante Primärstudie transparent und eindeutig zuzuordnen sein müssen. Es wäre eine Darstellung zentraler Elemente des Verzerrungspotenzials erforderlich gewesen, insbesondere Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung, Angaben zur Verblindung und Angaben zur Umsetzung des ITT-Prinzips.

Hochwertige systematische Übersichten ohne diese transparente Qualitätsparameter-Darstellung waren optional durch eine eigenständige Qualitätsbewertung der Primärliteratur aufwertbar. Dies war dann vorgesehen, wenn es bei vorliegender Evidenzlage sinnvoll erschien und fazitrelevante Erkenntnisse zu erwarten waren.

#### **4.3.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Primärstudien**

Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse des vorliegenden Berichtes wurden direkt aus randomisierten kontrollierten Studien extrahiert. Sie wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, sowie der Validität der Messinstrumente überprüft. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Es wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers

##### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

#### **4.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Hierzu wurden sie zunächst systematisch extrahiert. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

##### **4.4.1 Extraktion, Darstellung und Zusammenfassung der Ergebnisse**

Eine Extraktion erfolgte nur bezüglich der in der Projektskizze prospektiv definierten relevanten Zielgrößen und Parameter. Hätten sich im Rahmen der Analyse zur Nutzenbewertung der Maßnahme wesentliche neue Aspekte ergeben, deren Nichtberücksichtigung die Robustheit der Bewertung deutlich einschränken würde und die daher berücksichtigt werden müssten, so wäre die Extraktion entsprechend erweitert worden.

Die Extraktion der Daten der eingeschlossenen Übersichten und weiterer relevanter Primärstudien wurde anhand von strukturierten Datenextraktionsbögen vorgenommen bzw. erfolgte direkt in Evidenztabellen, sofern sie im Report unmittelbar dargestellt sind. Ein Gutachter führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Gutachter überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch eine Diskussion zwischen den Gutachtern aufgelöst.

Daten, die vollständig aus Primärstudien (RCTs) extrahiert wurden, wurden in einem eigenständigen standardisierten Datenextraktionsbogen für RCTs erfasst. Bei einer ergänzenden Datenextraktion aus RCTs, die in einer systematischen Übersicht der

Hauptsammlung eingeschlossen sind, wären diese zusätzlich erhobenen Daten im Datenextraktionsbogen der systematischen Übersicht dokumentiert worden.

Voneinander abhängige systematische Übersichten wären insgesamt nur einmal berücksichtigt worden. Als abhängig gelten z. B. Aktualisierungen durch dieselbe Autorengruppe. Wenn abhängige systematische Übersichten untereinander nur zum Teil dieselben Studien einschließen, war vorgesehen, dass zusätzlich die relevanten nicht übereinstimmenden Daten aus den jeweiligen Übersichten extrahiert und bewertet werden.

Folgende Informationen wurden aus bzw. zu Übersichten sowohl der Evidenzsammlung als auch der Hauptsammlung systematisch extrahiert bzw. erhoben:

- Autor und Publikationsjahr
- Fragestellung
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Angaben zur Literaturrecherche
- Qualitätsindex nach Oxman und Guyatt
- Sponsoren
- Interessenkonflikte der Autoren

Es wären zusätzliche Informationen aus systematischen Übersichten der Hauptsammlung erfasst worden, sofern diese für eine Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur herangezogen worden wären.

Um Evidenzbasislücken zu identifizieren, für die eine Ergänzungsrecherche erforderlich war, wurden in erster Linie die Suchzeiträume der systematischen Übersichten der Hauptsammlung und Evidenzsammlung zusammenfassend dargestellt. Diese Daten wurden in Form einer Tabelle aufgelistet, wobei neben den Suchzeiträumen auch darauf geachtet wurde, ob möglicherweise zu restriktive Selektionskriterien der systematischen Übersichten eine zusätzliche Ergänzungsrecherche erforderten. Zur Darstellung der Evidenzbasis siehe Tabelle 5.

Des Weiteren wurde ein Studienspiegel erstellt (Tabelle 6), der eine Zusammenschau aller für die Nutzenbewertung relevanten Primärstudien ermöglicht. Die Auflistung erfolgte nach Evidenzquellen gruppiert (Hauptsammlung, Evidenzsammlung, Durchsicht von Literaturverzeichnissen, Primärstudien aus Ergänzungsrecherchen).

Um einerseits die endpunktspezifische Evidenzlage darzustellen und andererseits eine Grundlage für die nachfolgende Informationssynthese zu schaffen, war in der Projektskizze für jeden primären und sekundären Endpunkt die Erstellung einer entsprechenden

Übersichtstabelle vorgesehen. Daraus sollte ersichtlich werden, aus welchen Evidenzquellen Ergebnisse zum jeweiligen Endpunkt überhaupt vorliegen und ob bzw. in welcher Form diese berichtet sind (z. B. quantitative Analysen in systematischen Übersichten, vollständig berichtete Einzelergebnisse oder Ergebnisse direkt aus RCTs). Diese Auflistung war jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erforderlich, da keine Studienergebnisse direkt aus Übersichten übernommen werden konnten. Die Art der Ergebnisdarstellung und -zusammenfassung wäre davon abhängig gewesen, ob es sich um einen primären oder sekundären Endpunkt handelt (siehe auch Abschnitt 4.1.3).

#### 4.4.2 Meta-Analysen

Grundsätzlich sollten relevante Ergebnisse zusammenfassender Analysen aus systematischen Übersichten verwendet werden. Wenn erforderlich bzw. abhängig von der Priorisierung des Endpunktes konnten neue Meta-Analysen gerechnet werden, z. B. wenn anzunehmen war, dass Ergebnisse aus zusätzlichen Studien das Gesamtergebnis verändern würden (siehe auch 4.1.3 und Tabelle 18 sowie 4.4.1). Dies war im vorliegenden Projekt letztlich nicht der Fall.

Sofern Primärstudien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden vorzugsweise die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [26]. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kamen auch andere Effektmaße zum Einsatz.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [27]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

### 4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Bei heterogenen Ergebnissen waren Sensitivitätsanalysen u. a. zur Abschätzung des Einflusses methodischer Faktoren auf die Ergebnisse geplant. Insbesondere die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wurde hierfür verwendet. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, z. B. die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes.

Grundsätzlich kann das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

### 4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. Es war geplant, in die Untersuchung von Effektmodifikatoren die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einzubeziehen. Außerdem sollten laut Projektskizze eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- BMI bzw. Körpergewicht bei Interventionsbeginn
- Blutdruck bei Interventionsbeginn
- Intensität der Intervention
- Charakter der Intervention (z. B. aerobes Training, Krafttraining, isometrisches Training)

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei der Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise konnte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

#### **4.5 Änderungen im Vergleich zur Projektskizze**

Aufgrund der geringen Zahl relevanter systematischer Übersichten war der berichtsrelevante Suchzeitraum zum Teil nur durch eine einzelne systematische Übersicht abgedeckt. Es stellte sich ferner heraus, dass die Literaturrecherche nach potenziell relevanter Literatur älteren Publikationsdatums in den Literaturdatenbanken vergleichsweise sensitiv erfolgen musste, da die Verschlagwortung mancher älterer Arbeiten unbefriedigend war. Daher wurde zusätzlich nach weiteren RCTs in den Referenzlisten von sämtlichen identifizierten thematisch geeigneten Übersichten gesucht, die aufgrund einer unzureichenden Beschreibung ihrer Recherche und Studienselektion nicht in den Rapid Report eingeschlossen werden konnten (Anhang C). Dies war in der Projektskizze nicht vorgesehen, erschien aber sinnvoll, um die Ergebnissicherheit des Berichtes weiter zu erhöhen und die Wahrscheinlichkeit zu verringern, berichtsrelevante Informationen zu übersehen.

## **5 Ergebnisse**

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung dargestellt. Dies umfasst neben der Suche nach publizierten systematischen Übersichten und der Selektion von berichtsrelevanten systematischen Übersichten auch die Identifizierung weiterer relevanter Primärstudien, die in diesen Übersichten nicht erfasst wurden. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der Resultate zu den vordefinierten Therapiezielen an.

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche nach systematischen Übersichten**

Die Suchstrategien für die Recherche in den bibliografischen Datenbanken sind in Anhang A aufgeführt.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Übersichten in den bibliografischen Datenbanken und die Literatursichtung gemäß den Selektionskriterien (vgl. 4.1.6).

Nach Entfernen der Duplikate auf Datenbankebene umfasste der Datensatz 777 Treffer, von denen zunächst 94 Zitate aufgrund fehlender Aktualität (Publikationsjahr vor 1997) ausgeschlossen wurden. Damit standen insgesamt 683 Referenzen für die Sichtung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Gutachter zur Verfügung. Von diesen wurden anschließend 623 Referenzen als für die Bewertung nicht relevant aussortiert, sodass am Ende dieses Sichtungsschrittes 60 potenziell relevante Sekundärpublikationen übrig blieben. Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss der 60 Publikationen erfolgte auf Volltextebene und wurde wiederum von 2 Gutachtern voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung nach Diskussion im Konsens getroffen. 41 Referenzen wurden nach Sichtung im Volltext als nicht relevant beurteilt. Weitere 16 Volltexte wurden ausgeschlossen, weil ihre Suche oder Studienselektion nicht als valide eingestuft wurde (vgl. 4.1.6) – darunter 5 mit eindeutig unsystematischer und 11 mit unklar beschriebener Vorgehensweise. Die Liste aller ausgeschlossenen Volltexte findet sich unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Am Ende der Literaturrecherche verblieben 3 relevante Übersichten, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden (Tabelle 3).

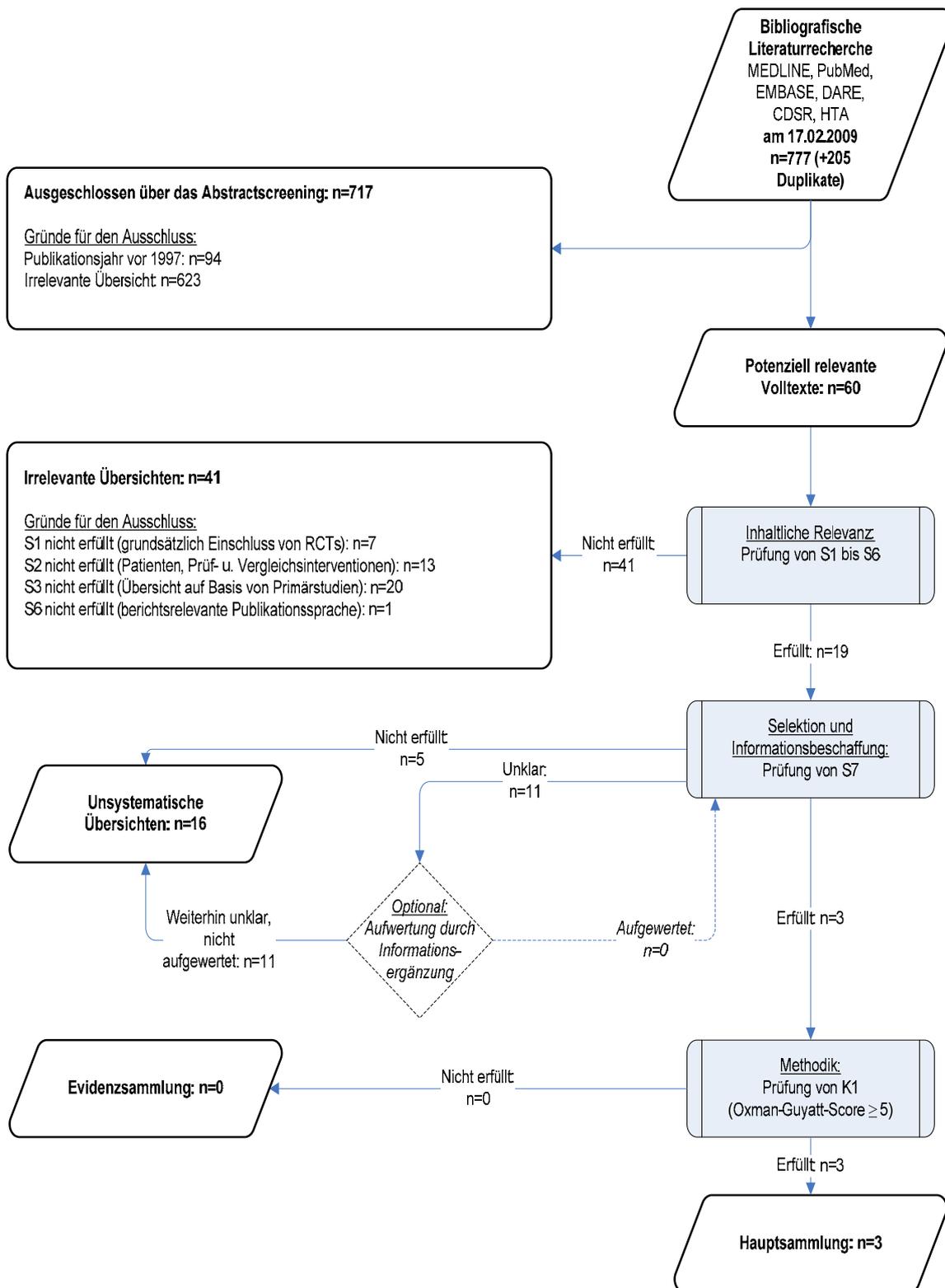


Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung der Sekundärliteratur

### 5.1.2 Eingeschlossene systematische Übersichten und deren Zuordnung zu den Evidenzquellen

Tabelle 3 zeigt die für dieses Projekt methodisch und inhaltlich relevanten Publikationen. Die Zuordnung zu den Evidenzquellen erfolgte auf Basis der Gesamtpunktzahl nach Oxman und Guyatt [24]. Sie wurde für jede eingeschlossene systematische Übersicht jeweils von 2 Gutachtern voneinander unabhängig ermittelt. Alle systematischen Publikationen wurden von beiden Gutachtern mit mindestens 5 von 7 Punkten bewertet und daher der Hauptsammlung zugeteilt. Übersichten mit einer systematischen Suche, aber mit sonstigen Mängeln fanden sich folglich nicht, entsprechend blieb die Evidenzsammlung leer. Der Konsensprozess entfiel, weil alle Bewertungen bzgl. des Einschlusses übereinstimmten.

Tabelle 3: Eingeschlossene systematische Übersichten und Evidenzquellen-Zuteilung

Vollpublikation <sup>a</sup>	Punktezahl anhand des Oxman-Guyatt-Index		Resultierende Evidenzquelle
	Gutacher A	Gutacher B	
<b>Yeh 2008</b>	5	6	Hauptsammlung
<b>Dickinson 2006</b>	7	6	Hauptsammlung
<b>Whelton 2002</b>	6	5	Hauptsammlung

a: Die zugehörigen Referenzen sind in Abschnitt 8.1 aufgeführt.

## 5.2 Eigenschaften der eingeschlossenen systematischen Übersichten

Die identifizierten relevanten Übersichten wurden im Zeitraum 2002 bis 2008 veröffentlicht. Tabelle 4 zeigt die Angaben zu den zugrunde gelegten Ein- und Ausschlusskriterien für Primärstudien der in diesem Bericht berücksichtigten Übersichten. Dort finden sich auch nähere Angaben zur Suche und zu den Sponsoren.

### 5.2.1 Ein- / Ausschlusskriterien für die zugrunde gelegten Primärstudien

Sämtliche Übersichten untersuchten die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf den Blutdruck in Populationen mit erwachsenen hypertensiven Patienten. Die Mindeststudien-dauer für den Einschluss in die Übersichten war in der Arbeit Yeh 2008 mit > 1 Woche, in Whelton 2002 mit 2 Wochen und in Dickinson 2006 mit 8 Wochen vorgegeben. In der Übersicht Yeh 2008 war die Studienselektion nicht auf RCTs eingeschränkt, wohingegen die Übersichten der beiden anderen Autorengruppen ausschließlich nach RCTs suchten, wobei Dickinson 2006 für die Intervention "körperliche Aktivität" Studien mit Cross-over-Design nicht berücksichtigte.

### **5.2.2 Suchzeiträume**

Die Zeitpunkte der letzten Suche der in diesem Rapid Report eingeschlossenen Übersichten lagen zwischen September 2001 und Januar 2007. Eine Autorengruppe (Dickinson 2006) begann mit der Suche in elektronischen Datenbanken erst 1998 und identifizierte davor publizierte Studien über Referenzlisten in systematischen Reviews, Meta-Analysen und Guidelines. Nähere Angaben zu den Suchzeiträumen und den daraus resultierenden Evidenzbasislücken finden sich in Tabelle 5.

### **5.2.3 Sponsoring**

Angaben zu Sponsoren der Übersichten finden sich in 2 der 3 eingeschlossenen Arbeiten. In der dritten Übersicht (Yeh 2008) wird zumindest auf eine finanzielle Unterstützung von 2 Autoren durch die National Institutes of Health (NIH) hingewiesen. Potenzielle Interessenkonflikte werden nur in Dickinson 2006 für einen Teil der Autoren, die finanzielle Unterstützung seitens der pharmazeutischen Industrie für unterschiedliche Tätigkeiten wie Beratung, Vorträge und Durchführung von klinischen Studien erhalten haben, angeführt.

Tabelle 4: Kriterien der eingeschlossenen systematischen Übersichten

	<b>Whelton 2002</b>	<b>Dickinson 2006</b>	<b>Yeh 2008</b>
<b>Fragestellung</b>	Bestimmung der Auswirkungen von Ausdauertraining auf den Blutdruck	Bestimmung der Auswirkungen von Lifestyle-Interventionen auf die Hypertonie	Auswirkungen von Tai-Chi auf Blutdruck und Hypertonie
<b>Relevante Ein-/Ausschlusskriterien</b>	E: Alter $\geq$ 18; RCTs; Ausdauertraining als einzige Intervention; $\geq$ 2 Wochen Studiendauer; Angaben zur Blutdruckänderung; Publikation in englischer Sprache  A: k. A.	E: Erwachsene; RCTs; SBD $\geq$ 140 und / oder DBD $\geq$ 85 mmHg; Vergleich mit Placebo / „Sham-Therapie“, „Usual Care“ oder keiner Behandlung, ggf. zusätzliche antihypertensive Behandlungen mussten in beiden Vergleichsgruppen durchgeführt werden; $\geq$ 8 Wochen Studiendauer; Blutdruck als Endpunkt berichtet; Publikation in englischer Sprache  A: Schwangerschaft; sekundäre Hypertonie oder Nierenerkrankungen; antihypertensive Begleitmedikation, die sich während des Follow-ups änderte; Cross-over-Studien	E: Publikationen in englischer und chinesischer Sprache; Untersuchung von Langzeitauswirkungen („long-term BP changes“) auf Blutdruck (> 1 Woche)  A: k. A.
<b>Suchbegriffe</b>	MeSH: exercise, physical fitness, hypertension und blood pressure “Keywords“: physical activity und aerobic exercise	MeSH und Textwords: hypertension und blood pressure Cochrane-Suchstrategie für RCTs	tai chi, tai chi chuan, ta'i chi, tai ji, taijiquan
<b>Suchzeitraum (bibliografische Datenbanken)</b>	1966–09/2001 (MEDLINE, SPORTDiscus)	1998–05/2003 (MEDLINE, EMBASE, Central)	1966–01/2007 (MEDLINE) 1973–01/2007 (CAB) k. A.–01/2007 (AltHealthWatch) 1969–01/2007 (BIOSIS) 1945–01/2007 (SCI) 1991–01/2007 (EMBASE)

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Kriterien der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Fortsetzung)

	<b>Whelton 2002</b>	<b>Dickinson 2006</b>	<b>Yeh 2008</b>
<b>Sonstige Literaturquellen</b>	Referenzlisten aus Primärliteratur und Reviews	Referenzlisten aus Hypertonie-Guidelines, systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen (vor 1998) (ähnliche Suchstrategie)	Chinese Medical, China Hospital Knowledge, China National Knowledge Infrastructure, China Traditional Chinese Medicine (bis 06/2005), Handsuche in Referenzlisten gefundener Artikel und in den medizinischen Bibliotheken der Universitäten Beijing und Nanjing
<b>Sponsor</b>	National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health (NIH)	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Unterstützung der Autoren durch: National Institutes of Health (NIH), National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)
A: Ausschluss. E: Einschluss. k. A.: keine Angaben.			

### 5.3 Evidenzbasislücken

Die Evidenzbasislücken ergaben sich aus der Zusammenschau der Suchzeiträume der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Hauptsammlung und Evidenzsammlung), wobei zusätzliche, im Sinne des vorliegenden Berichts zu restriktive Einschränkungen zu berücksichtigen waren. So suchte keine der Autorengruppen nach deutschsprachig publizierten Studien. Dickinson 2006 berücksichtigte keine Studien mit Cross-over-Design. In Yeh 2008 wurden ausschließlich Studien mit Tai-Chi als Maßnahme zur Steigerung der körperlichen Aktivität eingeschlossen.

Daraus ließen sich die Rahmenbedingungen für die notwendige Ergänzungsrecherche nach weiteren potenziell relevanten Primärstudien ableiten. Es musste eine zusätzliche Suche nach deutschsprachig publizierten RCTs in den bibliografischen Datenbanken für die Zeit bis Ende 2002 erfolgen. Für den Zeitraum 2001 bis 2002 war neben einer ergänzenden Suche nach RCTs in deutscher Sprache auch eine nach englischsprachigen Studien mit Cross-over-Design erforderlich. Da eine explizite Datenbankrecherche nach diesem Studientyp für diesen Zeitraum aus technischen Gründen nicht sinnvoll erschien, erfolgte für diesen Zeitraum und schließlich für den Zeitraum ab 2003 eine Recherche nach berichtsrelevanter Primärliteratur ohne weitere Einschränkungen. Eine entsprechende Übersicht ist in Tabelle 5 dargestellt.

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 5: Recherchezeiträume der systematischen Übersichten und mögliche Einschränkungen in Bezug auf den Rapid Report

	1966 bis 1997	1998 bis 2000	2001 bis 2002	2003 bis 2006	2007 bis 2009
<b>Yeh 2008</b>	<b>Evidenzbasislücken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sprache: Deutsch</li> <li>▪ Intervention: Sportarten außer Tai-Chi</li> </ul>				
<b>Dickinson 2006</b>	<b>Evidenzbasislücken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suche in elektronischen Datenbanken</li> <li>▪ Sprache: Deutsch</li> <li>▪ Design: Cross-over-Studien</li> </ul>	<b>Evidenzbasislücken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sprache: Deutsch</li> <li>▪ Design: Cross-over-Studien</li> </ul>			
<b>Whelton 2002</b>	<b>Evidenzbasislücken:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sprache: Deutsch</li> </ul>				
<b>Ergänzungsrecherche</b> (zusätzliche Einschränkungen)	Nur bzgl. Sprache: Deutsch				
			Nur bzgl. Design: Cross-over-Studien		
					Uneingeschränkt

#### **5.4 Handsuche nach weiteren publizierten RCTs**

Bei der Überprüfung der Selektionskriterien wurden u. a. 11 Übersichten nach den Kriterien von Oxman und Guyatt deshalb als unsystematisch ausgeschlossen, weil der Prozess der Studienselektion letztlich unklar blieb (siehe Referenzen in Anhang C).

Einerseits lagen diesen 11 ausgeschlossenen Übersichten möglicherweise doch systematische Recherchen zugrunde, andererseits war bei den eingeschlossenen systematischen Übersichten der Suchzeitraum vor 1998 nur durch 1 Arbeit abgedeckt (Whelton 2002). Zudem wurde deutlich, dass Primärstudien älteren Publikationsdatums in den Literaturdatenbanken vergleichsweise unbefriedigend verschlagwortet sind. Diese Umstände waren schließlich dafür ausschlaggebend, dass auch die Referenzlisten dieser 11 Übersichten nach weiteren potenziell berichtsrelevanten RCTs durchsucht wurden zur Steigerung der Sensitivität der Literaturrecherche, obwohl dies in der Projektskizze nicht vorgesehen war. Damit konnte eine zusätzliche berichtsrelevante Studie identifiziert werden (siehe Tabelle 6). Der Datenbankeintrag dieser Studie enthielt keine ausreichenden Anzeichen für einen randomisierten Studientyp, um die Studie in einer Datenbankrecherche erfassen zu können, die mit einem Standardstudienfilter für RCTs durchgeführt wurde. Eine weitere so zusätzlich identifizierte Studie wurde auch durch die Ergänzungsrecherche in bibliografischen Datenbanken erfasst.

#### **5.5 Ergänzungsrecherche nach potenziell relevanter Primärliteratur**

##### **5.5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche nach RCTs**

Die in Abschnitt 5.3 beschriebenen Evidenzbasislücken bilden die Basis der Ergänzungsrecherche. Unter Einhaltung eines 9-monatigen Überschneidungszeitraums zur Vermeidung von Recherchelücken ergab sich daraus die Notwendigkeit einer Suche in den bibliografischen Datenbanken nach relevanten RCTs

- in deutscher Sprache ohne zeitliche Einschränkung und
- in englischer Sprache für den Zeitraum ab dem Jahr 2001 (eine explizite Suche nur nach Cross-over-Studien für die Zeit von 2001 bis 2003 erschien nicht sinnvoll).

Die Ergänzungsrecherche wurde am 29.09.2009 durchgeführt und ergab nach Entfernen von Duplikaten 3059 Treffer. Die entsprechenden Suchstrategien finden sich in Anhang B.

Nach Ausschluss von 3004 Zitaten im Rahmen der Überprüfung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Gutachter verblieben 55 potenziell relevante Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Von diesen wurden insgesamt 52 Arbeiten, wiederum von 2 Gutachtern unabhängig voneinander und bei unterschiedlicher Bewertung nach Diskussion im Konsens, als nicht relevant beurteilt. Grund des Ausschlusses war in den meisten Fällen eine fehlende Themenrelevanz hinsichtlich der Studienpopulation (Studien

hatten keine Patienten mit Hypertonie bzw. keine entsprechende Subgruppe). Die Liste der 52 ausgeschlossenen Volltexte findet sich unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang D.

Von den 3 verbleibenden Publikationen war 1 bereits aus der Handsuche nach weiteren publizierten RCTs bekannt (s.o.).

Durch die Ergänzungsrecherche wurden daher 2 zusätzliche für die Nutzenbewertung relevante Publikationen identifiziert. Eine grafische bzw. tabellarische Darstellung dazu findet sich in Abbildung 3 bzw. Tabelle 6 in Abschnitt 5.7.

## 5.6 Überprüfung der Evidenzlage

In der Projektskizze war ein eigener Arbeitsschritt vorgesehen, in dem die Evidenzlage endpunktspezifisch dargestellt werden sollte, um damit eine Grundlage für die nachfolgende Informationssynthese aus den systematischen Übersichten und weiteren RCTs zu schaffen. Geplant waren entsprechende Übersichtstabellen, in denen auch berücksichtigt wird, ob für alle berichtsrelevanten RCTs eine transparente Darstellung der Qualitätsparameter vorhanden ist. Diese Arbeitsschritte entfielen jedoch für diesen Rapid Report, da für die Nutzenbewertung letztlich ausschließlich Informationen aus Primärstudien herangezogen werden konnten. Eine entsprechende tabellarische Übersicht zu den in den RCTs berichteten relevanten Endpunkten findet sich jedoch in Tabelle 14.

Bei den eingeschlossenen systematischen Übersichten der 3 Autorengruppen zeigte sich für nahezu alle patientenrelevanten Endpunkte, dass keine berichtsrelevanten zusammenfassenden Auswertungen vorlagen bzw. Zahlenangaben zu den Ergebnissen aus einzelnen RCTs – wenn überhaupt – nur unvollständig vorhanden waren. Darüber hinaus war eine transparente Darstellung der Qualitätsparameter der RCTs in keiner der Übersichten aufgeführt, sodass gemäß den Vorgaben in der Projektskizze eine Ergänzung um Informationen aus den Primärstudien erforderlich gewesen wäre.

Unter den gegebenen Umständen war absehbar, dass der zu erwartende Gesamtaufwand einer Nutzenbewertung auf Basis der verfügbaren Sekundärliteratur höher sein würde als der einer Nutzenbewertung auf Basis der zugrunde liegenden Primärliteratur. Für diesen Fall war in der Projektskizze ein Wechsel auf die Primärliteraturebene vorgesehen. Im vorliegenden Rapid Report erfolgte daher die Nutzenbewertung allein auf Basis von RCTs.

## 5.7 Resultierender Studienpool und Übersicht zum Identifikationsprozess

Die RCTs im Studienpool stammen aus insgesamt 3 unterschiedlichen Evidenzquellen:

- aus den systematischen Übersichten der Hauptsammlung,

- aus der Handsuche in den Referenzlisten von Übersichten mit unklarer Studienselektion und
- aus der Ergänzungsrecherche in bibliografischen Datenbanken.

Die Schritte des Literaturscreenings nach relevanten RCTs in den einzelnen Evidenzquellen sind in Abbildung 3 grafisch dargestellt. Im anschließenden Studienspiegel (Tabelle 6) sind die berichtsrelevanten RCTs namentlich aufgeführt und den zugrunde liegenden Evidenzquellen zugeordnet.

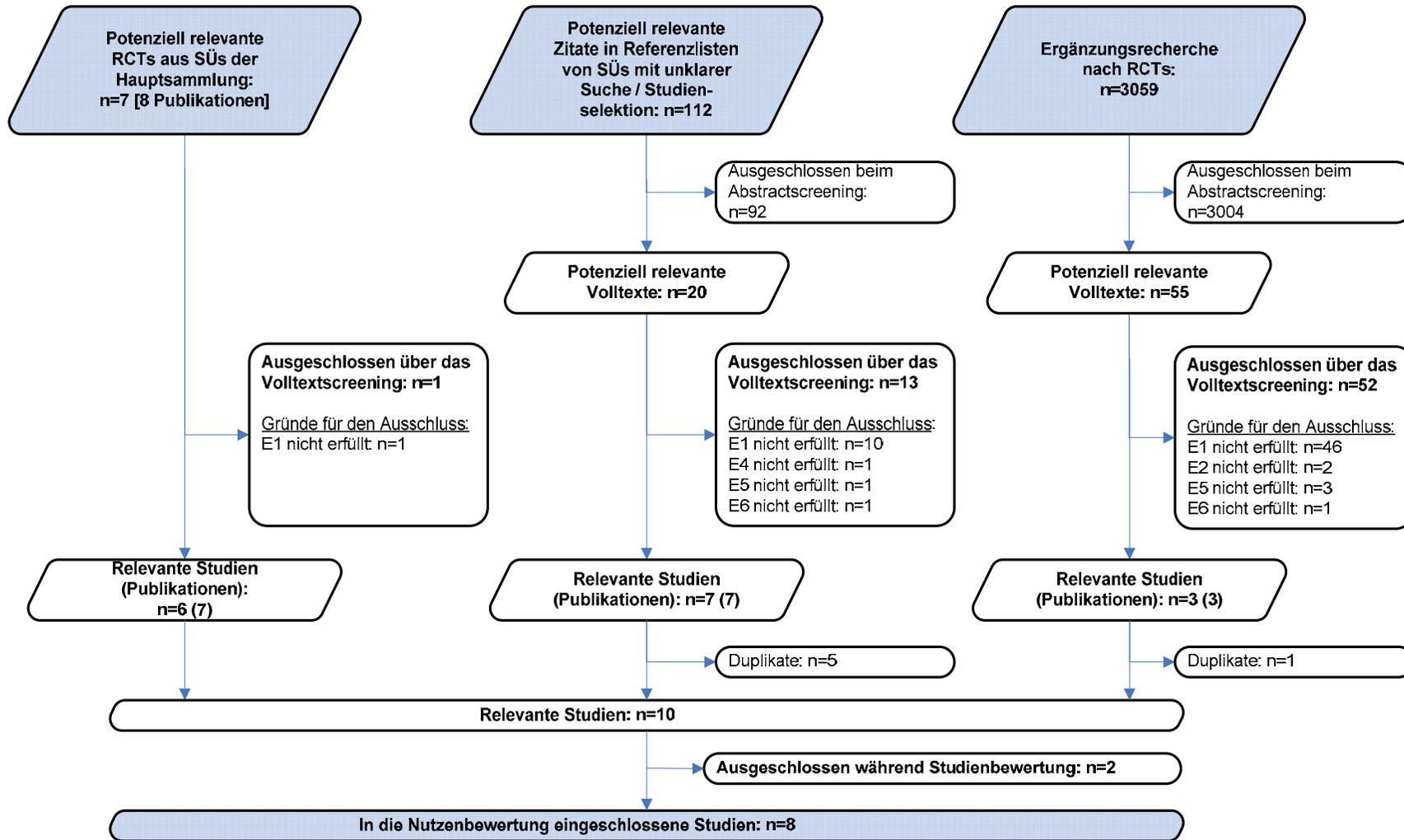


Abbildung 3: Recherche nach relevanten RCTs in den verschiedenen Evidenzquellen

Tabelle 6: Berichtsrelevante RCTs in den jeweiligen Evidenzquellen (Studienspiegel)

Studien $\geq$ 24 Wochen	Hauptsammlung			Referenzlisten	Ergänzungs- recherche
	Whelton 2002	Dickinson 2006	Yeh 2008		
<b>In der Nutzenbewertung berücksichtigte RCTs</b>					
Hagberg 1989	-	x	-	x	-
Cononie 1991	-	-	-	x	-
Anderssen 1995 (ODES)	-	x	-	x	-
Arroll 1995	x	-	-	x	-
Halbert 2000	-	x	-	x	-
Tsuda 2003	-	-	-	x	x
Lee 2007	-	-	-	-	x
Sohn 2007	-	-	-	-	x
<b>In der Nutzenbewertung nicht berücksichtigte RCTs<sup>a</sup></b>					
Amigo 1997	-	x	-	-	-
Blumenthal 2000	x	x	-	x	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.					
a: Die Entscheidung der Nichtberücksichtigung wurde erst während der Studienbewertung und Datenextraktion getroffen. Nähere Angaben hierzu finden sich im nachfolgenden Text.					

2 der zunächst als relevant erachteten Studien (Amigo 1997 und Blumenthal 2000) mussten nach eingehender Analyse im Rahmen der Datenextraktion zu einem späteren Zeitpunkt von der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden. Bei der Beurteilung der Studien zeigte sich, dass einige Angaben zur Patientencharakteristik am Studienbeginn nicht plausibel waren, sodass die Einschlusskriterien des Rapid Reports entgegen der anfänglichen Einschätzung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht erfüllt waren.

In einer Studie (Amigo 1997) waren alle Patienten laut den Angaben in der Kurzzusammenfassung diastolisch im hypertonen Bereich (90 bis 104 mmHg). Aus den Angaben zum Blutdruck am Studienbeginn ließ sich jedoch ableiten, dass in allen Gruppen sehr wahrscheinlich auch normotone Patienten eingeschlossen sein mussten. Dies galt sowohl für den diastolischen als auch für den systolischen Blutdruck und war nicht über eine antihypertensive Therapie erklärbar (nur 2 Patienten [13 %] in der Kontrollgruppe erhielten Betablocker). Zu Studienbeginn betrug in der Interventionsgruppe mit körperlicher Aktivität der DBD 85 mmHg bei einer Standardabweichung (SD) von 3,8 mmHg und der SBD 141 mmHg bei einer Standardabweichung von 7,5 mmHg; in der Kontrollgruppe betrug der DBD 90 mmHg (SD 6,3) und der SBD 146 mmHg (SD 8,2). Es handelte sich daher bei den Studienteilnehmern sehr wahrscheinlich um eine Mischpopulation aus hypertensiven und normotensiven Studienteilnehmern. Da auch keine hypertensive Subgruppe berichtet wurde, wurden die Einschlusskriterien des Rapid Reports im Fall dieser Studie als nicht erfüllt angesehen.

Laut Angaben der Autoren waren in der zweiten Studie (Blumenthal 2000) unbehandelte Patienten mit hochnormalem Blutdruck oder einer Grad-1- und Grad-2-Hypertonie zugelassen. Die Blutdruckwerte am Studienbeginn – angegeben als Mittelwert und Standardabweichung – passten zu einer Studienpopulation, die nur aus Patienten mit Hypertonie im Sinne des Rapid Reports bestand. Die mittleren Blutdruckwerte wurden z. B. für den SBD mit 138 mmHg und 144 mmHg berichtet (Interventions- bzw. Kontrollgruppe). Bei der Zusammenfassung aller Studienergebnisse zum Blutdruck kamen jedoch Zweifel auf, ob es sich bei der angegebenen Streuung tatsächlich um die Standardabweichung handelt, weil diese vergleichsweise niedrig war (beispielsweise in der Interventionsgruppe 2,1 bzw. 1,0 mmHg für SBD bzw. DBD). Weiter bestärkt wurden diese Zweifel dadurch, dass die Angaben zur Streuung der Daten zum Alter (Standardabweichung von 0,77 Jahren bei einer Studiengröße von 133 Personen) ebenfalls nur in geringer Anzahl vorhanden und wenig plausibel waren. Es lag vielmehr nahe, dass es sich bei den Angaben zur Standardabweichung in Wirklichkeit um den Standardfehler handelte. Somit wurde davon ausgegangen, dass tatsächlich auch Patienten mit hochnormalem Blutdruck eingeschlossen waren. Damit war jedoch das Einschlusskriterium des Rapid Reports nicht mehr erfüllt, dass es sich um Patienten mit Hypertonie handeln muss oder zumindest Ergebnisse einer hypertensiven Subgruppe vorliegen müssen.

Auch wenn gemäß dieser Einschätzung die Einschlusskriterien durch diese Studien nicht als erfüllt betrachtet werden konnten, blieben sie nicht vollständig unberücksichtigt. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen zur Blutdruckänderung wurde überprüft, ob eine Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studien das Gesamtergebnis in einem nennenswerten Ausmaß verändern würde (siehe Abschnitt 5.9.2.3 und Anhang G). Ein nennenswerter Einfluss wurde nicht festgestellt; die beiden Studien blieben in der übrigen Nutzenbewertung unberücksichtigt und werden daher im Ergebnisteil auch nicht näher dargestellt. Zu den anderen berichtsrelevanten Endpunkten, mit Ausnahme von Angaben zur Änderung der antihypertensiven Medikation bei Amigo 1997, sind in diesen Studien keine Aussagen enthalten.

## **5.8 Charakteristika der relevanten RCTs**

### **5.8.1 Studiendesign und Studienpopulation**

In Tabelle 7 bis Tabelle 10 sind Angaben zum Studiendesign sowie zur jeweils untersuchten Studienpopulation der 8 in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien dargestellt.

#### **Design**

Alle 8 Studien waren randomisierte offene Parallelgruppenstudien, in denen die Auswirkungen von unterschiedlichen Maßnahmen zur Steigerung der körperlichen Aktivität auf den Blutdruck bei hypertensiven Patienten untersucht wurden. 3 wurden in den USA, 2 in Ozeanien (Australien, Neuseeland), 2 in Asien und 1 in Europa durchgeführt (siehe Tabelle 7).

Die Beobachtungsdauer betrug in 5 Studien 6 Monate, in 1 Studie 9 Monate und in 2 Studien 1 Jahr.

### **Sponsoren**

Angaben zu Sponsoren finden sich in 7 der 8 genannten RCTs (Tabelle 7). Lediglich in Lee 2007 sind keine Sponsoren berichtet. Angaben zu potenziellen Interessenkonflikten werden lediglich in 1 Publikation (Halbert 2000) angeführt, wobei hier berichtet wird, dass kein Interessenkonflikt vorliege.

### **Patienten**

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien waren im Wesentlichen vergleichbar (siehe Tabelle 8). Unterschiede gab es jedoch in der Altersgrenze für die eingeschlossenen Patienten und bei der begleitenden antihypertensiven Medikation. So schlossen 4 der 8 Studien ausschließlich ältere Personen ein mit einer unteren Altersgrenze von 60 Jahren in 3 Studien und von 70 Jahren in 1 Studie. Eine antihypertensive Medikation zu Studienbeginn war in 2 RCTs als Ausschlussgrund definiert und in einer weiteren Studie war zumindest die Einnahme von Betablockern nicht erlaubt.

Die Gesamtzahl der in diesen 8 Studien eingeschlossenen bzw. analysierten hypertensiven Patienten betrug 838, wobei die Größe der Studienpopulation der einzelnen RCTs von 16 bis 299 Patienten reichte. 4 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren klein und hatten höchstens 10 Teilnehmer in der Kontrollgruppe, 2 waren vergleichsweise groß und hatten über 100 Teilnehmer je Studienarm (Halbert 2000 und Lee 2007). Das mittlere Alter der Studienteilnehmer war in allen 8 Studien angeführt, wobei jene 2 Studien, die nur hypertensive Subgruppenergebnisse berichteten (Anderssen 1995, Cononie 1991), lediglich Angaben zum mittleren Alter der gesamten Studienpopulation (normo- und hypertensive Patienten) machten. In der berichtsrelevanten Gruppe der hypertensiven Patienten lag das mittlere Alter zwischen 42,0 (Kontrollgruppe bei Sohn 2007) und 71,3 Jahren (Lee 2007). Relevante Altersunterschiede zwischen den Vergleichsgruppen innerhalb der einzelnen Studien gab es nur in einer RCT (Sohn 2007). Angaben zum Geschlecht fanden sich in 7 von 8 Studien, wobei der Anteil von Frauen von 0 % (Tsuda 2003) bis 75 % (Interventionsgruppe bei Sohn 2007) variierte.

Nur 2 Studien berichteten explizit über die Ethnie der untersuchten Patienten. Bei Sohn 2007 wurden nur Afroamerikaner in die Studie eingeschlossen und Tsuda 2003 untersuchte ausschließlich Asiaten. In einer weiteren RCT (Lee 2007) fanden sich zwar keine direkten Angaben zur Ethnie, die Tatsache, dass die Studie im ländlichen Gebiet Taiwans durchgeführt wurde, legt jedoch nahe, dass auch hier die Studienpopulation aus Asiaten bestand. Bei den übrigen Arbeiten wurde aufgrund des Durchführungsortes eine kaukasische Ethnie der Teilnehmer angenommen.

In 6 der 8 Studien wurden ausschließlich Patienten mit bestehender Hypertonie eingeschlossen. Die 2 übrigen RCTs (Anderssen 1995, Cononie 1991) untersuchten eine Mischpopulation aus Patienten mit Hypertonie und Patienten mit hochnormalem Blutdruck. Die für die Nutzenbewertung relevante hypertensive Subgruppe wurde in einer Studie sowohl über den systolischen als auch über den diastolischen Blutdruck, in der anderen Studie hingegen nur über den diastolischen Blutdruck definiert. Insgesamt variierte der mittlere Blutdruck der hypertensiven Studienteilnehmer zu Studienbeginn für den SBD von 137,5 mmHg (Kontrollgruppe 1 bei Anderssen 1995) bis 164 mmHg (Interventionsgruppe 1 bei Hagberg 1989) und für den DBD von 82 mmHg (Interventionsgruppe 1 bei Cononie 1991) bis 97,3 mmHg (Kontrollgruppe 2 bei Anderssen 1995). Eine Zusammenfassung der Charakteristika der Studienpopulationen findet sich in Tabelle 9.

### **Intervention**

4 Studien untersuchten den Effekt einer Beratung / Empfehlung zu gesteigerter körperlicher Aktivität (Arroll 1995, Halbert 2000, Lee 2007 und Sohn 2007) und 4 Studien ein vorgegebenes Ausdauertrainingsprogramm, welches supervidiert durchgeführt wurde. Der Vergleich war das Fehlen einer entsprechenden Intervention. Eine dieser Studien (Cononie 1991) hatte eine zweite Interventionsgruppe mit Krafttraining, eine andere (Hagberg 1989) 2 Interventionsgruppen mit unterschiedlicher Trainingsintensität.

In 2 RCTs gab es neben der genannten Interventions- und Kontrollgruppe noch jeweils 2 weitere Studiengruppen (2x2 faktorielles Design). In der ersten RCT (Anderssen 1995) waren dies Studiengruppen mit alleiniger Diätbehandlung bzw. Diätbehandlung und körperlicher Aktivität. In der zweiten RCT (Arroll 1995) waren dies Studiengruppen mit alleiniger Kochsalzreduktion bzw. Kochsalzreduktion und körperlicher Aktivität. Detaillierte Beschreibungen der Interventionen und Kontrollinterventionen in den einzelnen RCTs sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Design	Dauer	Zahl der Studienteilnehmer <sup>a</sup>	Durchführungsort	Sponsor
Anderssen 1995 (ODES)	RCT, offen, 2x2 faktoriell	12 Monate	54 <sup>b</sup> ; 20 <sup>c</sup> [KA] 43 <sup>b</sup> ; 12 <sup>c</sup> [Kontrolle] 67 <sup>b</sup> ; 24 <sup>c</sup> [KA + Diät] 55 <sup>b</sup> ; 16 <sup>c</sup> [Diät]	Norwegen	Research Council of Norway; Norwegian Council of Cardiovascular Diseases; Vital Friskvern (Versicherungsgesellschaft)
Arroll 1995	RCT, offen, 2x2 faktoriell	6 Monate	46 <sup>d</sup> [KA] 48 <sup>d</sup> [KA + Kochsalzreduktion] 44 <sup>d</sup> [Kochsalzreduktion] 43 <sup>d</sup> [Kontrolle]	Neuseeland	National Heart Foundation of New Zealand
Cononie 1991	RCT, offen, parallel	6 Monate	22 <sup>e, f</sup> ; 6 <sup>c</sup> [KA Kraft] 21 <sup>e</sup> ; 6 <sup>c</sup> [KA Ausdauer] 13 <sup>e</sup> ; 5 <sup>c</sup> [Kontrolle]	USA	Diabetes Treatment Centers of American Foundation
Hagberg 1989	RCT, offen, parallel	9 Monate	14 [leichte KA] 10 [moderate KA] 9 <sup>g</sup> [Kontrolle]	USA	Andrus Foundation of the American Association of Retired Persons, Washington University General Clinical Research Center, National Institutes of Health, Diabetes Research Center, National Institute of Aging
Halbert 2000	RCT, offen, parallel	12 Monate	149 [KA] 150 [Kontrolle]	Australien	Public Health Research and Development Grant from the National Health and Medical Research Council, Department of Health, Housing, Local Government and Community Services
Lee 2007	RCT, offen, parallel	6 Monate	102 [KA] 100 [Kontrolle]	Taiwan	k. A.
Sohn 2007	RCT, offen, parallel	6 Monate	8 [KA] 10 [Kontrolle]	USA	Establishment of Departments of Family Medicine Grant from the Health Resource and Service Administration
Tsuda 2003	RCT, offen, parallel	6 Monate (4-wöchige Run-in-Periode)	8 [KA] 8 [Kontrolle]	Japan	Ministry of Education, Science Sports, Culture and Technology of Japan; Naito Foundation; Uehara Memorial Foundation; Mitsui Foundation; Daiwa Foundation; Takeda Science Foundation

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

<p>KA: Körperliche Aktivität. k. A.: keine Angaben.</p> <p><i>Kursiv: Angaben zur Gesamtpopulation (normo- und hypertensive Studienteilnehmer)</i></p> <p>a: Randomisierte Patienten, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>b: Ausgewertete Personen der Gesamtpopulation (Normo- und Hypertensive)</p> <p>c: Zahl der ausgewerteten berichtsrelevanten (hypertensiven) Subgruppe</p> <p>d: Ausgewertete Studienteilnehmer. Insgesamt 208 Personen randomisiert, jedoch keine Angaben zur Zahl der Randomisierten je Gruppe.</p> <p>e: Randomisierte Patienten der Gesamtpopulation (Normo- und Hypertensive)</p> <p>f: 23 Patienten laut Publikation Hagberg 1989</p> <p>g: Eigene Berechnung</p>
--

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien
Anderssen 1995 (ODES)	Alter 41-50 Jahre basierend auf einer Screeninguntersuchung 1-10 Jahre vor Erhebung der Baselineparameter: körperliche Inaktivität (Leibesübungen max. 1-mal wöchentlich) BMI > 24 kg / m <sup>2</sup> DBD 86-99 mmHg Gesamtcholesterin 5,20-7,74 mmol / l HDL < 1,20 mmol / l Nüchtern-Triglyzeride > 1,4 mmol / l	kardiovaskuläre Erkrankungen Diabetes mellitus bestehende antihypertensive Therapie ASS-Einnahme <sup>a</sup> Einnahme anderer Substanzen, die auf die untersuchten Parameter einen Einfluss haben könnten Studienteilnehmer mit Erkrankungen oder persönlichen Charakterzügen, die sie für die Teilnahme ungeeignet scheinen lassen fehlende Zustimmung bestehende lipidsenkende Diät regelmäßiges Ausdauertraining ≥ 2-mal wöchentlich
Arroll 1995	Alter von 20 bis 69 Jahre essenzielle Hypertonie (SBD > 115 mmHg oder DBD > 70 mmHg – unter Medikation) vorwiegend sitzende Lebensweise in hausärztlicher Betreuung	symptomatische KHK Erkrankungen, die eine körperliche Aktivität unmöglich machen SBD > 180 mmHg oder DBD > 105 mmHg mehr als 2 Stunden / Woche moderate körperliche Aktivität
Cononie 1991	Alter 70 bis 79 Jahre normaler bis moderat erhöhter Blutdruck	Blutdruck in Ruhe > 180 / 100 mmHg <sup>b</sup> oder Belastungsblutdruck ≥ 250 / 110 mmHg vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankung vorbekannte pulmonare Erkrankung Diabetes mellitus orthopädische oder medizinische Einschränkungen, die gegen ein anstrengendes Trainingsprogramm sprechen
Hagberg 1989	Alter 60 bis 69 Jahre mittlerer Blutdruck >150 / 85 mmHg bei 12 Messungen während des Screeningprozesses	andere Symptome als Ermüdung während des Laufband-Training-Tests (im Screeningprozess) ST-Strecksenkung ≥ 0,2 mV während des Übungstests (im Screeningprozess)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs (Fortsetzung)

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien
Halbert 2000	Alter $\geq$ 60 Jahre vorwiegend sitzender Lebensstil	Insult, MI, stationäre Aufnahme wegen transitorischen ischämischen Vorfalls oder Angina in den letzten 6 Monaten, Krebs oder andere lebensbedrohende Krankheiten Unvermögen, den Anforderungen der Studie zu entsprechen Zustand, der gegen eine KA spricht Einnahme von Betablockern regelmäßige KA (Übungen $\geq$ 3x pro Woche je 20 Min.; z. B. zügiges Gehen)
Lee 2007	Alter $\geq$ 60 Jahre wohnhaft in einer lokalen Gemeinde der Studienregion (Taiwan, ländliches Gebiet) SBD von 140 bis 179 mmHg (leichte bis moderate Hypertonie lt. WHO 2003)	kardiovaskuläre Erkrankungen, die laut Hausarzt ein regelmäßiges und eigenständiges Gehen nicht zulassen
Sohn 2007	Afroamerikaner im Alter von 25 bis 59 Jahren neu diagnostizierte Hypertonie (SBD $\geq$ 140 mmHg und / oder DBD $\geq$ 90 mmHg)	Unvermögen, ohne Unterstützung zu gehen kein Telefonanschluss regelmäßige körperliche Aktivität antihypertensive Medikation fortgeschrittene kardiovaskuläre Erkrankung, Nieren- oder obstruktive Lungenerkrankung
Tsuda 2003	gewohnheitsmäßig sporttreibende Japaner mit leichter, unbehandelter Hypertonie (SBD $>$ 140 mmHg und / oder DBD $>$ 90 mmHg)	medizinische Vorgeschichte von: sekundäre Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen, zerebrale Komplikationen, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, hämatologische Störungen, Leberfunktionsstörungen
DBD: diastolischer Blutdruck. HDL: High-Density-Lipoprotein. KA: körperliche Aktivität. KHK: koronare Herzkrankheit. MI: Myokardinfarkt. SBD: systolischer Blutdruck. a: ASS: Acetylsalicylsäure. b: $>$ 160/100 lt. der zweiten Publikation.		

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter <sup>b</sup> [Jahre]	Geschlecht weiblich	Blutdruck am Studienbeginn [mmHg] <sup>b</sup>		Ethnie	Studienabbrecher n (%)
				SBD	DBD		
Anderssen 1995 (ODES)	219 <sup>c</sup>	44,9 (0,2) <sup>c, d, f</sup>	10 % <sup>c, i</sup>	131,5 (0,9) <sup>c, d, f</sup>	87,9 (0,6) <sup>c, d, f</sup>	k. A.	10 (4,6) <sup>c, i</sup>
IG1 (Körperliche Aktivität)	20 <sup>d, e</sup>	-	-	139,5 (2,0) <sup>d, e, f</sup>	96,4 (1,1) <sup>d, e, f</sup>	-	5 <sup>c</sup>
KG1 (Kontrollgruppe)	12 <sup>d, e</sup>	-	-	137,5 (2,5) <sup>d, e, f</sup>	95,6 (1,1) <sup>d, e, f</sup>	-	0 <sup>c</sup>
IG2 (Körperliche Aktivität und Diät)	24 <sup>d, e</sup>	-	-	142,8 (2,4) <sup>d, e, f</sup>	97,0 (0,9) <sup>d, e, f</sup>	-	2 <sup>c</sup>
KG2 (Diät)	16 <sup>d, e</sup>	-	-	144,5 (4,5) <sup>d, e, f</sup>	97,3 (1,3) <sup>d, e, f</sup>	-	3 <sup>c</sup>
Arroll 1995	208	55 (k. A.)	48 % <sup>d, i</sup>	144,6 (k. A.)	89,4 (k. A.)	k. A.	27 (13,0) <sup>i</sup>
IG1 (Körperliche Aktivität)	46 <sup>d</sup>	-	-	142,9 (k. A.) <sup>d</sup>	88,4 (k. A.) <sup>d</sup>	-	-
KG1 (Kontrollgruppe)	43 <sup>d</sup>	-	-	145,3 (k. A.) <sup>d</sup>	94,0 (k. A.) <sup>d</sup>	-	-
IG2 (Körperl. Akt. u. Kochsalzreduktion)	48 <sup>d</sup>	-	-	145,0 (k. A.) <sup>d</sup>	89,1 (k. A.) <sup>d</sup>	-	-
KG2 (Kochsalzreduktion)	44 <sup>d</sup>	-	-	145,4 (k. A.) <sup>d</sup>	86,4 (k. A.) <sup>d</sup>	-	-
Cononie 1991	56 <sup>c</sup>	72,0 (2,6) <sup>c, d</sup>	55 % <sup>c, i</sup>	-	-	k. A.	7 (12,5) <sup>c, g, i</sup>
IG1 (Krafttraining)	6 <sup>d, e</sup>	-	-	151 (7) <sup>d, e</sup>	82 (9) <sup>d, e</sup>	-	2 <sup>c</sup>
IG2 (Ausdauertraining)	6 <sup>d, e</sup>	-	-	156 (10) <sup>d, e</sup>	86 (8) <sup>d, e</sup>	-	4 <sup>c</sup>
KG (Kontrollgruppe)	5 <sup>d, e</sup>	-	-	153 (7) <sup>d, e</sup>	85 (8) <sup>d, e</sup>	-	1 <sup>c</sup>
Hagberg 1989	33	64 (3)	k. A.	-	-	k. A.	k. A.
IG1 (Geringe Trainingsintensität)	14	-	-	164 (17)	94 (7)	-	3 (21,4) <sup>i</sup>
IG2 (Moderate Trainingsintensität)	10	-	-	157 (10)	99 (6)	-	0
KG (Kontrollgruppe)	9	-	-	154 (9)	90 (6)	-	k. A.
Halbert 2000	299	-	-	-	-	k. A.	35 (11,7)
IG	149	67,3 (7,9)	52 %	148,6 [145,9; 151,4] <sup>h</sup>	85,6 [84,1; 87,1] <sup>h</sup>	-	26 (17,4) <sup>i</sup>
KG	150	67,8 (5,5)	56 %	148,1 [145,1; 151,0] <sup>h</sup>	85,7 [84,2; 87,1] <sup>h</sup>	-	9 (6,0) <sup>i</sup>

(Fortsetzung)

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter <sup>b</sup> [Jahre]	Geschlecht weiblich	Blutdruck am Studienbeginn [mmHg] <sup>b</sup>		Ethnie	Studienabbrecher n (%)
				SBD	DBD		
Lee 2007	202	-		-	-	k. A. (asiatisch) <sup>j</sup>	18 (8,9)
IG	102	71,3 (6,4)	37 %	152,0 (10,5)	83,5 (11,2)	-	11 (10,8)
KG	100	71,3 (5,7)	46 %	152,4 (11,1)	80,6 (8,8)	-	7 (7,0) <sup>i</sup>
Sohn 2007	18 <sup>k</sup>					100 % afroamerikanisch	0 <sup>k</sup>
IG	8 <sup>d</sup>	46,9 (5,2) <sup>d,l</sup>	75 % <sup>d</sup>	147,7 (4,5) <sup>d</sup>	95,7 (3,2) <sup>d</sup>		
KG	10 <sup>d</sup>	42,0 (6,1) <sup>d,l</sup>	60 % <sup>d,i</sup>	146,2 (4,0) <sup>d</sup>	93,9 (2,9) <sup>d</sup>		
Tsuda 2003	16	-	0 %	-	-	100 % asiatisch	0
IG	8	46,2 (1,4) <sup>f</sup>	-	144 (4) <sup>f</sup>	95 (2) <sup>f</sup>		
KG	8	49,0 (5,1) <sup>f</sup>	-	148 (2) <sup>f</sup>	91 (4) <sup>f</sup>		

DBD: diastolischer Blutdruck. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. SBD: systolischer Blutdruck.

*Kursiv: Angaben zur Gesamtpopulation (normo- und hypertensive Studienteilnehmer)*

a: Zahl der randomisierten Patienten, wenn nicht anders angegeben

b: Angabe als Mittelwert (Standardabweichung), wenn nicht anders angegeben

c: Angaben zur Gesamtpopulation (Normo- und Hypertensive)

d: Angaben zu ausgewerteten Patienten

e: Hypertensive Subgruppe

f: Mittelwert (Standardfehler)

g: Angaben in einer zweiten, älteren Publikation (siehe Abschnitt 8.2): 10 Studienabbrecher gesamt; 4 in IG1, 5 in IG2 und 1 in KG.

h: 95 %-KI

i: Eigene Berechnung.

j: Es liegt nahe, dass ausschließlich Asiaten teilgenommen haben, da die Studie in einem ländlichen Gebiet in Taiwan stattfand.

k: 1 von ursprünglich 19 Studienteilnehmern wurde wegen Protokollverletzung (Einnahme von antihypertensiver Medikation) in der Analyse nicht berücksichtigt.

l: Widersprüchliche Angaben in Tabelle und Text; lt. Text waren die Studienteilnehmer der IG um 5 Jahre jünger.

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 10: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs

Studie	Therapie in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Anderssen 1995 (ODES)	Aufforderung zum Rauchverzicht	<p>IG1: Körperliche Aktivität 3x pro Woche je 1 Stunde eine der folgenden körperlichen Aktivitäten mit Fokus auf Ausdauersport (darüber hinausgehende körperliche Aktivität wurde in einem Logbuch dokumentiert):</p> <p>„Aerobics“ (~60 %): 10 Min. „Warm-up“, 25-45 Min. Ausdauertraining, bis zu 10 Min. Krafttraining, bis zu 10 Min. Dehnungsübungen, bis zu 5 Min. „Cool-down“</p> <p>Zirkeltraining (~25 %): 10-15 Min. „Warm-up“, 20-30 Workout-Zyklen zu je 45-60 Sekunden mit 15-Sekunden-Pause dazwischen, 5 Min. Dehnübungen</p> <p>Schnelles Gehen / Jogging (~15 %): Kontinuierlich oder in Intervallen, jeweils nach einem „Warm-up“, zum Abschluss 5 Min. Dehnungsübungen</p> <p>Intensität: 60-80 % der individuellen max. Herzfrequenz (festgestellt bei einem Laufbandtest zu Beginn der Studie, Erreichen dieser Trainingsintensität innerhalb der ersten 8 Wochen)</p> <p>Angeleitetes Gruppentraining mit 14 bis 20 Studienteilnehmern</p>	<p>KG1: Kontrollgruppe Keine Veränderung des Lebensstils</p>

(Fortsetzung)

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 10: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie	Therapie in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Anderssen 1995 (ODES)  (Fortsetzung)		IG2: Körperliche Aktivität + Diät (inkl. Kochsalzreduktion) Körperliche Aktivität wie bei IG Individuelle Diätberatung (am Beginn und nach 3 und 9 Monaten) unter Einbeziehung des Partners mit dem Schwerpunkt der Reduktion der Energiezufuhr, erhöhte Aufnahme von Fisch und Fischprodukten und Reduktion des Anteils von Fett allgemein und im Besonderen von gesättigten Fettsäuren. Zudem wurden der vermehrte Genuss von Gemüse und eine Reduktion des Zuckerkonsums empfohlen. Studienteilnehmern mit Hypertonie wurde auch eine Kochsalzreduktion empfohlen.	KG2: Diät (inkl. Kochsalzreduktion) Individuelle Diätberatung wie in IG2
Arroll 1995	Antihypertensive Medikation, Art und Dosis durften während der Studie nicht geändert werden	IG1: Körperliche Aktivität 3x pro Woche 40 Min.. schnelles Gehen Zu Beginn gänzlich inaktiven Studienteilnehmern wurde vom betreuenden Hausarzt zunächst ein Aufbauprogramm empfohlen.  IG2: Körperliche Aktivität + Kochsalzreduktion Körperliche Aktivität wie in IG1 Aufforderung, stark gesalzenes Essen zu vermeiden, beim Kochen das Salz zu reduzieren und weniger nachzusalzen Informationsmaterial über Blutdruck und Kochsalzreduktion und über den Salzgehalt aller gängigen Nahrungsmittel	KG1: Kontrollgruppe Beibehaltung des gewohnten Lebensstils  KG2: Kochsalzreduktion  Aufforderung zur Kochsalzreduktion wie in IG2

(Fortsetzung)

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 10: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie	Therapie in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Cononie 1991	Beibehalten der Ernährung wie vor Studienbeginn Dosis von evtl. antihypertensiver Begleitmedikation unverändert über die gesamte Studiendauer	<p>IG1 (Krafttraining): 3x pro Woche ca. 30 Min. Gewichtstraining: Woche 1-13: 8-12 Wiederholungen / Gerät; Woche 14-26: max. mögliche Anzahl an Wiederholungen / Gerät; wenn 12 Wiederholungen erreicht wurden, wurde der Widerstand erhöht. Vor und nach jeder Trainingseinheit: 5-10 Min. „Warm-up“ bzw. 5 Min. „Cool-down“ 10 Nautilus-Maschinen zum Training der wichtigsten Muskelgruppen</p> <p>IG2 (Ausdauertraining): 3x pro Woche 20-30 Min. Gehen bei 50 % VO<sub>2</sub> max.; Steigerung der Dauer alle 2 Wochen um 5 Min. bis 40 Min. Trainingszeit erreicht waren. Intensität wurde laufend bis 60-70 % VO<sub>2</sub> max. gesteigert. Ab der Woche 14 erfolgte eine weitere Steigerung der Intensität durch abwechselndes mittelschnelles bis schnelles Gehen oder schnelles Gehen bzw. langsames Joggen (bei 5 Patienten zusätzlich Bergaufgehen am Laufband). In der Woche 26: Dauer 35-45 Min. bei 75-85 % VO<sub>2</sub> max. Vor und nach jeder Trainingseinheit: 5-10 Min. „Warm-up“ bzw. 5 Min. „Cool-down“</p> <p>In beiden Interventionsgruppen erfolgten alle Trainingseinheiten unter Aufsicht von Studienpersonal.</p>	Keine Veränderung der Lebensgewohnheiten

(Fortsetzung)

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 10: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie	Therapie in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Hagberg 1989	Wiederaufnahme der $\geq 1$ Woche vor Screening abgesetzten antihypertensiven Medikation bei Interventionsbeginn Absetzen der antihypertensiven Medikation $\geq 1$ Woche vor Follow-up	<p>IG1 (Geringe Trainingsintensität): 3x pro Woche 60 Min. Gehen (zu Hause) bei 50 % VO<sub>2</sub> max. Im ersten Monat unter Aufsicht, danach Abgabe von Formularen mit Angaben zur Übungsdauer und zum gemessenen Puls alle 2 Wochen</p> <p>IG2 (Moderate Trainingsintensität): 3x pro Woche 45-60 Min. Training, zumindest in den letzten 4-5 Monaten der Studie bei 70-85 % VO<sub>2</sub> max. (stufenweise Steigerung der Intensität) Über die gesamte Studiendauer unter Aufsicht, zuerst Gehen, danach stufenweise Steigerung zu schnellem Gehen, Joggen, Fahrrad-Ergometer und Gehen am Laufband</p>	Keine Angaben

(Fortsetzung)

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 10: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie	Therapie in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Halbert 2000	<p>20 Min. Gruppensitzung mit einem Fitnessspezialisten unter Beisein der Ehepartner</p> <p>Bestehende oder vom Hausarzt verschriebene Medikation wurde während der Studie beibehalten. Alle Studienteilnehmer blieben in der normalen Betreuung durch den Hausarzt, was die Möglichkeit einer Empfehlung zu körperlicher Aktivität bzw. medikamentöser Blutdruckbehandlung nicht ausschloss.</p>	<p>Individualisierte Empfehlung zu einer moderaten aeroben Aktivität, mindestens 3x pro Woche für mindestens 20 Min. pro Einheit mit Herzfrequenz-Selbstmessung</p> <p>Individuelle Beratung durch einen Fitnesstrainer über die Vorteile von körperlicher Aktivität, Broschüre mit einem Übungsprogramm für jeweils 3 Monate. Der Fokus lag auf der Integration der gesteigerten körperlichen Aktivität in den jeweiligen normalen Tagesablauf mit der Empfehlung, bereits bekannte, vertraute Aktivitäten auszuüben. Leicht erreichbare Ziele für die ersten 3 Monate wurden gesetzt – diese wurden in weiterer Folge, abhängig vom Übungsfortschritt, Enthusiasmus und vom Gesundheitszustand erhöht. Der Übungsplan, mögliche Hindernisse und Strategien zur Beseitigung dieser wurden besprochen. Besprechung des Übungsprogramms nach 3 und 6 Monaten</p>	<p>Keine Empfehlung zu körperlicher Aktivität</p> <p>Einmalige 20 Min. dauernde Gruppenbesprechung einer Broschüre über gesunde Ernährung für ältere Studienteilnehmer</p>

(Fortsetzung)

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 10: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie	Therapie in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Lee 2007	Übliche Versorgung (usual primary health care)	<p>„Walking“-Intervention aufbauend auf einer Serie von telefonischen oder persönlichen Gesprächen mit einer „Public Health“-Krankenschwester entweder in Gemeindezentren oder bei den Patienten zu Hause (median 6 Treffen / Patient)</p> <p>Inhalt und Zeitplan der Treffen waren auf die Motivation der Studienteilnehmer zu regelmäßigem Gehen mit einer Steigerung von Häufigkeit und Dauer ausgerichtet.</p> <p>Vermehrte Treffen fanden in den ersten 3 Monaten der Studie statt.</p> <p>Alle Studienteilnehmer erhielten einen Schrittzähler, ein „Walking“-Protokoll, Anweisungen zu regelmäßigem Gehen (auf Basis gängiger Leitlinien zur körperlichen Aktivität) und eine Unterweisung in die Benutzung des Schrittzählers.</p> <p>Die Individualisierung der Intervention erfolgte abhängig vom Aktivitätsgrad zu Studienbeginn.</p> <p>Unterstützung der Intervention durch Selbstwirksamkeitstheorie. 4 Quellen der Selbstwirksamkeit wurden mit einbezogen (hauptsächlich durch Diskussion mit der „Public Health“-Krankenschwester):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erkennen der eigenen Leistungsfähigkeit; Lernen aus der Erfolgserfahrung anderer; verbale Aufmunterung durch andere und durch die „Public Health“-Krankenschwester; Erkennen von positiven, Hinterfragen von negativen und Interpretation der physiologischen und emotionalen Auswirkungen des Gehens</li> </ul>	Keine „Walking“-Intervention

(Fortsetzung)

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 10: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie	Therapie in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Sohn 2007	<p>Normale medizinische Versorgung für neu diagnostizierte hypertensive Studienteilnehmer (inkl. leitliniengemäße Lebensstilempfehlungen)</p> <p>Alle Studienteilnehmer erhielten einen Schrittzähler. In regelmäßigen Telefonkontakten (alle 2 Wochen) wurde die Anzahl der Schritte in den vergangenen 2 Wochen dokumentiert.</p>	<p>Aufforderung, zusätzlich 30 Min. pro Tag (5-7 Tage pro Woche) über einen Zeitraum von 26 Wochen zu gehen. Die Studienteilnehmer wurden an die zusätzlichen 30 Min. Gehen pro Tag erinnert.</p>	<p>Keine Aufforderung, öfter zu gehen</p> <p>Die Studienteilnehmer wurden gebeten, den Ratschlägen ihres Arztes zu folgen.</p>
Tsuda 2003	Keine	<p>Leichtes Übungsprogramm mit Überwachung durch das Studienpersonal: 2x pro Woche 10 Min. „Warm-up“, 15 Min. Jogging bei der Herzfrequenz an der individuellen anaeroben Schwelle, 5 Min. Gehen und 30 Min. Gymnastik</p>	Keine Veränderung der Lebensgewohnheiten

IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe.

### **5.8.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials und der Studien- und Publikationsqualität**

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die in den 8 eingeschlossenen Studien enthaltenen Informationen zur Studien- und Publikationsqualität und zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Für Halbert 2000 und Lee 2007 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Die Hauptgründe für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene in den übrigen 6 Studien lagen in unzureichenden Angaben zum Vorgehen bei der Randomisierung und bei der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Bei Anderssen 1995 (ODES) fehlten Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unzureichend beschrieben. In Arroll 1995 fehlte jegliche Angabe zur Randomisierung und Gruppenzuteilung. Ebenso waren auch die Zahlen der in die einzelnen Gruppen randomisierten Patienten nicht berichtet. In Cononie 1991 fanden sich keine Angaben zum Randomisierungsprozess oder zur Art der Gruppenzuteilung. 3 Patienten wurden sogar auf eigenen Wunsch einer bestimmten Studiengruppe zugewiesen. In Hagberg 1989 wurden keine Informationen zur Randomisierung oder Gruppenzuteilung angegeben. In Sohn 2007 wurde der Randomisierungsprozess der insgesamt 18 Teilnehmer nur ungenau beschrieben, Angaben zur Art der Gruppenzuteilung fehlten. Bis auf die Zahl der gescreenten Patienten war die Information zum Patientenfluss jedoch transparent. Bei Tsuda 2003 fehlten nähere Angaben zum Randomisierungsprozess und zur Art der Gruppenzuteilung. Des Weiteren war die Zahl der im Rahmen der Rekrutierung untersuchten, d. h. gescreenten Patienten bei ansonsten transparentem Patientenfluss nicht bekannt.

Insgesamt sei allerdings auch auf die eher kleine Stichprobengröße hingewiesen; die Mehrzahl der Studiengruppen hatte weniger als 20 Teilnehmer. Die Darstellung der Einschätzung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials beschränkt sich auf Tabelle 12 und Tabelle 13, da insgesamt nur zu 2 Endpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung) berichtsrelevante Angaben in den eingeschlossenen Studien gemacht werden. Die Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt in den jeweiligen Abschnitten.

#### **5.8.2.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird für die Studie Halbert 2000, die als einzige diesen Endpunkt berichtet, als hoch eingeschätzt. Es bestand ein deutlicher Unterschied in der Anzahl von Patienten mit fehlenden Daten bei der Ergebniserhebung am Studienende, in der Interventionsgruppe nahmen weniger Patienten an der Abschlussuntersuchung teil (Abbruchrate in der Kontrollgruppe 6 %, in der Interventionsgruppe 17,4 %). Die

Gründe für einen Studienabbruch wurden zwar detailliert aufgeführt, jedoch war keine Zuordnung zu den Studiengruppen möglich. Da wesentliche Angaben zu diesem Endpunkt fehlten, war es auch nicht möglich, den Einfluss dieses Aspektes abzuschätzen (wie im Falle des Endpunktes Blutdruck). Das Ausmaß des Effektes wurde vornehmlich durch Angabe des Signifikanzniveaus (p-Wert) des beobachteten Unterschiedes dargestellt sowie anhand von letztlich nicht nachvollziehbaren Angaben in Form von Odds Ratios auf der Basis einer Dichotomisierung der Skalenwerte. Eine Autorenanfrage hierzu klärte diese Aspekte nur teilweise auf, und letztlich bestanden unerklärte Dateninkonsistenzen, sodass das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wird.

### **5.8.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung**

Bei 2 Studien (Halbert 2000, Lee 2007) wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig bewertet:

Wie in 5.8.2.1 dargestellt bestand in Halbert 2000 ein deutlicher Unterschied in der Anzahl von Patienten mit fehlenden Daten bei der Ergebniserhebung am Studienende und es war keine Zuordnung der Gründe hierfür zu den Studiengruppen möglich. Dennoch war für diesen Endpunkt eine Abschätzung des Verzerrungspotenzials durch Betrachtung eines Worst- bzw. Best-Case-Szenarios möglich: Unter inhaltlich vertretbaren Annahmen bestünde eine klinisch extrem bedeutsame Ungleichheit zwischen den Vergleichsgruppen, wenn alle 26 Patienten aus der Interventionsgruppe, die ihre Teilnahme abgebrochen hatten, einen Blutdruck von 120 / 80 mmHg bei Studienende erreicht hätten, die Abbrecher der Kontrollgruppe aber keine Änderungen gegenüber den übrigen Messwerten aus ihrer Gruppe aufweisen würden. Unter der Annahme der gleichen Standardabweichung für diese 26 Patienten wie für die insgesamt in der Interventionsgruppe berichteten 149 Patienten zu Studienende würde für den systolischen Blutdruck statt des Effektschätzers 147,4 mmHg der Effektschätzer 142,6 mmHg resultieren (95 %-KI 139,1–146,1 mmHg). Ein Unterschied in den Mittelwerten der Gruppen wäre auch dann nicht nachweisbar (p-Wert = 0,09). Entsprechend wären die Ergebnisse für den diastolischen Blutdruck: Der Effektschätzer würde 85,0 mmHg (95 %-KI 83,4–86,6 mmHg) betragen, und auch hier wäre ein Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant (p-Wert = 0,24). Ebenfalls wäre der Unterschied nicht signifikant, wenn für die genannten 26 Patienten ein Blutdruck von 100 / 80 mmHg bei Studienende gemessen worden wäre. Der mittlere Blutdruck betrüge dann für den systolischen Blutdruck 149,6 mmHg (für den diastolischen Blutdruck 88,5 mmHg) mit einem 95%-Konfidenzintervall von 146,5–152,7 mmHg bzw. 86,8–90,1 mmHg (p-Wert = 0,18 bzw. p-Wert = 0,052). Da keine weiteren Mängel bestanden, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als niedrig bewertet.

Lee 2007 ließ insgesamt keine Mängel erkennen, die ein hohes Verzerrungspotenzial annehmen lassen.

Bei 6 Studien wird von einem erhöhten Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung ausgegangen:

Anderssen 1995 (ODES) war darauf angelegt, den Effekt von körperlicher Aktivität und / oder Diät auf das hämostatische System zu untersuchen. Bei den Angaben zur Blutdruckänderung war für den vorliegenden Rapid Report nur die hypertensive Subgruppe relevant. Die Zahl der ursprünglich randomisierten Patienten war für die hypertensiven Subgruppen unbekannt und damit auch die Zahl der Studienabbrecher. Ebenso waren die Gründe für den Abbruch nur für die gesamte Studienpopulation angegeben und nicht den Studiengruppen zuzuordnen. Obwohl eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip beschrieben wurde, blieben die Studienabbrecher in der Analyse der berichtsrelevanten Subgruppe der Hypertoniker unberücksichtigt.

In Arroll 1995 wurde die Zahl der Studienabbrecher nur für die gesamte Population genannt, wobei es keine Angabe zu den Abbruchgründen gab. Es wurde keine ITT-Auswertung vorgenommen, da nur Patienten berücksichtigt wurden, die die Studie auch beendet hatten.

Über eine andere Studie (Cononie 1991) wurde in 2 Publikationen berichtet, wobei 1 davon auch Ergebnisse zur hypertensiven Subgruppe präsentierte. Die Zahl der in die verschiedenen Studiengruppen eingeschlossenen hypertensiven Patienten blieb unklar, entsprechende Angaben fanden sich lediglich zu den ausgewerteten Personen. Abbruchgründe wurden nicht genannt, ebenso ist die Zahl der Studienabbrecher für die hypertensive Subgruppe nicht feststellbar. Die Auswertung erfolgte gemäß dem „Per-Protokoll-Ansatz“. Darüber hinaus waren die Angaben zur Zahl der randomisierten Patienten und der Studienabbrecher in der Gesamtpopulation zwischen beiden Publikationen diskrepant.

Da die Autoren einer weiteren Studie (Hagberg 1989) keine Angaben zur Randomisierung oder Gruppenzuteilung machten (s.o.), konnte die Anzahl der Personen in den Studiengruppen nur aus vereinzelt Angaben im Ergebnis- und Diskussionsteil der Publikation eruiert werden. Die Zahl der ausgewerteten Patienten war in den Ergebnistabellen nicht angegeben und ließ sich für die Kontrollgruppe auch indirekt nicht ermitteln. Gründe für Studienabbrüche wurden nicht beschrieben. Es blieb letztlich unklar, ob eine ITT-Auswertung vorgenommen wurde oder nicht. Hinsichtlich des Blutdrucks fielen sehr deutliche Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zum Studienbeginn auf (Tabelle 9).

In Sohn 2007 wurde der Grund für den Ausschluss einer Patientin (Protokollverletzung durch den Hausarzt) von den Analysen klar dargelegt und da es keine Studienabbrecher im eigentlichen Sinn gab, erfolgte die Auswertung nach dem ITT-Prinzip. Allerdings gab es diskrepante Angaben zu den Blutdruckwerten hinsichtlich der Varianz (Standardfehler oder -abweichung) und Signifikanz zwischen Text, Tabelle und Abbildungen innerhalb der Publikation, die nicht plausibel aufgelöst werden konnten. Diskrepante Informationen lagen auch hinsichtlich des Alters der Teilnehmer vor. Somit bestanden berechtigte Zweifel an der

Validität der Ergebnisse, nicht zuletzt auch, da zum Teil eine Adjustierung auf Basis dieser nicht vollständig nachvollziehbaren Daten erfolgte.

Die Untersuchung von Tsuda 2003 hatte zum Ziel, die Membranfluidität von Erythrozyten an 16 Studienteilnehmern zu untersuchen. Die Intervention hatte nicht das explizite Ziel, den Blutdruck zu senken. Die Erhebung von Blutdruckparametern erfolgte nur begleitend. Bei nur 8 Teilnehmern pro Gruppe fielen deutliche Unterschiede zwischen den Blutdruckwerten zu Beginn auf. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial wird daher angenommen.

Grundsätzlich war aufgrund der Offensichtlichkeit der Intervention eine Verblindung beim Patienten und Behandler in den Studien nicht möglich. Eine verblindete Messung der Blutdruckwerte wurde jedoch für 3 Studien (Arroll 1995, Lee 2007, Sohn 2007) berichtet.

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität und Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Durchführung der Randomisierung / adäquate Zuteilungsverdeckung	Patientenfluss transparent	Verblindung		Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen <sup>a</sup>	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Studienpersonal		
Anderssen 1995 (ODES)	unklar / unklar	nein <sup>b</sup>	nein	nein	ja	hoch
Arroll 1995	unklar / unklar	nein	nein	nein	ja	hoch
Cononie 1991	nein <sup>c</sup> / unklar	nein	nein	nein	ja	hoch
Hagberg 1989	unklar / unklar	nein	nein	nein	ja	hoch
Halbert 2000	ja / ja	ja	nein	nein	ja	niedrig
Lee 2007	ja / ja	ja	nein	nein	ja	niedrig
Sohn 2007	unklar / unklar	nein <sup>d</sup>	nein	nein	ja	hoch
Tsuda 2003	unklar / unklar	nein <sup>d</sup>	nein	nein	ja	hoch

a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

b: Angaben zum Patientenfluss nur für die Gesamtgruppen (Normo- und Hypertensive).

c: 3 Studienteilnehmer wurden der gewünschten Gruppe nicht randomisiert zugeteilt.

d: Keine Angaben zum Patientenfluss vor der Randomisierung.

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität und Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Umsetzung des ITT-Prinzips	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen <sup>a</sup>	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Halbert 2000	unklar	ja / ja <sup>b</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung. b: Keine Zuordnung zu den Behandlungsgruppen möglich. c: Zentraler Aspekt der statistischen Analyse unklar (Dichotomisierung)						

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 13: Studien- und Publikationsqualität und Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Umsetzung des ITT-Prinzips	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen <sup>a</sup>	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Anderssen 1995 (ODES)	unklar	nein <sup>b</sup> / nein <sup>b</sup>	nein	ja	ja	hoch
Arroll 1995	ja	ja <sup>c</sup> / nein	nein	ja	nein <sup>d</sup>	hoch
Cononie 1991	unklar	ja / nein	nein	nein <sup>e</sup>	ja	hoch
Hagberg 1989	unklar	ja <sup>f</sup> / ja <sup>f</sup>	unklar	ja	nein <sup>d</sup>	hoch
Halbert 2000	unklar	ja / ja <sup>c</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Lee 2007	ja	ja / ja	ja	ja	ja	niedrig
Sohn 2007	ja	- <sup>g</sup>	ja <sup>g</sup>	nein <sup>h</sup>	ja	hoch
Tsuda 2003	nein	- <sup>i</sup>	ja	ja	nein <sup>d</sup>	hoch

a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

b: Angaben nur für die Gesamtgruppen (Normo- und Hypertensive).

c: Keine Zuordnung zu den Behandlungsgruppen möglich.

d: Deutliche Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen in den Blutdruck-Ausgangswerten.

e: Divergierende Angaben zu Blutdruck-Grenzwerten bei Ausschlussgründen, Zahl der randomisierten Studienteilnehmer, Zahl der ausgewerteten Studienteilnehmer.

f: Keine Angaben zur Kontrollgruppe.

g: Keine Studienabbrecher, jedoch wurde eine Patientin wegen Protokollverletzung (Einnahme von antihypertensiver Medikation) in der Analyse nicht berücksichtigt.

h: Divergierende Angaben zum Alter zu Studienbeginn bzw. zum Streuungsmaß des mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwertes als Standardfehler bzw. Standardabweichung.

i: Keine Studienabbrecher.

## 5.9 Ergebnisse zu den Zielgrößen

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse zu den berichtsrelevanten Zielgrößen aus den eingeschlossenen Studien dargestellt. Dies erfolgt entsprechend der in Abschnitt 4.1.3 beschriebenen Reihenfolge.

Tabelle 14 gibt einen Überblick darüber, zu welchen berichtsrelevanten Zielgrößen Ergebnisse in den einzelnen eingeschlossenen RCTs angegeben wurden. Es wird deutlich, dass für die primären Endpunkte des Berichtes keine verwertbare Evidenz vorliegt.

Tabelle 14: Berichtsrelevante Endpunkte in den einzelnen RCTs

Studie	Primäre Endpunkte				Sekundäre Endpunkte			
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Kardiovaskuläre Morbidität	Terminale Niereninsuffizienz	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Alle unerwünschten Ereignisse	Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung	Änderung antihypertensiver Medikation
Anderssen 1995 (ODES)	-	-	-	-	-	(B) <sup>a, b</sup>	B	-
Arroll 1995	-	-	-	-	-	-	B	-
Cononie 1991	-	-	-	-	-	-	B	B
Hagberg 1989	-	-	-	-	-	-	B	-
Halbert 2000	(B) <sup>a</sup>	-	-	-	B	(B) <sup>a, b</sup>	B	-
Lee 2007	-	-	-	-	-	-	B	-
Sohn 2007	(B) <sup>b</sup>	(B) <sup>b</sup>	-	-	-	-	B	-
Tsuda 2003	(B) <sup>b</sup>	(B) <sup>b</sup>	-	-	-	-	B	-

B: Berichtet. -: Nicht berichtet.  
a: Keine Gruppenzuordnung möglich.  
b: Indirekt ableitbar.

### 5.9.1 Primäre Endpunkte

Es ergaben sich aus den vorliegenden Daten insgesamt keine Hinweise auf einen Effekt von gesteigerter körperlicher Aktivität auf einen der primären Endpunkte.

### **5.9.1.1 Gesamtmortalität**

Direkte Angaben zur Gesamtmortalität der Studienteilnehmer fanden sich lediglich in 1 der 8 eingeschlossenen Studien. So wurde in Halbert 2000 berichtet, dass 2 Patienten während der 12-monatigen Studiendauer verstarben. Eine Zuordnung zu einer bestimmten Studiengruppe war jedoch nicht möglich. Aus 2 weiteren Studien (Tsuda 2003 und Sohn 2007) waren indirekt Ergebnisse zur Gesamtmortalität ableitbar, da in beiden Studien angegeben wurde, dass alle eingeschlossenen Patienten auch die Studie beendeten und es somit auch keine Todesfälle gab.

### **5.9.1.2 Kardiovaskuläre Mortalität**

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte direkte Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität. Aus der Tatsache, dass es in 2 Studien, wie bereits in Abschnitt 5.9.1.1 beschrieben, keine Studienabbrecher gab, konnte indirekt geschlossen werden, dass in diesen beiden RCTs keine tödlichen kardiovaskulären Ereignisse auftraten.

### **5.9.1.3 Kardiovaskuläre Morbidität**

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde kardiovaskuläre Morbidität als Endpunkt definiert oder erhoben. Ferner ließen sich aus den Angaben in den Studien auch indirekt keine Ergebnisse zu dieser Zielgröße ableiten.

### **5.9.1.4 Terminale Niereninsuffizienz**

Von den 8 eingeschlossenen Studien berichtete keine Publikation über die Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder einer Nierentransplantation.

## **5.9.2 Sekundäre Endpunkte**

### **5.9.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität war in 2 der 8 eingeschlossenen Studien als sekundärer Endpunkt definiert (Anderssen 1995, Halbert 2000). Ergebnisse für die Zielpopulation der Patienten mit Hypertonie wurden jedoch nur in 1 Studie berichtet. In dieser Studie (Halbert 2000) wurden die Auswirkungen von gesteigerter körperlicher Aktivität auf die Lebensqualität mittels SF-36-Fragebogen erfasst. Da in dieser Studie ausschließlich eine ältere Zielpopulation untersucht wurde, liegen Ergebnisse zu diesem Endpunkt nur für Personen im Alter von mindestens 60 Jahren vor.

Die Studie berichtet bei beiden Vergleichsgruppen eine statistisch signifikante Verschlechterung in den Merkmalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Vitalität. Während für Männer keine Angaben zum Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen im Studienverlauf

vorlagen, wurde für Frauen in der Interventionsgruppe eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich der Merkmale körperliche Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion berichtet. Darüber hinaus zeigte sich, dass am Studienende in den Merkmalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden die Ergebnisse bei Frauen schlechter waren als bei Männern.

Eine mögliche Erklärung für die beobachtete Verschlechterung der Lebensqualität in beiden Studiengruppen im Zeitablauf könnte sein, dass es sich bei der Untersuchungspopulation um ältere Patienten handelte, die sich eventuell schon durch die Teilnahme an der Studie belastet fühlten, und speziell in der Interventionsgruppe die körperliche Aktivität eine weitere Belastung darüber hinaus darstellte. Die Autoren der Studie interpretieren kurz die beobachtete Verminderung der Lebensqualität in beiden Studiengruppen – eine plausible Erklärung für den beobachteten Gruppenunterschied liefern sie jedoch nicht.

Alle oben genannten Ergebnisse resultieren aus Varianzanalysen bzw. generalisierten linearen Modellen für wiederholte Messungen, bei denen außer den Beobachtungen zu Studienbeginn und -ende auch die nach 3 und 6 Monaten berücksichtigt wurden. Fehlende Beobachtungen wurden im Rahmen eines ITT-Ansatzes durch Beobachtungen zum zuletzt vorliegenden Zeitpunkt ersetzt.

Bei den Merkmalen körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit wurden die Ergebnisse in zwei Gruppen kategorisiert. Die Art dieser Dichotomisierung wurde zwar beschrieben, aber in der Publikation fand sich keine Begründung für die Art der Dichotomisierung. Dieser Aspekt war ein zentraler Gegenstand der wiederholten Autorenanfragen, jedoch blieb die zugrundeliegende Ratio dieser Auswertung letztlich unklar. Dies ist insofern relevant, als dass es sich hierbei um die einzigen Merkmale handelt, für die ein negativer Effekt bei Frauen beschrieben worden ist. Das hohe Verzerrungspotenzial zu diesem Endpunkt besteht weiterhin, obwohl es bezüglich einzelner Aspekte infolge der Autorenanfragen verringert wurde.

Somit kann weder auf einen nachteiligen Effekt von gesteigerter körperlicher Aktivität bei Frauen im Alter von mindestens 60 Jahren auf einzelne Aspekte der Lebensqualität geschlossen werden, noch kann ein solcher ausgeschlossen werden.

### **5.9.2.2 Alle unerwünschten Ereignisse**

Unerwünschte Ereignisse wurden in keiner der 8 Studien direkt berichtet. Indirekte Aussagen ließen sich nur zum Teil aus den berichteten Ursachen für die Studienabbrüche ableiten, die in 3 Studien dokumentiert waren.

Es konnten in einer Studie (Lee 2007) die Abbruchgründe zwar den Studiengruppen zugeordnet werden, es ließen sich daraus jedoch keine Rückschlüsse auf unerwünschte

Ereignisse ziehen (da diese nicht explizit als Abbruchgründe aufgeführt wurden bzw. weil die Abbruchgründe ungenau beschrieben waren). In den beiden anderen Studien (Halbert 2000, Anderssen 1995) waren die Abbruchgründe jeweils nur für die gesamte Studienpopulation angegeben, und daraus ließen sich lediglich die folgenden Informationen zu unerwünschten Ereignissen ableiten, wobei von diesen mitunter auch normotensive Personen betroffen sein konnten: Eine Beinverletzung war laut Angaben der Autoren eindeutig der körperlichen Aktivität zuzuschreiben, während ein Bandscheibenvorfall laut Studienautoren keinen kausalen Bezug zur körperlichen Aktivität gehabt habe. Unter den weiteren Abbruchgründen, die als unerwünschte Ereignisse klassifiziert werden konnten, allerdings ohne die Möglichkeit einer Gruppenzuordnung, fanden sich 1 maligne Immundefiziterkrankung, 1 kardiales Ereignis, 1 Krebserkrankung, 2 Todesfälle und 7 Erkrankungen ohne nähere Bezeichnung.

### **5.9.2.3 Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung**

Die Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde in allen 8 eingeschlossenen Studien erhoben. In 6 dieser RCTs (Arroll 1995, Cononie 1990, Hagberg 1989, Halbert 2000, Lee 2007, Sohn 2007) war der systolische Blutdruck als primärer Endpunkt definiert, in 5 davon auch der diastolische. In einer weiteren Studie (Tsuda 2003) war die Blutdruckänderung der sekundäre Endpunkt und in der letzten Studie (Anderssen 1995) lagen die Ergebnisse als post-hoc-Auswertung vor.

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 15: Änderung des Blutdrucks in den RCTs

Studie	Systolischer Blutdruck [mmHg] <sup>a</sup>			Diastolischer Blutdruck [mmHg] <sup>a</sup>		
	Studienbeginn	Blutdruck- änderung	Studienende	Studienbeginn	Blutdruck- änderung	Studienende
Anderssen 1995						
IG1 (Körperliche Aktivität)	139,5 (2,0) <sup>b,c</sup>	-4,1 (1,8) <sup>b,c</sup>	k. A.	96,4 (1,1) <sup>b,c</sup>	-5,5 (1,7) <sup>b,c</sup>	k. A.
KG1 (Kontrollgruppe)	137,5 (2,5) <sup>b,c</sup>	+2,9 (4,4) <sup>b,c</sup>	k. A.	95,6 (1,1) <sup>b,c</sup>	-0,4 (3,6) <sup>b,c</sup>	k. A.
IG2 (Körperliche Aktivität und Diät)	142,8 (2,4) <sup>b,c</sup>	-8,3 (2,1) <sup>b,c</sup>	k. A.	97,0 (0,9) <sup>b,c</sup>	-7,1 (1,3) <sup>b,c</sup>	k. A.
KG2 (Diät)	144,5 (4,5) <sup>b,c</sup>	-8,4 (3,3) <sup>b,c</sup>	k. A.	97,3 (1,3) <sup>b,c</sup>	-7,1 (1,8) <sup>b,c</sup>	k. A.
Arroll 1995						
IG1 (Körperliche Aktivität)	142,9 (k. A. <sup>d</sup> )	k. A.	133,9 (k. A. <sup>d</sup> )	88,4 (k. A. <sup>d</sup> )	k. A.	86,3 (k. A. <sup>d</sup> )
KG1 (Kontrollgruppe)	145,3 (k. A. <sup>d</sup> )	k. A.	139,1 (k. A. <sup>d</sup> )	94,0 (k. A. <sup>d</sup> )	k. A.	89,2 (k. A. <sup>d</sup> )
IG2 (Körp. Akt. u. Kochsalzred.)	145,0 (k. A. <sup>d</sup> )	k. A.	139,8 (k. A. <sup>d</sup> )	89,1 (k. A. <sup>d</sup> )	k. A.	86,9 (k. A. <sup>d</sup> )
KG2 (Kochsalzreduktion)	145,4 (k. A. <sup>d</sup> )	k. A.	136,3 (k. A. <sup>d</sup> )	86,4 (k. A. <sup>d</sup> )	k. A.	84,7 (k. A. <sup>d</sup> )
Cononie 1991						
IG1 (Krafttraining)	151 (7) <sup>c</sup>	k. A.	151 (11) <sup>c</sup>	82 (9) <sup>c</sup>	k. A.	82 (14) <sup>c</sup>
IG2 (Ausdauertraining)	156 (10) <sup>c</sup>	k. A.	148 (14) <sup>c</sup>	86 (8) <sup>c</sup>	k. A.	77 (6) <sup>c</sup>
KG (Kontrollgruppe)	153 (7) <sup>c</sup>	k. A.	156 (10) <sup>c</sup>	85 (8) <sup>c</sup>	k. A.	85 (6) <sup>c</sup>
Hagberg 1989						
IG1 (Geringe Trainingsintensität)	164 (17)	-20 (10) <sup>e</sup>	k. A.	94 (7)	-12 (7) <sup>e</sup>	k. A.
IG2 (Moderate Trainingsintensität)	157 (10)	-8 (11) <sup>e</sup>	k. A.	99 (6)	-11 (3) <sup>e</sup>	k. A.
KG (Kontrollgruppe)	154 (9)	-1 (13) <sup>e</sup>	k. A.	90 (6)	-2 (7) <sup>e</sup>	k. A.
Halbert 2000						
IG	148,6 [145,9; 151,4] <sup>f</sup>	k. A.	147,4 [144,4; 150,5] <sup>f</sup>	85,6 [84,1; 87,1] <sup>f</sup>	k. A.	86,1 [84,6; 87,7] <sup>f</sup>
KG	148,1 [145,1; 151,0] <sup>f</sup>	k. A.	146,6 [143,4; 149,6] <sup>f</sup>	85,7 [84,2; 87,1] <sup>f</sup>	k. A.	86,3 [84,9; 87,7] <sup>f</sup>

(Fortsetzung)

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

Tabelle 15: Änderung des Blutdrucks in den RCTs (Fortsetzung)

Studie	Systolischer Blutdruck [mmHg] <sup>a</sup>			Diastolischer Blutdruck [mmHg] <sup>a</sup>		
	Studienbeginn	Blutdruck- änderung	Studienende	Studienbeginn	Blutdruck- änderung	Studienende
Lee 2007						
IG	152,0 (10,5)	-16,2 (14,8) <sup>g</sup>	136,2 (16,7)	83,5 (11,2)	-6,47 (9,5) <sup>h</sup>	76,7 (12,3)
KG	152,4 (11,1)	-8,1 (14,3) <sup>g</sup>	143,6 (15,3)	80,6 (8,8)	-4,71 (8,5) <sup>h</sup>	75,7 (11,6)
Sohn 2007						
IG	147,7 (4,5) <sup>i</sup>	k. A.	134,4 (3,4) <sup>i</sup>	95,7 (3,2) <sup>i</sup>	k. A.	88,6 (2,6) <sup>i</sup>
KG	146,2 (4,0) <sup>i</sup>	k. A.	142,8 (3,0) <sup>i</sup>	93,9 (2,9) <sup>i</sup>	k. A.	94,8 (2,3) <sup>i</sup>
Tsuda 2003						
IG	144 (4) <sup>b</sup>	k. A.	134 (2) <sup>b</sup>	95 (2) <sup>b</sup>	k. A.	89 (1) <sup>b</sup>
KG	148 (2) <sup>b</sup>	k. A.	149 (3) <sup>b</sup>	91 (4) <sup>b</sup>	k. A.	90 (5) <sup>b</sup>

IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. KI: Konfidenzintervall.

a: Mittelwert (Standardabweichung), sofern nicht anders angegeben.

b: Mittelwert (Standardfehler).

c: Hypertensive Subgruppe.

d: Angabe in Beschreibung zu Tabelle 1 der Publikation, dass der Standardfehler für SBD zwischen 2,1 und 2,4 mmHg und für DBD zwischen 1,2 und 1,5 mmHg liegt (Baseline, 3 bzw. 6 Monate Follow-up).

e: Gemessen aus Abbildungen 2 und 3 der Publikation.

f: 95 %-KI.

g: Ergebnisse aus ANCOVA: Blutdruckänderung adjustiert hinsichtlich Geschlecht, alleine lebend, Änderung in antihypertensiver Medikation, Baseline-SBD, Baseline-Walking-Häufigkeit, Baseline-selbstbewertete Gesundheit und Baseline-Exercise-Selbstwirksamkeit, wobei der Gruppenunterschied mit -8,1 (95 %-KI [-12,0; -2,7]) angegeben wird.

Nicht adjustierte Änderungen: SBD: IG -15,4 (15,3); KG -8,4 (15,8); der Gruppenunterschied wird mit -7,0 (95 %-KI [-11,5; -2,5]) angegeben.

h: Der Gruppenunterschied wird mit -1,8 (95 %-KI [-4,4; 0,9]) angegeben.

i: Blutdruckwerte adjustiert hinsichtlich Alter und BMI.

Die Studiengruppen, die eine ähnliche Intervention untersuchten, wurden bei der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse berücksichtigt. Ein Vergleich ging in die weiter gehende Analyse nicht ein, da die Intervention sich von den anderen zusammenfassend analysierten Interventionen relevant unterschied. Hierbei handelte es sich um die Interventionsgruppe mit Kraftsport („resistance training“) mit 6 Teilnehmern in der Studie Cononie 1991. Demgegenüber wurden die Gruppen mit unterschiedlicher Intensität der Intervention in Hagberg 1989 zusammengefasst analysiert.

In 2 Vergleichsgruppen war die körperliche Aktivität mit einer weiteren nichtmedikamentösen Maßnahme zur Blutdrucksenkung kombiniert (Diät bzw. Kochsalzreduktion) und wurde jeweils nur mit dieser allein verglichen (Anderssen 1995 IG2 / KG2, Arroll 1995 IG2 / KG2), wobei der systolische und der diastolische Blutdruck über die Studiendauer in allen Gruppen gesenkt werden konnten (Tabelle 15). Dabei war die Senkung des systolischen Blutdrucks in den Gruppen ohne zusätzliche körperliche Aktivität sogar vergleichsweise stärker ausgeprägt, während sich beim diastolischen Blutdruck lediglich ein geringer (Arroll 1995 IG2 / KG2) oder gar kein (Anderssen 1995 IG2 / KG2) Vorteil für die Gruppe mit körperlicher Aktivität zeigte. Hinsichtlich der Blutdrucksenkung zeigen diese Studien keine additive Wirkung für die darin untersuchten nichtmedikamentösen antihypertensiven Maßnahmen. Statistisch signifikant unterschiedlich sind jedoch auf Basis dieser Untersuchungen die Effekte einer gesteigerten körperlichen Aktivität mit begleitender Diät bzw. Kochsalzreduktion im Vergleich ohne diese begleitende Maßnahme weder für den systolischen noch für den diastolischen Blutdruck. Da ein Ausschluss dieser beiden Vergleiche mit zusätzlicher Behandlung von den zusammenfassenden Analysen die Heterogenität in einigen Analysen z. T. erheblich reduziert, werden die Interventionsgruppen der genannten Studien in den weiteren Analysen nicht zusammengelegt. Die jeweiligen Modelle mit zusammengelegten Studienarmen sind in Anhang H dargestellt. Es sei darauf hingewiesen, dass eine solche Zusammenlegung der Studienarme insgesamt eher zu einer Unterschätzung des Effektes führen würde.

Somit wurden 8 Vergleiche aus 8 Studien in Meta-Analysen zur weiteren Untersuchung eines Effektes auf eine Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks berücksichtigt.

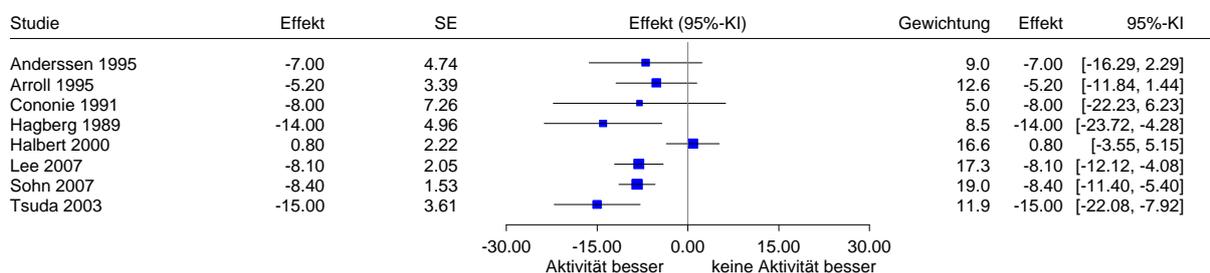
Als Effektschätzer wird grundsätzlich die Differenz der Änderungen der Blutdruckmittelwerte in den jeweiligen Gruppen verwendet. In den Studien, in denen diese nicht berichtet wird (Arroll 1995, Cononie 1991, Halbert 2000, Sohn 2007, Tsuda 2003), werden stattdessen die Differenzen der Blutdruckmittelwerte zu Studienende betrachtet. In Arroll 1995 werden nur Angaben zum minimalen und maximalen Standardfehler gemacht, die sich weder bestimmten Gruppen noch Messungen zu Beginn oder am Ende der Studie eindeutig zuordnen lassen. Entsprechend einem konservativen Ansatz werden für diese Studie in den folgenden Meta-Analysen Standardfehler verwendet, die auf Grundlage der maximalen Werte berechnet wurden. Die herangezogenen Daten sind in Tabelle 15 dargestellt.

**Systolischer Blutdruck**

In allen 8 Studien kam es in den Interventionsgruppen zu einer Reduktion des systolischen Blutdrucks über die Studiendauer. Das Ausmaß variierte dabei von -1,2 mmHg (Halbert 2000) bis -16,2 mmHg (Lee 2007). In den Kontrollgruppen hingegen verminderte sich der systolische Blutdruck nur in 5 Studien in einem Ausmaß von -1 mmHg (Hagberg 1989) bis -8,1 mmHg (Lee 2007), während er in den übrigen 3 Studien anstieg.

Beim Vergleich der Untersuchungsgruppen untereinander war die Senkung des systolischen Blutdrucks in den Interventionsgruppen mit Ausnahme einer Studie (Halbert 2000) jeweils stärker als in den Kontrollgruppen. Dieser Unterschied war in 4 Studien statistisch signifikant. Die Angabe eines gemeinsamen Schätzers durch eine Meta-Analyse, basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten (Abbildung 4), ist jedoch wegen einer hohen Heterogenität ( $I^2 = 66,1\%$ ) nicht sinnvoll. In diesem Modell haben die Studien mit signifikanten Effekten ein Gewicht von insgesamt 56,7 %. Die mittlere systolische Blutdrucksenkung lag bei 5 Studien zwischen -5 und -8 mmHg, jedoch deuten 2 Studien mit -14 bzw. -15 mmHg auf extremere Effekte hin; im Gegensatz hierzu wurde in einer Studie sogar ein geringgradiger Blutdruckanstieg von ca. 1 mmHg beobachtet.

Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität  
Änderung des systolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=20.67$ ,  $df=7$ ,  $p=0.004$ ,  $I^2=66.1\%$

Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt Änderung des systolischen Blutdrucks

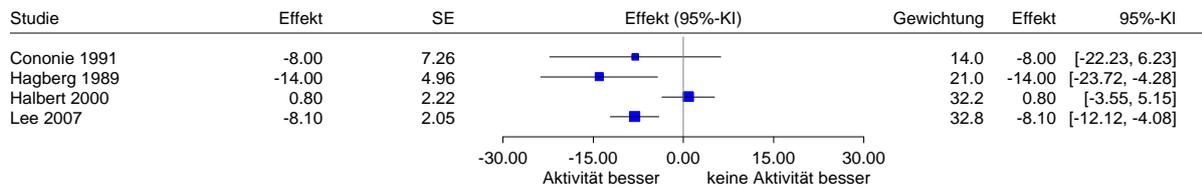
Es wurden weitere Analysen zur Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation durch Ethnie (Abbildung 5) und Alter (Abbildung 6, Abbildung 7) der Teilnehmer und für den systolischen Blutdruck bei Studienbeginn (Abbildung 8 und Abbildung 9) durchgeführt und ein möglicher Einfluss des Verzerrungspotenzials und der Studiengröße wurde in Sensitivitätsanalysen untersucht (Abbildung 10, Abbildung 11). Es wurden Subgruppenanalysen bezüglich der Ethnie der Teilnehmer durchgeführt, da in 3 der 8 Studien (Lee 2007, Sohn 2007, Tsuda 2003) die Studienpopulation hauptsächlich oder ausschließlich nicht kaukasisch war bzw. dies aufgrund des Durchführungsortes angenommen werden konnte. Dieses Vorgehen erschien auch inhaltlich plausibel, da z. B. im Rahmen der medikamentösen antihypertensiven Therapie unterschiedliche Therapieeffekte z. B. bei afroamerikanischen Patienten im Vergleich zu kaukasischen Patienten bekannt sind (vgl. Kapitel 6). Bezüglich der



Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

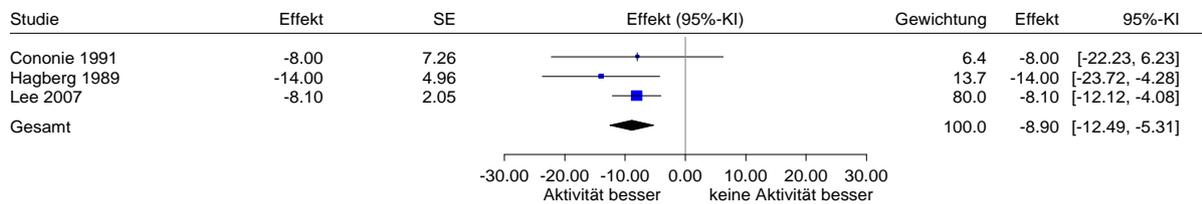
Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Teilnehmer älter als 60 Jahre  
Änderung des systolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=12.58$ ,  $df=3$ ,  $p=0.006$ ,  $I^2=76.1\%$

Abbildung 7: Meta-Analyse zum SBD mit entsprechend dem mittleren Alter der Studienteilnehmer (über 60 Jahre) gebildeter Subgruppe

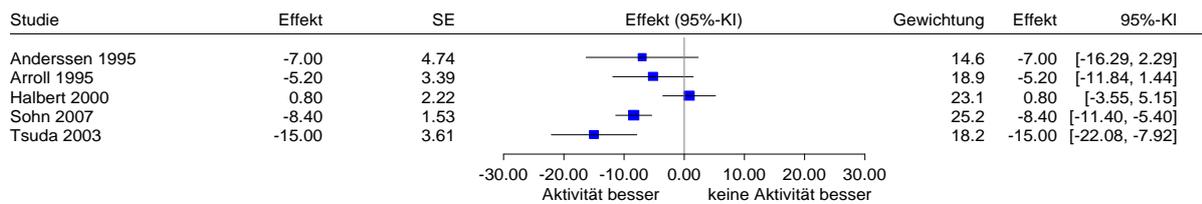
Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Mittlerer systolischer Blutdruck > 150 mmHg zu Studienbeginn  
Änderung des systolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=1.22$ ,  $df=2$ ,  $p=0.542$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-4.85,  $p<0.001$ ,  $Tau=0$

Abbildung 8: Meta-Analyse zum SBD mit entsprechend dem systolischen Blutdruck der Studienteilnehmer bei Interventionsbeginn (über 150 mmHg) gebildeter Subgruppe

Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Mittlerer systolischer Blutdruck < 150 mmHg zu Studienbeginn  
Änderung des systolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



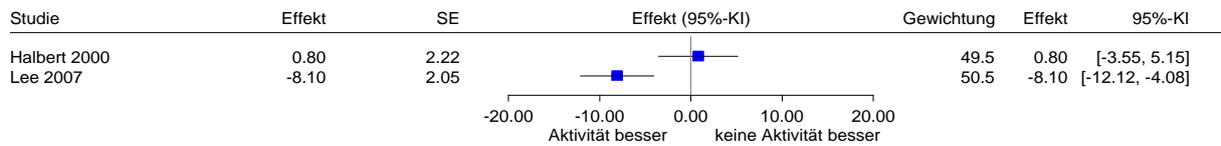
Heterogenität:  $Q=18.04$ ,  $df=4$ ,  $p=0.001$ ,  $I^2=77.8\%$

Abbildung 9: Meta-Analyse zum SBD mit entsprechend dem systolischen Blutdruck der Studienteilnehmer bei Interventionsbeginn (unter 150 mmHg) gebildeter Subgruppe

## Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie: Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

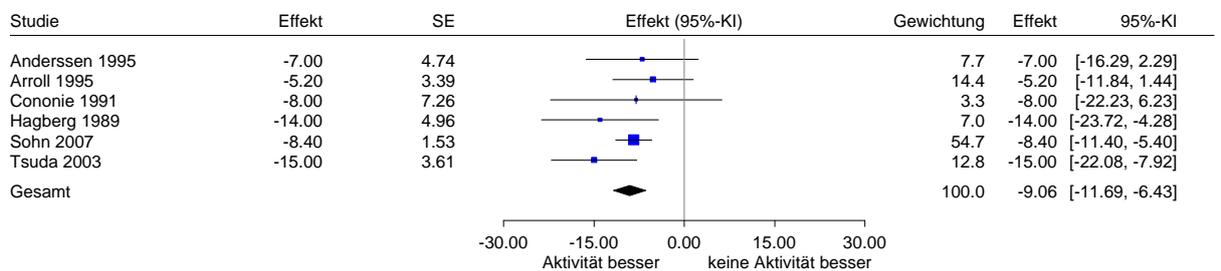
Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Niedriges Verzerrungspotential  
Änderung des systolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=8.67$ ,  $df=1$ ,  $p=0.003$ ,  $I^2=88.5\%$

Abbildung 10: Meta-Analyse zum SBD nach Verzerrungspotenzial (niedrig) bzw. Studiengröße (mehr als 100 Studienteilnehmer je Vergleichsgruppe)

Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Hohes Verzerrungspotential  
Änderung des systolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=5.38$ ,  $df=5$ ,  $p=0.371$ ,  $I^2=7.1\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-6.76$ ,  $p<0.001$ ,  $\text{Tau}=0.971$

Abbildung 11: Meta-Analyse zum SBD nach Verzerrungspotenzial (hoch) bzw. Studiengröße (weniger als 100 Studienteilnehmer je Vergleichsgruppe)

Die weiteren Analysen (vgl. Abbildung 5 bis Abbildung 11) ließen keine eindeutige Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren erkennen. Tendenziell berichten diejenigen Studien mit einer geringen Teilnehmerzahl bzw. mit einem hohen Verzerrungspotenzial einen systolisch blutdrucksenkenden Effekt. Allerdings sind die Ergebnisse der Analysen insgesamt wesentlich beeinflusst von dem Ergebnis der umfangreichen Untersuchung mit niedrigem Verzerrungspotenzial Halbert 2000, die keinen systolisch blutdrucksenkenden Effekt zeigte. Auch die Studien mit Teilnehmern unter 60 Jahren, die allerdings auch alle eine geringe Teilnehmerzahl haben bzw. ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, deuten in der Gesamtschau eher auf einen blutdrucksenkenden Effekt hin als die Studien mit einem mittleren Teilnehmeralter über 60 Jahren (in diese Gruppe fällt Halbert 2000). Entsprechend sind die Ergebnisse für die Studien mit Teilnehmern, die zu Studienbeginn einen höheren SBD als 150 mmHg hatten.

Die Gesamtergebnisse lassen sich möglicherweise nur eingeschränkt auf eine mittel-europäische Durchschnittsbevölkerung übertragen, da 3 der 8 Studien ausschließlich an Teilnehmern mit asiatischer oder afroamerikanischer Ethnie durchgeführt wurden und der Effekt in diesen Studien insgesamt ausgeprägter war als in jenen mit Teilnehmern kaukasischer Ethnie: So liegt nur eine Studie mit kaukasischen Teilnehmern vor, die einen

signifikanten Vorteil der untersuchten Intervention zeigt (Hagberg 1989) und die einzige Studie, die nicht potentiell hochverzerrt ist, ist die Untersuchung Halbert 2000. Auch hier wird der Einfluss der Studie Halbert 2000 auf die statistische Heterogenität deutlich. So ist zwischen den Studien mit kaukasischen Teilnehmern ohne Halbert 2000 Heterogenität nicht nachweisbar ( $I^2=0\%$ ) und eine metaanalytische Zusammenfassung dieser Studien zeigt einen deutlichen systolisch blutdrucksenken Effekt der Intervention mit einem Punktschätzer von  $-7,77$  mmHg (95 %-KI  $-12,25$  bis  $-3,29$  mmHg) der von vergleichbarer Größenordnung ist wie die Punktschätzer der einzelnen Studien mit nichtkaukasischen Teilnehmern. Jedoch bleibt die Situation mit Einschluss der Studie Halbert 2000 aufgrund der deutlichen Heterogenität uneindeutig, da konsistente Angaben zum Effekt in dieser Subpopulation nicht möglich sind. Dementsprechend erscheint eine eventuelle Verschiedenheit des Effektes aller Studien mit kaukasischen Teilnehmern zu dem Effekt aller Studien mit nichtkaukasischen Teilnehmern nicht angemessen überprüfbar. Die Rolle der Ethnie als Effektmodifikator lässt sich bei gegebener Datenlage somit nicht klären, wenngleich Zweifel an der Übertragbarkeit des Effektes auf kaukasische Teilnehmer bestehen.

Die geplanten Analysen zur Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation durch Geschlecht, Charakter der Intervention und tatsächliches Ausmaß bzw. Intensität der Intervention konnten aufgrund fehlender oder nicht zusammenfassbarer Datenangaben in den Publikationen nicht durchgeführt werden. Zum Körpergewicht bzw. zum BMI als potenzielle Effektmodifikatoren lagen Daten nur aus wenigen Studien vor, sodass entsprechende Analysen keine belastbaren Aussagen zugelassen hätten. Daher wurden keine entsprechenden Meta-Analysen vorgenommen.

In die metaanalytischen Überlegungen wurde auch eine Gruppierung der Studien nach der Art der Administration der Interventionen (Beratung / Empfehlung oder supervidiertes Trainingsprogramm) mit einbezogen. Die Ergebnisse der 4 Untersuchungen mit Beratung / Empfehlung (Arroll 1995, Halbert 2000, Lee 2007 und Sohn 2007) wiesen eine sehr hohe und letztlich unerklärte Heterogenität auf ( $I^2 = 76,8 \%$ ). Im Falle der Untersuchungen mit Supervision bestand keine Heterogenität ( $I^2 = 0 \%$ ), jedoch war die Teilnehmerzahl dieser Studien gering und das Verzerrungspotenzial hoch. Valide Schlussfolgerungen zu einem möglichen Einfluss der Art der Administration waren daher nicht möglich.

Es wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen untersucht, ob eine Berücksichtigung der Ergebnisse der beiden im Verlauf der Nutzenbewertung ausgeschlossenen Studien (Blumenthal 2000 und Amigo 1997) das Gesamtergebnis in einem nennenswerten Ausmaß beeinflussen würde (siehe Abschnitt 5.7). Die Heterogenität der Ergebnisse bleibt jedoch weiterhin hoch. Auch eine Berücksichtigung dieser Studien würde das Ergebnis nicht nennenswert beeinflussen (siehe Anhang G). Auffällig ist, dass sich der Effektschätzer von Halbert 2000 deutlich von dem Schätzer der anderen Studien unterscheidet. Ein Ausschluss dieser Studie minimiert die statistische Heterogenität ( $I^2 = 0 \%$ ,  $p = 0,48$ ). Es gibt aber keinen inhaltlichen Grund, die Ergebnisse von Halbert 2000 aus der Analyse auszuschließen.

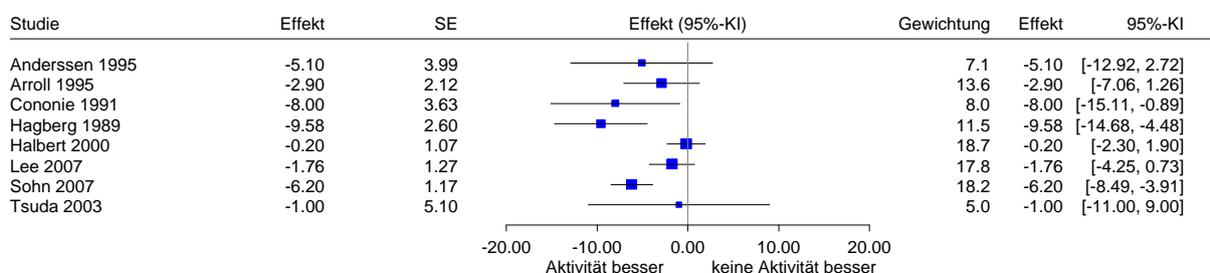
Bemerkenswert ist hierbei auch, dass im Falle des diastolischen Blutdruckes (s. u.) durch das Weglassen der Daten aus Halbert 2000 die statistische Heterogenität nicht minimiert wird ( $I^2 = 52,3 \%$ ,  $p = 0,05$ ). Eine zusammenfassende Quantifizierung des Ausmaßes eines Effektes auf den systolischen Blutdruck ist angesichts der ausgeprägten Heterogenität nicht möglich. Die vorliegenden Daten geben einen Anhaltspunkt für einen systolisch blutdrucksenkenden Effekt durch gesteigerte körperliche Aktivität. Ein Nachweis für einen derartigen Effekt lässt sich jedoch nicht ableiten.

### Diastolischer Blutdruck

Mit Ausnahme einer Studie (Halbert 2000) verbesserte sich in allen anderen 7 Studien der diastolische Blutdruck in den Interventionsgruppen im Studienverlauf. Das Ausmaß reichte dabei von  $-2,1$  mmHg (Arroll 1995) bis  $-11,6$  mmHg (Hagberg 1989, IG1 und IG2 kombiniert). In den Kontrollgruppen kam es in 5 Studien zu einer Senkung des diastolischen Blutdruckes in einem Ausmaß von  $-0,4$  mmHg (Anderssen 1995) bis  $-4,8$  mmHg (Arroll 1995), in 1 Studie (Cononie 1991) zu keiner Änderung und in 2 Studien (Halbert 2000, Sohn 2007) stieg der diastolische Blutdruck um  $0,6$  bzw.  $0,9$  mmHg an.

In 6 Studien wurde der diastolische Blutdruck in den Interventionsgruppen stärker gesenkt als in den Kontrollgruppen; der Effektschätzer war in 3 dieser Studien (Hagberg 1989, Cononie 1991, Sohn 2007) statistisch signifikant. In der siebten Studie (Halbert 2000) kam es in beiden Gruppen diastolisch zu einem Blutdruckanstieg, der jedoch in der Kontrollgruppe höher war. In der achten Studie (Arroll 1995) sank der diastolische Blutdruck in beiden berichtsrelevanten Studiengruppen, in der Kontrollgruppe aber deutlicher als in der Interventionsgruppe. Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse einer Meta-Analyse unter Einschluss aller Studien. Auf die 3 Studien, welche einen signifikanten Unterschied zwischen der Intervention und der Kontrollgruppe zugunsten der Intervention fanden, entfallen  $37,7 \%$  der Gewichtung (Abbildung 12). Aufgrund der hohen Heterogenität ( $I^2 = 70,7 \%$ ) wird kein gepoolter Schätzer angegeben. Die Punktschätzer für eine mittlere diastolische Blutdrucksenkung variierten zwischen  $-0,2$  mmHg und  $-9,6$  mmHg.

Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität  
Änderung des diastolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

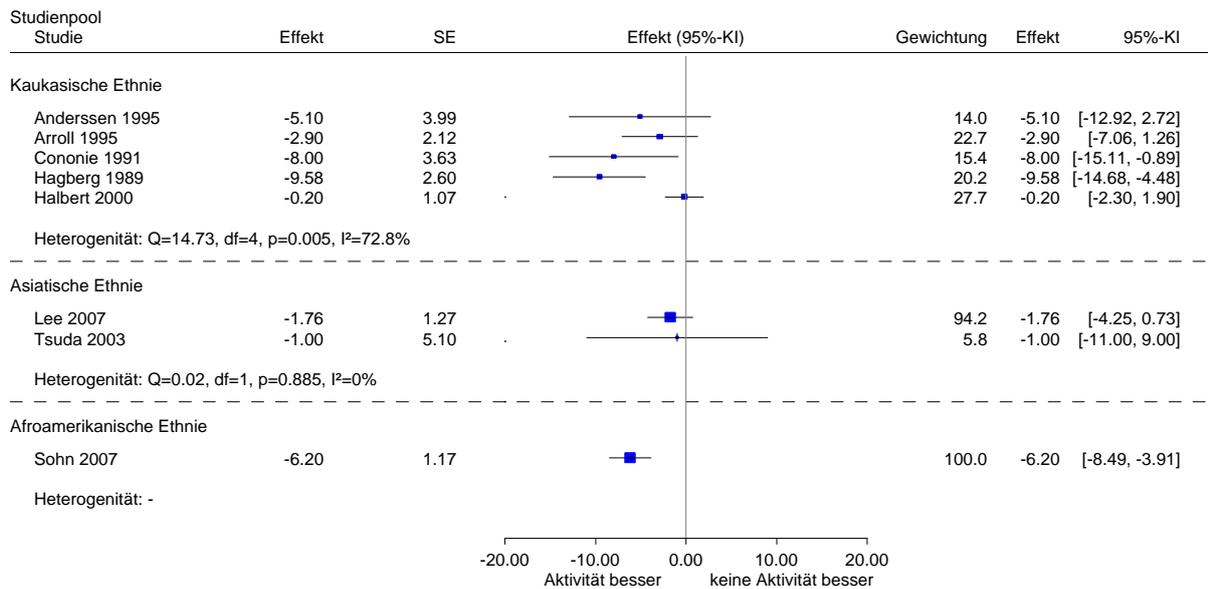


Heterogenität:  $Q=23.92$ ,  $df=7$ ,  $p=0.001$ ,  $I^2=70.7\%$

Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt Änderung des diastolischen Blutdrucks

Es wurden weitere Analysen zur Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation durch die Ethnie (Abbildung 13), das Alter (Abbildung 14, Abbildung 15) der Teilnehmer, den diastolischen Blutdruck bei Studienbeginn (Abbildung 16) durchgeführt und in Sensitivitätsanalysen wurde der Einfluss der Studiengröße und des Verzerrungspotenzials untersucht (Abbildung 18, Abbildung 19). Wie im Fall des systolischen Blutdruckes ist bezüglich der letzten beiden Faktoren anzumerken, dass diejenigen Studien, die ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen, auch durch ihre relativ hohe Teilnehmerzahl auffallen und sich somit eine separate Sensitivitätsanalyse für beide Faktoren erübrigt.

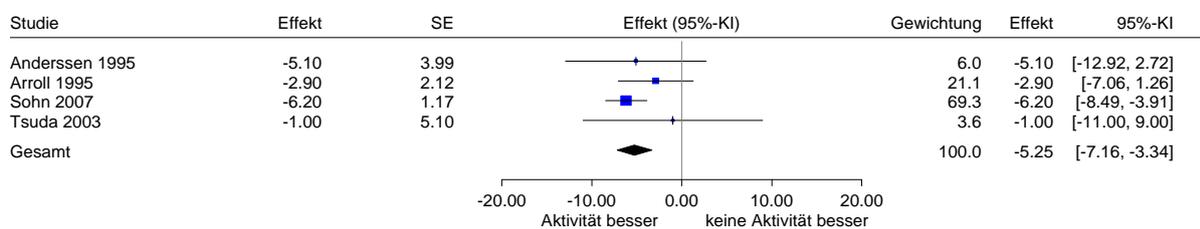
Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Subgruppen nach Ethnie  
Änderung des diastolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=9.17$ ,  $df=2$ ,  $p=0.010$ ,  $I^2=78.2\%$

Abbildung 13: Meta-Analyse zum DBD mit entsprechend der Ethnie der Studienteilnehmer gebildeten Subgruppen

Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Teilnehmer jünger als 60 Jahre  
Änderung des diastolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



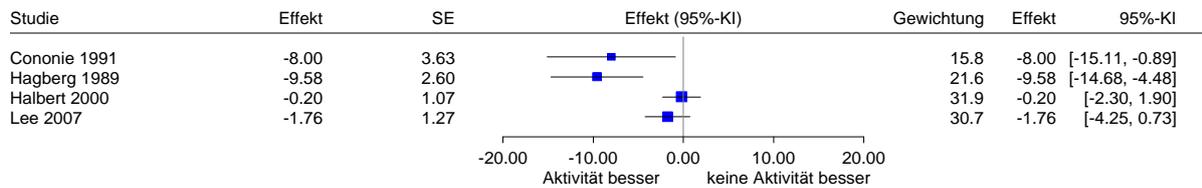
Heterogenität:  $Q=2.58$ ,  $df=3$ ,  $p=0.460$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-5.39,  $p<0.001$ , Tau=0

Abbildung 14: Meta-Analyse zum DBD mit entsprechend dem mittleren Alter der Studienteilnehmer (unter 60 Jahre) gebildeter Subgruppe

Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie:  
Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

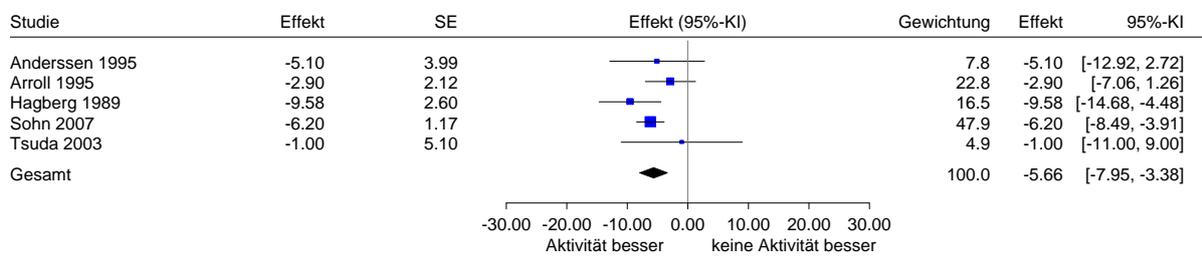
Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Teilnehmer älter als 60 Jahre  
Änderung des diastolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=14.09$ ,  $df=3$ ,  $p=0.003$ ,  $I^2=78.7\%$

Abbildung 15: Meta-Analyse zum DBD mit entsprechend dem mittleren Alter der Studienteilnehmer (über 60 Jahre) gebildeter Subgruppe

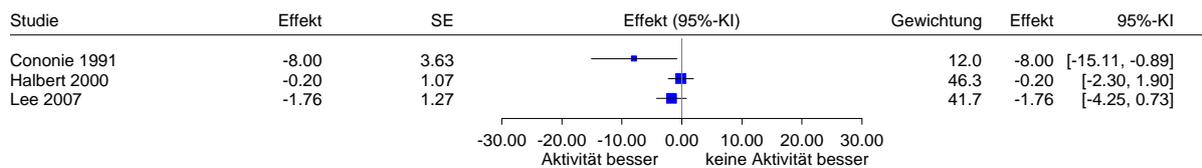
Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Mittlerer diastolischer Blutdruck > 90 mmHg zu Studienbeginn  
Änderung des diastolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=5.02$ ,  $df=4$ ,  $p=0.285$ ,  $I^2=20.3\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-4.86,  $p<0.001$ , Tau=1.211

Abbildung 16: Meta-Analyse zum DBD mit entsprechend dem diastolischen Blutdruck der Studienteilnehmer bei Interventionsbeginn (über 90 mmHg) gebildeter Subgruppe

Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Mittlerer diastolischer Blutdruck < 90 mmHg zu Studienbeginn  
Änderung des diastolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



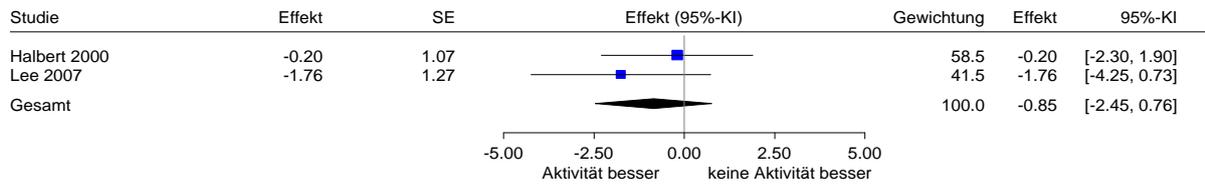
Heterogenität:  $Q=4.58$ ,  $df=2$ ,  $p=0.101$ ,  $I^2=56.3\%$

Abbildung 17: Meta-Analyse zum DBD mit entsprechend dem diastolischen Blutdruck der Studienteilnehmer bei Interventionsbeginn (unter 90 mmHg) gebildeter Subgruppe

## Nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bei Hypertonie: Steigerung der körperlichen Aktivität

23.08.2010

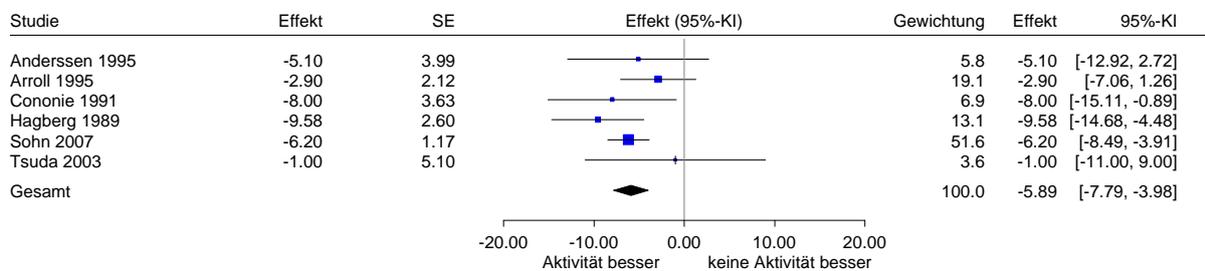
Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Niedriges Verzerrungspotential  
Änderung des diastolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.88$ ,  $df=1$ ,  $p=0.348$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-1.04$ ,  $p=0.300$ ,  $\tau=0$

Abbildung 18: Meta-Analyse zum DBD nach Verzerrungspotenzial (niedrig) bzw. Studiengröße (mehr als 100 Studienteilnehmer je Vergleichsgruppe)

Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität - Hohes Verzerrungspotential  
Änderung des diastolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=5.37$ ,  $df=5$ ,  $p=0.372$ ,  $I^2=6.9\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-6.06$ ,  $p<0.001$ ,  $\tau=0.681$

Abbildung 19: Meta-Analyse zum DBD nach Verzerrungspotenzial (hoch) bzw. Studiengröße (weniger als 100 Studienteilnehmer je Vergleichsgruppe)

Die weiteren Analysen ließen keine eindeutige Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren erkennen. Die Ergebnisse der Analysen sind, wie auch im Falle des systolischen Blutdruckes, stark beeinflusst von dem Ergebnis der umfangreichen Untersuchung Halbert 2000, die nur einen minimalen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt zeigte. Jedoch zeigte auch die zweite umfangreiche Untersuchung mit niedrigem Verzerrungspotenzial (Lee 2007) lediglich einen geringen Effekt. Es ist auch in diesem Falle unklar, ob die Ethnie als Effektmodifikator anzusehen ist, da auch hier die Datenlage uneindeutig ist.

Tendenziell berichten nur diejenigen Studien mit einer geringen Teilnehmerzahl bzw. mit einem hohen Verzerrungspotenzial einen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt. Auch die Studien mit Teilnehmern unter 60 Jahren, die allerdings auch alle eine geringe Teilnehmerzahl haben bzw. ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, deuten in der Gesamtschau eher auf einen blutdrucksenkenden Effekt hin als die Studien mit einem mittleren Teilnehmeralter über 60 Jahren (in diese Gruppe fallen Halbert 2000 und Lee 2007). Gleiches gilt für die Studien, in denen der DBD bei Interventionsbeginn im Mittel über 90 mmHg lag (dies war bei Cononie 1991, Halbert 2000 und Lee 2007 nicht der Fall).

Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, dass im Falle des diastolischen Blutdruckes durch das Weglassen der Daten aus Halbert 2008 die statistische Heterogenität nicht minimiert wird ( $I^2 = 52,3 \%$ ,  $p = 0,05$ ) – im Gegensatz zu dem Befund beim systolischen Blutdruck (s. o.).

Im Hinblick auf die mögliche Effektmodifikation durch Geschlecht, Charakter der Intervention, Intensität der Intervention und Körpergewicht bzw. BMI lagen, wie bereits zuvor ausgeführt, Daten nur aus wenigen Studien vor oder ließen sich nicht adäquat zusammenfassen. Daher konnten entsprechende weiter gehende Analysen zu diesen Faktoren auch im Falle des diastolischen Blutdruckes nicht vorgenommen werden. Entsprechend gilt auch für diesen Endpunkt die für den systolischen Blutdruck erwähnte möglicherweise limitierte Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die mitteleuropäische Durchschnittsbevölkerung. Auch im Hinblick auf den Einfluss der Art der Administration der Interventionen war die Situation identisch zu der bzgl. des systolischen Blutdruckes und die Daten erlaubten keine valide Schlussfolgerungen.

Die beiden von der Nutzenbewertung zu einem späteren Zeitpunkt ausgeschlossenen Studien (Blumenthal 2000 und Amigo 1997) wurden in Sensitivitätsanalysen mit untersucht. Eine Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studien hätte bei weiterhin hoher Heterogenität das Gesamtergebnis nicht nennenswert beeinflusst (siehe Anhang G).

Eine zusammenfassende Quantifizierung des Ausmaßes eines Effektes auf den diastolischen Blutdruck ist angesichts der ausgeprägten Heterogenität nicht möglich. Zwar deuten die Punktschätzer der Einzelstudien alle auf einen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt hin, jedoch sind die Einzelergebnisse teilweise mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet, sei es aufgrund der Varianz der Effektschätzer oder aufgrund des Verzerrungspotenzials der Untersuchungen. Die Ergebnisse der Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial zeigen keinen statistisch signifikanten Effekt, ihre Punktschätzer sind entsprechend klein (Halbert 2000 mit  $-0,2$  mmHg bzw. Lee 2007 mit  $-1,76$  mmHg).

Aus den vorliegenden Daten lässt sich insgesamt ein diastolisch blutdrucksenkender Effekt durch gesteigerte körperliche Aktivität weder nachweisen, noch ergibt sich ein Anhaltspunkt dafür.

#### **5.9.2.4 Änderung antihypertensiver Medikation**

Direkte Angaben zur Änderung der Medikation fanden sich nur in einer Studie (Cononie 1991). Bei Studienbeginn hatten unterschiedlich viele Patienten in den Studiengruppen eine antihypertensive Medikation, 5 von 6 Patienten in der Gruppe mit Ausdauertraining und 1 von 5 Personen in der Kontrollgruppe. Nur in der Ausdauertrainingsgruppe konnte bei 1 Person die Medikamentendosis im Laufe der Studie reduziert werden. Konkrete Angaben hierzu fehlen aber.

Bei 2 Studien (Anderssen 1995, Sohn 2007) war eine antihypertensive Medikation zu Studienbeginn ein Ausschlussgrund. Während dies in Sohn 2007 definitiv auch für die Dauer der Studie galt, blieb dies für Anderssen 1995 unklar, wobei sich allerdings auch keine weiteren Angaben zu einer antihypertensiven Medikation während der Studie fanden.

2 andere Studien wiederum gaben zwar an, wie viele Patienten in den einzelnen Gruppen zu Studienbeginn Antihypertensiva einnahmen, machten aber zu den Änderungen im Studienverlauf nur sehr vage (Lee 2007) oder keine weiteren (Hagberg 1989) Angaben.

In den übrigen 3 Studien bleibt unklar, ob bzw. wie viele Patienten zu Studienbeginn eine antihypertensive Medikation erhielten. Zu einer dieser Studien (Tsuda 2003) fanden sich gar keine Informationen zur Einnahme von antihypertensiven Medikamenten, während in den anderen beiden lediglich berichtet wurde, dass die Medikation unerlaubterweise doch geändert wurde (Arroll 1995) bzw. laut Studienprotokoll theoretisch Änderungen möglich gewesen wären (Halbert 2000).

Insgesamt ließen sich aus den vorliegenden Daten keine verlässlichen Aussagen ableiten, welchen Einfluss körperliche Aktivität auf den Bedarf an antihypertensiven Medikamenten hat.

### **5.9.3 Weitere berichtete Parameter**

#### **5.9.3.1 Tatsächliches Ausmaß der körperlichen Aktivität**

Das Ausmaß der tatsächlich von den Studienteilnehmern geleisteten körperlichen Aktivität wurde in 5 der Studien berichtet, in 1 Studie (Hagberg 1989) fehlten jedoch die Angaben zur Kontrollgruppe. Da sich die Methoden der Erhebung und die Art der Dokumentation in den einzelnen Studien stark unterschieden, war ein zusammenfassender Vergleich dieser Daten nicht möglich. So erhoben 2 Studien (Hagberg 1989, Halbert 2000) die Anzahl und Dauer der wöchentlichen Trainingseinheiten, in 1 Studie (Lee 2007) wurde die selbst berichtete Änderung der Häufigkeit körperlicher Aktivität über die Studiendauer dokumentiert. Eine weitere Studie (Arroll 1995) erfasste die Änderung des täglichen Energieumsatzes in kJ / kg, und die fünfte Studie (Sohn 2007) verwendete Schrittzähler, um das Ausmaß der körperlichen Aktivität festzustellen. In 2 Studien (Halbert 2000, Lee 2007) wurde am Studienende ein zum Niveau  $p < 0,05$  statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beschrieben. 1 Studie (Arroll 1995) zeigte zwar ein erhöhtes Ausmaß an körperlicher Aktivität in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe, Angaben zur statistischen Signifikanz wurden jedoch nicht gemacht. Hingegen war in einer weiteren Studie (Sohn 2007) die selbst gemessene Aktivität in der Kontrollgruppe sogar höher als in der Interventionsgruppe, was die Autoren der Studie damit zu erklären versuchten, dass allein die Ausgabe des Messinstruments (Schrittzähler) auch die Kontrollgruppe zu mehr körperlicher Aktivität motivierte (Tabelle 16).

Insgesamt ist es nicht vollständig klar, in welchem Ausmaß die als therapeutisch sinnvoll erachtete Trainingsintensität von den Teilnehmern der einzelnen Studien jeweils erreicht wurde, und ebenso lässt sich der gefundene blutdrucksenkende Effekt auch nicht einem konkreten Trainingsumfang zuordnen.

Tabelle 16: Tatsächliches Ausmaß der körperlichen Aktivität

Studie	Art der Erhebung	Ausmaß der körperlichen Aktivität		
		Studienbeginn	Änderung	Studienende
Anderssen 1995 (ODES)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arroll 1995	Durch Befragung erhobenes Maß an körperlicher Aktivität [kJ / kg / d]	p-Werte: k. A. IG1: 145,2 (2,8) <sup>a</sup> KG1: 145,5 (2,8) <sup>a</sup> IG2: 145,2 (2,7) <sup>a</sup> KG2: 143,0 (2,8) <sup>a</sup>	k. A.	p-Werte: k. A. IG1: 169,2 (4,7) KG1: 152,5 (4,7) IG2: 161,4 (4,6) KG2: 157,9 (4,7)
Cononie 1991	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Hagberg 1989	Anzahl der Trainingseinheiten pro Woche	k. A.	k. A.	p-Werte: k. A. IG1: 3,1 (0,9) IG2: 2,5 (0,5) KG: k. A.
	Dauer pro Trainingseinheit [Min.]	k. A.	k. A.	p-Werte: k. A. IG1: 51 (6) IG2: 51 (7) KG: k. A.
Halbert 2000	Anzahl der selbst berichteten Trainingseinheiten pro Woche	Gehen: p-Wert: k. A. IG: 0 (0;1) <sup>b</sup> KG: 0 (0;2) <sup>b</sup>  Anstrengende KA: p-Wert: k. A. IG: 0 (0;0) <sup>b</sup> KG: 0 (0;0) <sup>b</sup>	k. A.	Gehen: p-Wert: <0,05 IG: 3 (1;4) KG: 2 (1;3)  Anstrengende KA: p-Wert: <0,05 IG: 2 (0;3) KG: 0 (0;1)

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Tatsächliches Ausmaß der körperlichen Aktivität (Fortsetzung)

Studie	Art der Erhebung	Ausmaß der körperlichen Aktivität		
		Studienbeginn	Änderung	Studienende
Halbert 2000 (Fortsetzung)	Selbst berichtete Dauer pro Trainingseinheit [Min.]	Gehen: p-Wert: k. A. IG: 0 (0;25) <sup>b</sup> KG: 0 (0;20) <sup>b</sup> Anstrengende KA: p-Wert: k. A. IG: 0 (0;0) <sup>b</sup> KG: 0 (0;0) <sup>b</sup>	k. A.	Gehen: p-Wert: n. s. IG: 30 (10;60) KG: 30 (10;60) Anstrengende KA: p-Wert: < 0,05 IG: 20 (0;35) KG: 0 (0;15)
Lee 2007	Änderung in der selbst berichteten „Walking“-Häufigkeit	k. A.	IG: 51,6 % öfter (IG vs. KG: p-Wert: < 0,0005) 46,2 % keine Änderung 2,2 % weniger KG: 8,6 % öfter 76,3 % keine Änderung 15,1 % weniger	k. A.
Sohn 2007	Mittlere Anzahl an Schritten pro Tag (Selbstmessung mit Schrittzähler)	k. A.	k. A.	p-Wert: k. A. IG: 6184,9 c KG: 6792,6 c
Tsuda 2003	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

IG: Interventionsgruppe. KA: körperliche Aktivität. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. n. s.: nicht signifikant.

p-Wert -Angaben bzgl. (t-)Tests auf unterschiedliche Mittelwerte zum gleichen Beobachtungszeitpunkt (Studienbeginn und Studienende) bzw. auf unterschiedliche Änderungen des Ausmaßes der körperlichen Aktivität im Vergleich der Intervention(en) vs. zugehörige Kontrolle(n)

a: Mittelwert (Standardfehler).  
b: Median (25.–75. Perzentile).  
c: Daten unvollständig, da bei einer Interventionsdauer von 26 Wochen die Messung im Mittel in der IG nur 15,3 und in der KG nur 14,5 Wochen erfolgte.

## 5.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden insgesamt 3 hochwertige systematische Übersichten identifiziert, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Rapid Reports entsprachen. Von allen in diese Übersichten eingeschlossenen Primärstudien waren lediglich 4 RCTs berichtsrelevant, wobei keine der verfügbaren Analysen allein die Daten aus diesen RCTs zusammenfasste. Daher wäre der Aufwand einer Nutzenbewertung auf Basis dieser Sekundärliteratur höher gewesen als auf Basis von Primärliteratur. Dem geplanten Prozedere entsprechend erfolgte somit eine Nutzenbewertung auf Basis von Primärliteratur. Die zuvor gefundenen systematischen

Übersichten dienten dabei als Evidenzquelle, die einen Teil des relevanten Recherchezeitraums abdeckte.

Über diese systematischen Übersichten, eine Handsuche in weiterer Sekundärliteratur und eine Ergänzungsrecherche zur Abdeckung der Evidenzbasislücken konnten schließlich 10 inhaltlich relevante RCTs identifiziert werden. 2 dieser Studien mussten jedoch nach eingehender Analyse wieder von der Bewertung ausgeschlossen werden, da mit einer großen Wahrscheinlichkeit eine Mischpopulation ohne eine Subgruppenauswertung für Patienten mit Hypertonie vorlag und somit keine Analyse der berichtsrelevanten Zielpopulation erfolgte. Gleichwohl wurde geprüft, ob diese Studien einen Einfluss auf das Berichtsergebnis gehabt hätten, was nicht der Fall war.

4 der 8 verbliebenen Studien untersuchten den Effekt eines vorgegebenen Ausdauertrainingsprogramms und die restlichen 4 den Effekt einer Beratung zur gesteigerten körperlichen Aktivität auf den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Patienten mit Hypertonie.

Bei den eingeschlossenen RCTs handelte es sich in der Mehrzahl um kleine Studien mit maximal 20 Teilnehmern pro Studiengruppe bei einer Studiendauer von 6 bis 12 Monaten. Das Verzerrungspotenzial war in den meisten Fällen hoch und die Studien- und Publikationsqualität wies teils grobe Mängel auf (Anderssen 1995, Arroll 1995, Cononie 1991, Hagberg 1989, Sohn 2007 und Tsuda 2003). Diese Einschätzung basierte vor allem darauf, dass entweder unzureichende Angaben zum Vorgehen bei der Randomisierung und bei der Verdeckung der Gruppenzuteilung vorlagen oder Angaben zu Studienabbruchern unzureichend waren. Nur 2 Studien (Halbert 2000, Lee 2007) wiesen leichte oder keine Mängel und ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Tabelle 17 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse der Nutzenbewertung zu den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 17: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten

Endpunkt	Steigerung der KA vs. keine Steigerung der KA
Gesamtmortalität	Daten unzureichend
Kardiovaskuläre Mortalität	Daten unzureichend
Kardiovaskuläre Morbidität	Keine Daten
Terminale Niereninsuffizienz	Keine Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Daten unzureichend
Alle unerwünschten Ereignisse	Keine Daten
Dauer / Ausmaß der Änderung des SBD	Anhaltspunkt für einen blutdrucksenkenden Effekt Kein Nachweis für einen blutdrucksenkenden Effekt
Dauer / Ausmaß der Änderung des DBD	Kein Anhaltspunkt für einen blutdrucksenkenden Effekt Kein Nachweis für einen blutdrucksenkenden Effekt
Änderung antihypertensiver Medikation	Daten unzureichend

DBD: diastolischer Blutdruck. KA: körperliche Aktivität. SBD: systolischer Blutdruck.

Zu den in diesem Rapid Report vorab definierten patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse konnten die eingeschlossenen RCTs keine oder nur unzureichende Ergebnisse liefern, sodass eine Beurteilung des potenziellen Nutzens oder Schadens einer gesteigerten körperlichen Aktivität als antihypertensive Therapie bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich dieser Endpunkte nicht möglich ist. Hinreichende Daten zum Endpunkt Änderung der antihypertensiven Medikation lagen nicht vor.

Daten zu einer Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurden in allen 8 eingeschlossenen Studien erhoben. Bei hinsichtlich der jeweiligen Interventionen und Patientenpopulationen sowie methodischer Eigenschaften deutlich unterschiedlichen Studien bestand auch eine hohe statistische Heterogenität, sodass gemeinsame Effektschätzer nicht berechnet wurden.

Es wurde in Studien mit einer geringen Teilnehmerzahl, welche gleichzeitig auch ein hohes Verzerrungspotenzial aufwiesen, eher ein systolisch und diastolisch blutdrucksenkender Effekt beobachtet als in den Studien mit größerer Teilnehmerzahl und niedrigem Verzerrungspotenzial.

Die beobachtete mittlere systolische Blutdrucksenkung lag bei 5 Studien zwischen -5 und -8 mmHg, in 2 Studien wurden extremere Effekte bis zu -15 mmHg gefunden – in 1 Studie allerdings auch eine geringgradige Blutdrucksteigerung. Die Punktschätzer für eine mittlere diastolische Blutdrucksenkung variierten zwischen 0 mmHg und -10 mmHg.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich zwar kein Nachweis, jedoch ein Anhaltspunkt für einen systolisch blutdrucksenkenden Effekt durch gesteigerte körperliche Aktivität bei Patienten mit Hypertonie über einen Zeitraum von 6 Monaten oder mehr. Demgegenüber kann insgesamt weder ein Nachweis noch ein Anhaltspunkt für einen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt durch gesteigerte körperliche Aktivität abgeleitet werden.

Im Hinblick auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ist bei der bestehenden Datenlage ein Nutzen durch gesteigerte körperliche Aktivität bei Patienten mit Hypertonie nicht belegt.

## 6 Diskussion

Die konsequente und langfristige Umsetzung einer gesteigerten körperlichen Aktivität bei erwachsenen Patienten mit essenzieller Hypertonie als nichtmedikamentöse Maßnahme zur Senkung des Risikos für das Auftreten patientenrelevanter Endpunkte und / oder zur Verbesserung der Blutdruckkontrolle wird von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen [4,5,17,18]. Gegenstand des vorliegenden Rapid Reports war, den Nutzen dieser Maßnahme auf Basis von RCTs zu bewerten.

Insgesamt fanden sich nur 8 randomisierte kontrollierte Studien, die diese Intervention über einen längerfristigen Zeitraum (mindestens 6 Monate) untersucht haben. Darüber hinaus schloss die Hälfte dieser Untersuchungen sehr kleine Populationen mit maximal 10 Patienten in der Kontrollgruppe ein. Vor dem Hintergrund der gegenwärtigen allseitigen Empfehlungen zu einer vermehrten körperlichen Aktivität war es verwunderlich, dass keine dieser Studien darauf ausgerichtet war, die Auswirkung dieser Maßnahme auf patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und Mortalität, insbesondere auch auf die kardiovaskulären Ereignisse, zu untersuchen, und dass nur 1 Studie Angaben zum Effekt auf die Lebensqualität lieferte, jedoch in unzureichender Qualität. Lediglich zum themenspezifischen Surrogat Blutdruck lagen in allen Untersuchungen Daten vor.

Angesichts der Laufzeit und Stichprobengröße der Studien überrascht es nicht, dass Effekte auf patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und Mortalität, insbesondere auch auf die kardiovaskulären Ereignisse, in diesen Untersuchungen nicht adäquat abgebildet sind.

3 der 8 Studien wurden in Populationen mit nicht kaukasischer Ethnie durchgeführt, was etwa einem Drittel der insgesamt untersuchten Patienten entsprach. Das Ausmaß des Effektes speziell auf den systolischen Blutdruck war im Vergleich zu Studienpopulationen kaukasischer Ethnie tendenziell größer, was bei einer direkten Übertragung einer aus diesen Untersuchungen abgeleiteten gepoolten Effektgröße auf eine mitteleuropäische Durchschnittsbevölkerung zu berücksichtigen wäre.

Die 2 Untersuchungen, in denen körperliche Aktivität in Kombination mit einer verminderten Kochsalzaufnahme bzw. mit einer besonderen Diät jeweils mit körperlicher Aktivität alleine verglichen wurde, zeigten keinen eindeutigen additiven Effekt der Einzelmaßnahmen. Bei Studien, die eine kombinierte nichtmedikamentöse Therapie durchführten, wurden die zusätzlichen Einzelmaßnahmen in den Meta-Analysen ausgeschlossen, da dies andernfalls zu einer z. T. deutlich erhöhten Heterogenität geführt hätte. Es wurde untersucht, ob die Effektschätzer der zusammgelegten Studienarme signifikant verschieden sind von denen der Studienarme ohne Begleitbehandlung. Hier fand sich allerdings für beide Studien kein signifikanter Unterschied. Damit liegt kein Anzeichen für einen additiven Effekt der Einzelmaßnahmen vor, allerdings kann daraus nicht geschlossen werden, dass ein solcher tatsächlich nicht vorhanden ist.

In allen Studien wurde die geplante Intervention ausführlich beschrieben. Unklar blieb jedoch bei den meisten Studien das tatsächliche Ausmaß der Steigerung der körperlichen Aktivität. Dies war nur in 1 Untersuchung hinreichend dokumentiert (Arroll 1995) und in 3 weiteren nur grob abschätzbar. Insgesamt wurde das tatsächliche Ausmaß der körperlichen Aktivität aber uneinheitlich erfasst und ein Vergleich zwischen den Studien oder eine zusammenfassende Auswertung war nicht möglich. Daher konnte der gefundene blutdrucksenkende Effekt auch nicht einem konkreten Trainingsumfang zugeordnet werden.

Ein Vergleich der Ergebnisse des vorliegenden Rapid Reports mit jenen beiden qualitativ hochwertigen und über eine systematische Literaturrecherche identifizierten systematischen Übersichten, die zumindest einen Teil der berichtsrelevanten Studien erfassten (Whelton 2000 und Dickinson 2006), zeigt eine ähnliche Gesamtaussage bezüglich der Auswirkungen einer gesteigerten körperlichen Aktivität. Die beiden Übersichten schlossen in ihre Analysen zusätzlich auch Studien ein, die nicht relevant für den Bericht waren, teils weil sie eine zu kurze Beobachtungsdauer aufwiesen, teils weil Studienteilnehmer mit normotensiven Blutdruckwerten untersucht wurden. Obwohl die Autoren der Übersichten dadurch mehr Studien berücksichtigten – einmal 50 RCTs (Whelton 2000), einmal 21 RCTs (Dickinson 2006) – kamen sie zu keinen Aussagen zum Effekt von gesteigerter körperlicher Aktivität auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. Beide Übersichten zeigten hinsichtlich der Auswirkungen auf den systolischen Blutdruck einen Vorteil zugunsten einer gesteigerten körperlichen Aktivität (mit jeweils statistischer Signifikanz des metaanalytisch ermittelten Effektschätzers). Diese Untersuchungen berichten zusätzlich einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des diastolischen Blutdruckes. In diesem Zusammenhang mag bedeutsam sein, dass der vorliegende Bericht durch die Forderung einer längeren Beobachtungsdauer höhere Ansprüche an die Nachhaltigkeit eines Effektes stellt und entsprechend Kurzzeitstudien von 2 (Minstdauer bei Whelton 2000) bzw. 8 Wochen (Minstdauer bei Dickinson 2006) Dauer nicht berücksichtigt wurden. Ferner sei auf die neuere, relativ umfangreiche Arbeit Lee 2007 hingewiesen, welche keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des diastolischen Blutdruckes zeigte und im vorliegenden Bericht in die metaanalytischen Berechnungen mit entsprechendem Gewicht einging.

In einer der beiden Übersichten (Whelton 2000) beschrieben die Autoren, dass der blutdrucksenkende Effekt bei kleineren Studien stärker war, was in den Sensitivitätsanalysen zum Blutdruck im vorliegenden Bericht ebenfalls beobachtet wurde. Obwohl diese Autoren in ihrer Arbeit nicht die gleichen Studien mit nicht kaukasischen Teilnehmern berücksichtigten, stellten auch sie fest, dass der blutdrucksenkende Effekt bei Asiaten und Schwarzen stärker als bei Menschen kaukasischer Ethnie war – eine Tendenz, die sich auch in den hier vorliegenden Untersuchungen fand. Ein effektmodifizierender Einfluss ethnischer Faktoren auf die Interventionsmaßnahmen erscheint auch plausibel, da z. B. ethnische Unterschiede hinsichtlich des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beschrieben wurden und auch unterschiedliche Therapieempfehlungen je nach ethnischer Zugehörigkeit gegeben werden [28,29]. Aus der gegebenen Studienlage lässt sich jedoch nicht sicher ableiten, ob die

ethnische Zugehörigkeit ein Effektmodifikator der körperlichen Aktivität ist. Da auch keine Subgruppenanalysen innerhalb der gleichen Studienpopulationen vorlagen, lässt sich letztlich nicht klären, ob eine Effektmodifikation durch den Anteil der Teilnehmer mit einer bestimmten Ethnie vorliegt oder ob sonstige Faktoren der Studien insgesamt relevant sind.

Auch wenn die Studien- und Publikationsqualität der neueren Untersuchungen insgesamt besser war, so ist dennoch mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Publikationen als grob mangelhaft zu bewerten. Insgesamt hat sich somit an der bereits von Dickinson 2006 beanstandeten Studienqualität leider nichts Wesentliches geändert. Die fast ausschließlich von öffentlichen Einrichtungen oder staatlichen Gesellschaften unterstützten Untersuchungen sind verglichen mit Untersuchungen aus dem Arzneimittelbereich ausgesprochen klein, und Langzeituntersuchungen über 1 Jahr fehlen gänzlich.

Der Punktschätzer für den systolisch blutdrucksenkenden Effekt durch vermehrte körperliche Aktivität liegt für die Mehrzahl der hier untersuchten Studien in der Höhe von 5 bis 8 mmHg und befindet sich damit in einer Größenordnung, die mit der von anderen nicht-medikamentösen Maßnahmen wie z. B. Kochsalzreduktion oder Gewichtsreduktion vergleichbar ist [19,20]. Ein diastolisch blutdrucksenkender Effekt wurde nicht gefunden. Von anderen nicht-medikamentösen Maßnahmen zur antihypertensiven Therapie sind ebenfalls unterschiedliche Effekte auf den systolischen und diastolischen Blutdruck bekannt [19,20].

Die Konsequenzen einer Blutdrucksenkung in der hier beschriebenen Größenordnung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte lassen sich nicht eindeutig ableiten. So wäre zur Abschätzung ein Vergleich mit dem Effekt einer pharmakologischen Blutdrucksenkung in gleicher Höhe denkbar. In zahlreichen Studien wurde für die medikamentöse Blutdrucksenkung bei Patienten mit Bluthochdruck eine Reduktion patientenrelevanter Endpunkte gezeigt [30]. Es bleibt letztlich aber die Frage offen, ob eine systolische Blutdrucksenkung um ca. 5 bis 8 mmHg durch körperliche Aktivität den gleichen Effekt auf patientenrelevante Endpunkte hat wie eine medikamentöse Maßnahme. Ferner ist in diesem Zusammenhang bedeutsam, dass prospektive randomisierte Vergleichsstudien wiederholt gezeigt haben, dass trotz weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung antihypertensive Wirkstoffe verschiedene und z. T. sogar adverse Effekte auf die Morbidität und Mortalität haben können [31-37].

Den möglichen positiven Effekten von körperlicher Aktivität stehen grundsätzlich auch potenzielle Schadensaspekte gegenüber, beispielsweise Stürze und sturzbedingte Verletzungen. Insgesamt ist anzumerken, dass in den vorliegenden Untersuchungen Schadensaspekte unzureichend betrachtet bzw. berichtet wurden.

Grundsätzlich stellt sich auch die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Routineversorgung. Auch bleiben Fragen zur Nachhaltigkeit einer derart erzielten Blutdrucksenkung offen. Grundsätzlich ist jedoch eine Anwendung der in den vorliegenden Untersuchungen durchgeführten Interventionen auch im deutschen Versorgungsalltag vorstellbar. In diesem Zusammenhang ist allerdings erneut zu betonen, dass qualitativ hochwertige Untersuchungen sowohl zur Nachhaltigkeit als auch zur Umsetzbarkeit dieser

nichtmedikamentösen Maßnahme bei Patienten mit Hypertonie, wie sie zur Pharmakotherapie mannigfaltig vorliegen, leider bislang nicht verfügbar sind.

Bei einer Durchsicht entsprechender Studienregister (ClinicalTrials.gov sowie WHO International Clinical Trials Registry Platform) wurde auch keine gegenwärtig laufende Studie identifiziert, welche die primären Endpunkte dieses Berichtes untersucht und somit wesentliche neue Erkenntnisse erwarten ließe.

Angesichts der weitreichenden Implikationen und der breiten Empfehlung dieser nichtmedikamentösen Maßnahmen im Rahmen der Behandlung der essenziellen Hypertonie und auch vor dem Hintergrund des vorliegenden Anhaltspunktes für einen blutdrucksenkenden Effekt erscheint die Durchführung adäquater Studien zur Untersuchung eines möglichen patientenrelevanten Nutzens sowie eines eventuellen Schadenspotenzials dringend geboten, um zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität dieser Patientengruppe beizutragen.

## 7 Fazit

Studien, die ausreichende Daten für eine Nutzenbewertung einer gesteigerten körperlichen Aktivität bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich der patientenrelevanten Zielgrößen Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse liefern, liegen nicht vor.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich zwar kein Nachweis, jedoch ein Anhaltspunkt für einen systolisch blutdrucksenkenden Effekt durch gesteigerte körperliche Aktivität bei Patienten mit Hypertonie über einen Zeitraum von 6 Monaten oder mehr. Demgegenüber kann insgesamt weder ein Nachweis noch ein Anhaltspunkt für einen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt durch gesteigerte körperliche Aktivität abgeleitet werden.

Es liegt somit insgesamt kein Beleg für und kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Nutzen bzw. Schaden vor.

## **8 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten und RCTs**

### **8.1 Systematische Übersichten der Hauptsammlung**

#### **Dickinson 2006**

Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24(2): 215-233.

#### **Whelton 2002**

Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136(7): 493-503.

#### **Yeh 2008**

Yeh GY, Wang C, Wayne PM, Phillips RS. The effect of tai chi exercise on blood pressure: a systematic review. *Prev Cardiol* 2008; 11(2): 82-89.

### **8.2 Randomisierte kontrollierte Studien**

#### **Anderssen 1995**

Anderssen S, Holme I, Urdal P, Hjermann I. Diet and exercise intervention have favourable effects on blood pressure in mild hypertensives: the Oslo Diet and Exercise Study (ODES). *Blood Press* 1995; 4(6): 343-349.

The Oslo Diet and Exercise Study (ODES): design and objectives. *Control Clin Trials* 1993; 14(3): 229-243.

Anderssen SA, Haaland A, Hjermann I, Urdal P, Gjesdal K, Holme I. Oslo Diet and Exercise Study: a one-year randomized intervention trial; effect on hemostatic variables and other coronary risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5: 189-200.

#### **Arroll 1995**

Arroll B, Beaglehole R. Salt restriction and physical activity in treated hypertensives. *N Z Med J* 1995; 108(1003): 266-268.

#### **Cononie 1991**

Cononie CC, Graves JE, Pollock ML, Phillips MI, Sumners C, Hagberg JM. Effect of exercise training on blood pressure in 70- to 79-yr-old men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23(4): 505-511.

Hagberg JM, Graves JE, Limacher M, Woods DR, Leggett SH, Cononie C et al. Cardiovascular responses of 70- to 79-yr-old men and women to exercise training. *J Appl Physiol* 1989; 66(6): 2589-2594.

### **Hagberg 1989**

Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64(5): 348-353.

### **Halbert 2000**

Halbert JA, Silagy CA, Finucane PM, Withers RT, Hamdorf PA. Physical activity and cardiovascular risk factors: effect of advice from an exercise specialist in Australian general practice. *Med J Aust* 2000; 173(2): 84-87.

Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Recruitment of older adults for a randomized, controlled trial of exercise advice in a general practice setting. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(4): 477-481.

### **Lee 2007**

Lee LL, Arthur A, Avis M. Evaluating a community-based walking intervention for hypertensive older people in Taiwan: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2007; 44(2): 160-166.

### **Sohn 2007**

Sohn AJ, Hasnain M, Sinacore JM. Impact of exercise (walking) on blood pressure levels in African American adults with newly diagnosed hypertension. *Ethn Dis* 2007; 17(3): 503-507.

### **Tsuda 2003**

Tsuda K, Yoshikawa A, Kimura K, Nishio I. Effects of mild aerobic physical exercise on membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30(5-6): 382-386.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Vorzeitige Sterblichkeit (Tod unter 65/70 Jahren, mit/ohne Altersstandardisierung, ab 1998); ad hoc Tabelle [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 16.04.2010 [Zugriff: 16.04.2010]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
2. Thamm M. Blutdruck in Deutschland: Zustandsbeschreibung und Trends. Gesundheitswesen 1999; 61(Sonderheft 2): S90-S93.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289(18): 2363-2369.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42(6): 1206-1252.
5. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2007 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 2007; 25(6): 1105-1187.
6. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347(5): 305-313.
7. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002; 162(16): 1867-1872.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364(9438): 937-952.
9. Woodward M, Lam TH, Barzi F, Patel A, Gu D, Rodgers A et al. Smoking, quitting, and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia-Pacific region. Int J Epidemiol 2005; 34(5): 1036-1045.
10. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. Stroke 1996; 27(6): 1033-1039.
11. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. N Engl J Med 1993; 328(8): 533-537.

12. Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, Hardin JW, Chase N, Hooker SP et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA* 2007; 298(21): 2507-2516.
13. Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(9): 853-856.
14. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA, Andrews GR. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens* 1997; 11(10): 641-649.
15. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136(7): 493-503.
16. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23(2): 251-259.
17. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31(Sonderheft 2 Therapieempfehlungen): 1-30.
18. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie [online]. 01.06.2008 [Zugriff: 16.04.2010]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/046-001.pdf>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion; Abschlussbericht; Auftrag A05/21A [online]. 31.08.2006 [Zugriff: 16.04.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 12). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-21A\\_Abschlussbericht\\_Gewichtsreduktion\\_bei\\_Bluthochdruck\\_neu.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-21A_Abschlussbericht_Gewichtsreduktion_bei_Bluthochdruck_neu.pdf).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Kochsalzreduktion; Rapid Report; Auftrag A05-21B [online]. 18.06.2009 [Zugriff: 16.04.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 54). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-21B\\_Rapid\\_Report\\_Nichtmedikamentose\\_Behandlungsstrategien\\_bei\\_Hypertonie\\_Kochsalz\\_reduktion.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-21B_Rapid_Report_Nichtmedikamentose_Behandlungsstrategien_bei_Hypertonie_Kochsalz_reduktion.pdf).
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 16.04.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
22. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.

23. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
24. Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. Malden: BMJ Books; 2007.
25. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
28. Brown MJ. Hypertension and ethnic group. *BMJ* 2006; 332(7545): 833-836.
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr 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(19): 2560-2572.
30. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289(19): 2534-2544.
31. 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(23): 2981-2997.
32. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. *Lancet* 2000; 355(9207): 863-864.
33. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 995-1003.
34. 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(15): 1967-1975.

35. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356(9246): 1955-1964.
36. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356(9246): 1949-1954.
37. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277(9): 739-745.
38. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
39. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

**Anhang A: Suchstrategie der Literaturrecherche nach systematischen Übersichten****1. Embase (OVID)****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE 1980 to 2009 February 13

Es wurden folgende Filter übernommen: Wong 2006, „High specificity strategy“, angepasst [38]

#	Searches
1	Diastolic Blood Pressure/
2	Systolic Blood Pressure/
3	exp Hypertension/
4	Blood Pressure Regulation/
5	(hypertens\$ or antihypertens\$).ab,ti.
6	((systolic or diastolic or arterial) adj2 pressur\$).ab,ti.
7	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab.
8	or/1-7 [Hypertension]
9	exp exercise/
10	exp physical activity/
11	exp aerobic exercise/
12	exp Kinesiotherapy/
13	exp sport/
14	(walk* or swim* or jogg* or sport* or cycle or cycling or run or runn* or fitness or gymnastic* or Tai Chi or Tai-Chi-Chuan or Yoga).ti,ab.
15	(physical activity or physical activities or physical inactivity or physical inactivities).ti,ab.
16	(training* adj3 (aerobic* or strength* or physical or endurance or resistance)).ti,ab.
17	exercise*.ti,ab.
18	or/9-17 [Physical Activity]
19	(meta analy* or systematic review* or medline).tw. [Wong 2006, High specificity strategy, angepasst]
20	8 and 18 and 19

**2. MEDLINE****Suchoberfläche: Pubmed**

Es wurden folgende Filter übernommen: NLM Systematic Review Filter sowie für „In Process“ und „Epub ahead of print“-Datensätze: Wong 2006, „High specificity strategy“, angepasst [38]

Search	Most Recent Queries
#29	Search #24 or #28
#28	Search #22 and #25 and (#26 or #27)
#27	Search publisher [sb]
#26	Search in process [sb]
#25	Search search[tiab] OR meta analysis[tiab] OR medline[tiab] OR systematic review[tiab]
#24	Search #22 and #23
#23	Search systematic[sb]
#22	Search #6 and #21
#21	Search #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
#20	Search exercise*[TIAB]
#19	Search (training* AND aerobic*) OR (training*[TIAB] AND strength*[TIAB]) OR (training*[TIAB] AND physical[TIAB]) OR (training*[TIAB] AND endurance[TIAB]) OR (training*[TIAB] AND resistance[TIAB])
#18	Search (physical activity[TIAB] OR physical activities[TIAB] OR physical inactivity[TIAB] OR physical inactivities[TIAB])
#17	Search (walk*[TIAB] OR swim*[TIAB] OR jogg*[TIAB] OR sport*[TIAB] OR cycle[TIAB] OR cycling[TIAB] OR run[TIAB] OR runn*[TIAB] OR fitness[TIAB] OR gymnastic*[TIAB] OR Tai chi[TIAB] OR Tai-chi-chuan[TIAB])
#16	Search Yoga[MeSH]
#15	Search Tai Ji[MeSH]
#14	Search Gymnastics[MeSH]
#13	Search walking[MeSH Terms]
#12	Search bicycling[MeSH Terms]
#11	Search Swimming[MeSH]
#10	Search sports[MeSH Terms]
#9	Search Physical Education and training[MeSH]
#8	Search exercise therapy[MeSH Terms]
#7	Search exercise[MeSH Terms]
#6	Search #1 or #2 or #3 or #4 or #5
#5	Search (blood pressure*[TIAB] OR bloodpressure*[TIAB])
#4	Search (systolic[TIAB] AND pressur*[TIAB]) OR (diastolic[TIAB] AND pressur*[TIAB]) OR

Search	Most Recent Queries
	(arterial[TIAB] AND pressur*[TIAB])
#3	Search hypertens*[TIAB] OR antihypertens*[TIAB]
#2	Search blood pressure[MeSH Terms]
#1	Search Hypertension[MeSH Terms]

### 3. The Cochrane Library

#### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Issue 4, 2008 of the Cochrane Library

ID	Search
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees
#2	MeSH descriptor Blood Pressure explode all trees
#3	(hypertens* or antihypertens*):ti,ab
#4	((systolic or diastolic or arterial) NEAR/4 pressur*):ti,ab
#5	(blood pressure* or bloodpressure*):ti,ab
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	MeSH descriptor Exercise explode all trees
#8	MeSH descriptor Exercise Therapy explode all trees
#9	MeSH descriptor Physical Education and Training explode all trees
#10	MeSH descriptor Running explode all trees
#11	MeSH descriptor Walking explode all trees
#12	MeSH descriptor Bicycling explode all trees
#13	MeSH descriptor Swimming explode all trees
#14	MeSH descriptor Gymnastics explode all trees
#15	MeSH descriptor Tai Ji explode all trees
#16	MeSH descriptor Yoga explode trees 1, 2 and 3
#17	MeSH descriptor Sports explode all trees
#18	(walk* or swim* or jogg* or sport* or cycle or cycling or run or runn* or fitness or gymnastic* or tai chi or tai-chi-chuan or yoga):ti,ab
#19	(physical activity or physical activities or physical inactivity or physical inactivities):ti,ab

<b>ID</b>	<b>Search</b>
#20	(training* NEAR/3 (aerobic* or strength* or physical or endurance or resistance)):ti,ab
#21	exercise*:ti,ab
#22	(#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21)
#23	(#6 AND #22)
#24	(#23) Cochrane Reviews   Other Reviews
#25	MeSH descriptor Hypertension explode all trees
#26	(#25) Technology Assessments

**Anhang B: Suchstrategie der Ergänzungsrecherche nach Primärstudien****1. Embase****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE 1980 to 2009 September 28

Es wurden folgende Filter übernommen: Wong 2006: Combinations of terms, Best optimization of sensitivity and specificity [38]

#	Searches
1	exp *Hypertension/
2	Diastolic Blood Pressure/
3	Systolic Blood Pressure/
4	Blood Pressure Regulation/
5	(blood pressur* or bloodpressur*).ti,ab.
6	(change* or decline or decrease* or elevated or lower* or reduc*).ti,ab.
7	(2 or 3 or 4 or 5) and 6
8	or/1,7 [Hypertension]
9	exp exercise/
10	exp physical activity/
11	exp aerobic exercise/
12	(walking or swimming or jogging or cycling or running or tai chi or tai-chi-chuan or yoga).ti,ab.
13	(physical activity or physical activities or physical inactivity or physical inactivities).ti,ab.
14	(training* adj3 (aerobic* or strength* or physical or endurance or resistance)).ti,ab.
15	exercise*.ti.
16	(aerobic exercise or exercise program or exercise training or physical exercise or endurance exercise or resistance exercise or regular exercise or treadmill exercise).ab.
17	or/9-16 [Physical Activity]
18	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. [Wong 2006: Combinations of terms, Best optimization of sensitivity and specificity]
19	and/8,17-18
20	limit 19 to ((english or german) and yr="2001 -Current")
21	limit 19 to german
22	21 or 20

**2. MEDLINE****Suchoberfläche: Ovid**

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Es wurden folgende Filter übernommen: Cochrane HSSS Filter, sensitivity-maximizing (2008 revision) [39]

#	Searches
1	exp *hypertension/
2	((blood pressur* or bloodpressur*) and (change* or decline or decrease* or elevated or lower* or reduc*)),ti,ab.
3	or/1-2 [Hypertension]
4	exp exercise/
5	exp exercise therapy/
6	exp tai ji/
7	exp yoga/
8	(walking or swimming or jogging or cycling or running or tai chi or tai-chi-chuan or yoga).ti,ab.
9	(physical activity or physical activities or physical inactivity or physical inactivities).ti,ab.
10	(training* adj3 (aerobic* or strength* or physical or endurance or resistance)).ti,ab.
11	exercise*.ti.
12	(aerobic exercise or exercise program or exercise training or physical exercise or endurance exercise or resistance exercise or regular exercise or treadmill exercise).ab.
13	or/4-12 [Physical ctivity]
14	randomized controlled trial.pt.
15	controlled clinical trial.pt.
16	randomized.ab.
17	placebo.ab.
18	drug therapy.fs.
19	randomly.ab.
20	trial.ab.
21	groups.ab.
22	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
23	(animals not (humans and animals)).sh.
24	22 not 23 [Cochrane HSSS Filter (sensitivity-maximizing)]
25	and/3,13,24
26	limit 25 to (english language and yr="2001 -Current")

#	Searches
27	limit 25 to german
28	27 or 26

**Suchoberfläche: Pubmed**

Search	Most Recent Queries
#18	Search #16 OR #17
#17	Search (#10 AND (#11 OR #12)) Limits: German
#16	Search ("2001"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND (#10 AND (#11 OR #12)) Limits: English, German
#13	Search #10 AND (#11 OR #12)
#12	Search publisher[sb]
#11	Search in process[sb]
#10	Search (#3 AND #9)
#9	Search (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
#8	Search aerobic exercise[tiab] or exercise program[tiab] or exercise training[tiab] or physical exercise[tiab] or endurance exercise[tiab] or resistance exercise[tiab] or regular exercise[tiab] or treadmill exercise[tiab]
#7	Search exercise*[ti]
#6	Search training*[tiab] AND (aerobic*[tiab] or strength*[tiab] or physical[tiab] or endurance[tiab] or resistance[tiab])
#5	Search physical activity[tiab] or physical activities[tiab] or physical inactivity[tiab] or physical inactivities[tiab]
#4	Search walking[tiab] or swimming[tiab] or jogging[tiab] or cycling[tiab] or running[tiab] or tai chi[tiab] or tai-chi-chuan[tiab] or yoga[tiab]
#3	Search (#1 OR #2)
#2	Search ((blood pressure*[tiab] or bloodpressure*[tiab]) and (change*[tiab] or decline[tiab] or decrease*[tiab] or elevated[tiab] or lower*[tiab] or reduc*[tiab]))
#1	Search Hypertension[tiab]

### 3. The Cochrane Library

**Suchoberfläche: Wiley**

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

ID	Search
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees
#2	((blood pressure* or bloodpressure*) and (change* or decline or decrease* or elevated or lower* or reduc*)):ti,ab
#3	(#1 OR #2)
#4	MeSH descriptor Exercise explode all trees
#5	MeSH descriptor Exercise Therapy explode all trees
#6	MeSH descriptor Tai Ji explode all trees
#7	MeSH descriptor Yoga explode all trees
#8	(walking or swimming or jogging or cycling or running or tai chi or tai-chi-chuan or yoga):ti,ab
#9	(physical activity or physical activities or physical inactivity or physical inactivities):ti,ab
#10	(training* NEAR/3 (aerobic* or strength* or physical or endurance or resistance)):ti,ab
#11	exercise*:ti
#12	(aerobic exercise or exercise program or exercise training or physical exercise or endurance exercise or resistance exercise or regular exercise or treadmill exercise):ab
#13	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
#14	(#3 AND #13)
#15	(#14), from 2001 to 2009

**Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Übersichten****S1: keine Berücksichtigung von RCTs**

1. Campbell NR, Burgess E, Choi BC, Taylor G, Wilson E, Cleroux J et al. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension; 1: methods and an overview of the Canadian recommendations. CMAJ 1999; 160(9 Suppl): S1-S6.
2. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, Rabkin SW, McAlister FA, Bell CM et al. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension; part 2: therapy. Can J Cardiol 2008; 24(6): 465-475.
3. Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R, Larochelle P, Mahon JL, Lewanczuk RZ et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension; part 2: therapy. Can J Cardiol 2007; 23(7): 539-550.
4. Khan NA, McAlister FA, Lewanczuk RZ, Touyz RM, Padwal R, Rabkin SW et al. The 2005 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension; part II: therapy. Can J Cardiol 2005; 21(8): 657-672.
5. Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD, Campbell NR et al. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension; part II: therapy. Can J Cardiol 2006; 22(7): 583-593.
6. Touyz RM, Campbell N, Logan A, Gledhill N, Petrella R, Padwal R et al. The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension; part III: lifestyle modifications to prevent and control hypertension. Can J Cardiol 2004; 20(1): 55-59.
7. Yang K. A review of yoga programs for four leading risk factors of chronic diseases. Evid Based Complement Alternat Med 2007; 4(4): 487-491.

**S2: Patienten, Prüf- oder Vergleichsintervention entsprechen nicht den Einschlusskriterien des Rapid Reports**

1. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, Gienger AL, Lin N, Lewis R et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. JAMA 2007; 298(19): 2296-2304.
2. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttorp MJ, Hilton L et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. Ann Intern Med 2005; 143(6): 427-438.

3. Conn VS, Hafdahl AR, Moore SM, Nielsen PJ, Brown LM. Meta-analysis of interventions to increase physical activity among cardiac subjects. *Int J Cardiol* 2009; 133(3): 307-320.
4. Fleming P, Godwin M. Lifestyle interventions in primary care: systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician* 2008; 54(12): 1706-1713.
5. Hamer M, Taylor A, Steptoe A. The effect of acute aerobic exercise on stress related blood pressure responses: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychol* 2006; 71(2): 183-190.
6. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Walking and resting blood pressure in adults: a meta-analysis. *Prev Med* 2001; 33(2 Pt 1): 120-127.
7. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000; 35(3): 838-843.
8. Ketola E, Sipilä R, Mäkelä M. Effectiveness of individual lifestyle interventions in reducing cardiovascular disease and risk factors. *Ann Med* 2000; 32(4): 239-251.
9. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: American Heart Association scientific statement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(3): e29-e50.
10. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: in adults in primary care; pharmacological update. London: Royal College of Physicians; 2006. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/HypertensionGuide.pdf>.
11. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IFM, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD003054.
12. Proper KI, Koning M, Van der Beek AJ, Hildebrandt VH, Bosscher RJ, Van Mechelen W. The effectiveness of worksite physical activity programs on physical activity, physical fitness, and health. *Clin J Sport Med* 2003; 13(2): 106-117.
13. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116(10): 682-692.

**S3: keine Übersicht auf Basis von Primärstudien**

1. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé. Management of adult patients with essential arterial hypertension: clinical guidelines and economical data [Französisch]. *Presse Med* 2000; 29(34): 1876-1882.
2. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé. Management of patients with essential hypertension: clinical recommendations and economic data; guidelines april 2000; recommendations of the ANAES [Management]. *J Mal Vasc* 2000; 25(5): 366-376.
3. Beilin LJ. Update on lifestyle and hypertension control. *Clin Experimental Hypertens* 2004; 26(7-8): 739-746.
4. Bhatt S, Luqman-Arafath T, Guleria R. Non-pharmacological management of hypertension. *Indian J Med Sci* 2007; 61(11): 616-624.
5. Boraita Perez A, Bano Rodrigo A, Berrazueta Fernandez JR, Lamiel Alcaine R, Luengo Fernandez E, Manonelles Marqueta P et al. Clinical practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology for physical activity in patients with cardiac disease [Spanisch]. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53(5): 684-726.
6. British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, Heart UK, Primary Care Cardiovascular Society, Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91 (Suppl V): v1-v52.
7. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24(17): 1601-1610.
8. Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, Ferdinand KC, Ferrario C, Flack JM et al. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med* 2003; 163(5): 525-541.
9. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L et al. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(4): 326-331.
10. Fagard RH. Effects of exercise, diet and their combination on blood pressure. *J Hum Hypertens* 2005; 19(Suppl 3): S20-S24.

11. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28(19): 2375-2414.
12. Haennel RG, Lemire F. Physical activity to prevent cardiovascular disease: how much is enough? *Can Fam Physician* 2002; 48: 65-71.
13. Kelley GA, Kelley KS. Efficacy of aerobic exercise on coronary heart disease risk factors. *Prev Cardiol* 2008; 11(2): 71-75.
14. L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante. Management of adults with essential hypertension: clinical practice guidelines and economic data [Französisch]. Paris: ANAES; 2000.
15. LaMonte MJ, Yanowitz FG. Aerobic exercise for lowering blood pressure: a metaanalysis. *Clin J Sport Med* 2002; 12(6): 407.
16. Rosas M, Pastelin G, Vargas-Alarcon G, Martinez-Reding J, Lomeli C, Mendoza-Gonzalez C et al. Clinical guidelines for detection, prevention, diagnosis and treatment of systemic arterial hypertension in Mexico (2008) [Spanisch]. *Arch Cardiol Mex* 2008; 78 (Suppl 2): 5-57.
17. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28(1): 88-136.
18. Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: Plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA* 2002; 288(13): 1622-1631.
19. Taylor R, Franklin BA. Meta-analysis finds exercise-based rehabilitation improves survival in people with coronary heart disease. *Evid Based Cardiovasc Med* 2004; 8(4): 368-370.
20. Zarnke KB, McAlister FA, Campbell NR, Levine M, Schiffrin EL, Grover S et al. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension; part one: assessment for diagnosis, cardiovascular risk, causes and lifestyle modification. *Can J Cardiol* 2002; 18(6): 604-624.

### **S6: Publikationssprache entspricht nicht den Einschlusskriterien des Rapid Reports**

1. Bolanowski J, Bolanowska B. Physical activity in patients with ischaemic heart disease and coexisting arterial hypertension [Polnisch]. *Fizjoterapia* 2006; 14(3): 57-63.

**S7: Suche oder Studienselektion nicht valide****Übersichten mit eindeutig unsystematischer Suche**

1. Fagard RH. Effect of training on left ventricular structure and functioning of the normotensive and the hypertensive subject. *Blood Press Monit* 1997; 2(5): 241-245.
2. Fagard RH. Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(11 Suppl): S624-S630.
3. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6 Suppl): S484-492.
4. Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(9): 853-856.
5. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(1): 12-17.

**Übersichten mit unklarer Suche bzw. Studienselektion**

1. Cleroux J, Feldman RD, Petrella RJ. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension; 4.: recommendations on physical exercise training. *CMAJ* 1999; 160(9 Suppl): S21-S28.
2. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23(2): 251-259.
3. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46(4): 667-675.
4. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med* 1998; 20(4): 441-448.
5. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA, Andrews GR. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens* 1997; 11(10): 641-649.
6. Kelley G. Dynamic resistance exercise and resting blood pressure in adults: a meta-analysis. *J Appl Physiol* 1997; 82(5): 1559-1565.
7. Kelley GA, Kelley KA, Tran ZV. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol* 2001; 4(2): 73-80.

8. Kelley GA, Sharpe Kelley K. Aerobic exercise and resting blood pressure in older adults: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(5): M298-M303.
9. Lee MS, Pittler MH, Taylor-Piliae RE, Ernst E. Tai chi for cardiovascular disease and its risk factors: a systematic review. *J Hypertens* 2007; 25(9): 1974-1975.
10. North of England Hypertension Guideline Development Group. Essential hypertension: managing adult patients in primary care. Newcastle upon Tyne: Crown; 2004. (Centre for Health Services Research Report; Band 111). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG18background.pdf>.

**Anhang D: Ergänzungsrecherche nach Primärstudien: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen****E1: Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien des Rapid Reports**

1. Barone BB, Wang NY, Bacher AC, Stewart KJ. Decreased exercise blood pressure in older adults after exercise training: contributions of increased fitness and decreased fatness. *Br J Sports Med* 2009; 43(1): 52-56.
2. Bergstrom I, Lombardo C, Brinck J. Physical training decreases waist circumference in postmenopausal borderline overweight women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(3): 308-313.
3. Brixius K, Schoenberger S, Ladage D, Knigge H, Falkowski G, Hellmich M et al. Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic endostatin signalling in overweight men aged 50-60 years. *Br J Sports Med* 2008; 42(2): 126-129.
4. Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297(19): 2081-2091.
5. Colado JC, Triplett NT, Tella V, Saucedo P, Abellan J. Effects of aquatic resistance training on health and fitness in postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol* 2009; 106(1): 113-122.
6. Collins EG, Langbein WE, Orebaugh C, Bammert C, Hanson K, Reda D et al. Cardiovascular training effect associated with polestriding exercise in patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20(3): 177-185.
7. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1729-1736.
8. Elley CR, Kerse N, Arroll B, Robinson E. Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7393): 793.
9. Hillsdon M, Thorogood M, White I, Foster C. Advising people to take more exercise is ineffective: a randomized controlled trial of physical activity promotion in primary care. *Int J Epidemiol* 2002; 31(4): 808-815.
10. Igarashi K, Fujita K, Yamase T, Morita N, Okita K, Satake K et al. Sapporo Fitness Club Trial (SFCT): design, recruitment and implementation of a randomized controlled trial to

- test the efficacy of exercise at a fitness club for the reduction of cardiovascular risk factor. *Circ J* 2004; 68(12): 1199-1204.
11. Isaacs AJ, Critchley JA, Tai SS, Buckingham K, Westley D, Harridge SDR et al. Exercise Evaluation Randomised Trial (EXERT): a randomised trial comparing GP referral for leisure centre-based exercise, community-based walking and advice only. *Health Technol Assess* 2007; 11(10): 1-165.
  12. Jacobs DR Jr, Sluik D, Rokling-Andersen MH, Anderssen SA, Drevon CA. Association of 1-y changes in diet pattern with cardiovascular disease risk factors and adipokines: results from the 1-y randomized Oslo Diet and Exercise Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(2): 509-517.
  13. Kirk A, Barnett J, Leese G, Mutrie N. A randomized trial investigating the 12-month changes in physical activity and health outcomes following a physical activity consultation delivered by a person or in written form in type 2 diabetes: Time2Act. *Diabet Med* 2009; 26(3): 293-301.
  14. Kirk A, Mutrie N, MacIntyre P, Fisher M. Effects of a 12-month physical activity counselling intervention on glycaemic control and on the status of cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(5): 821-832.
  15. Kirk A, Mutrie N, MacIntyre P, Fisher M. Increasing physical activity in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1186-1192.
  16. Lawton BA, Rose SB, Elley CR, Dowell AC, Fenton A, Moyes SA. Exercise on prescription for women aged 40-74 recruited through primary care: two year randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a2509.
  17. Lawton BA, Rose SB, Elley CR, Dowell AC, Fenton A, Moyes SA. Exercise on prescription for women aged 40-74 recruited through primary care: two year randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338(7686): 88-91.
  18. Lawton BA, Rose SB, Raina Elley C, Dowell AC, Fenton A, Moyes SA. Exercise on prescription for women aged 40-74 recruited through primary care: two year randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2009; 43(2): 120-123.
  19. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Parkkari J et al. Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009; 103(7): 972-977.
  20. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Vuori I. Exercise training does not improve myocardial diastolic tissue velocities in type 2 diabetes. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 32.

21. Martin CK, Church TS, Thompson AM, Earnest CP, Blair SN. Exercise dose and quality of life: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009; 169(3): 269-278.
22. Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation* 2004; 110(18): 2858-2863.
23. Moreau KL, Degarmo R, Langley J, McMahon C, Howley ET, Bassett DR Jr et al. Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(11): 1825-1831.
24. Muda SH, Kadir AA. The effectiveness of physical activity counseling in Primary Care Clinic University Science Malaysia Hospital. *International Medical Journal* 2006; 13(4): 249-253.
25. Nishijima H, Satake K, Igarashi K, Morita N, Kanazawa N, Okita K. Effects of exercise in overweight Japanese with multiple cardiovascular risk factors. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(6): 926-933.
26. Ohkubo T, Hozawa A, Nagatomi R, Fujita K, Sauvaget C, Watanabe Y et al. Effects of exercise training on home blood pressure values in older adults: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2001; 19(6): 1045-1052.
27. Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Moderate resistance training and vascular health in overweight women. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(9): 1558-1564.
28. Pedersen MT, Blangsted AK, Andersen LL, Jorgensen MB, Hansen EA, Sjogaard G. The effect of worksite physical activity intervention on physical capacity, health, and productivity: a 1-year randomized controlled trial. *J Occup Environ Med* 2009; 51(7): 759-770.
29. Pritchard JE, Nowson CA, Billington T, Wark JD. Benefits of a year-long workplace weight loss program on cardiovascular risk factors. *Nutr Diet* 2002; 59(2): 87-96.
30. Rauramaa R, Halonen P, Vaisanen SB, Lakka TA, Schmidt-Trucksass A, Berg A et al. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study; a six-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 140(12): 1007-1014.
31. Rauramaa R, Kuhanen R, Lakka TA, Vaisanen SB, Halonen P, Alen M et al. Physical exercise and blood pressure with reference to the angiotensinogen M235T polymorphism. *Physiol Genomics* 2002; 10(2): 71-77.

32. Rimmer JH, Rauworth A, Wang E, Heckerling PS, Gerber BS. A randomized controlled trial to increase physical activity and reduce obesity in a predominantly African American group of women with mobility disabilities and severe obesity. *Prev Med* 2009; 48(5): 473-479.
33. Rose SB, Lawton BA, Elley CR, Dowell AC, Fenton AJ. The 'Women's Lifestyle Study', 2-year randomized controlled trial of physical activity counselling in primary health care: rationale and study design. *BMC Public Health* 2007; 7: 166.
34. Shah K, Stufflebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(12): 2162-2168.
35. Skoro-Kondza L, Tai SS, Gadelrab R, Drincevic D, Greenhalgh T. Community based yoga classes for type 2 diabetes: an exploratory randomised controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2009; 9: 33.
36. Steffen PR, Sherwood A, Gullette EC, Georgiades A, Hinderliter A, Blumenthal JA. Effects of exercise and weight loss on blood pressure during daily life. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(10): 1635-1640.
37. Stewart KJ, Ouyang P, Bacher AC, Lima S, Shapiro EP. Exercise effects on cardiac size and left ventricular diastolic function: relationships to changes in fitness, fatness, blood pressure and insulin resistance. *Heart* 2006; 92(7): 893-898.
38. Thomas GN, Hong AWL, Tomlinson B, Lau E, Lam CWK, Sanderson JE et al. Effects of Tai Chi and resistance training on cardiovascular risk factors in elderly Chinese subjects: a 12-month longitudinal, randomized, controlled intervention study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(6): 663-669.
39. Tudor-Locke C, Bell RC, Myers AM, Harris SB, Ecclestone NA, Lauzon N et al. Controlled outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(1): 113-119.
40. Uusitalo ALT, Laitinen T, Vaisanen SB, Lansimies E, Rauramaa R. Effects of endurance training on heart rate and blood pressure variability. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22(3): 173-179.
41. Uusitalo ALT, Laitinen T, Vaisanen SB, Lansimies E, Rauramaa R. Physical training and heart rate and blood pressure variability: a 5-yr randomized trial. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(5): H1821-H1826.

42. Van Sluijs EM, Van Poppel MN, Twisk JW, Brug J, Van Mechelen W. The positive effect on determinants of physical activity of a tailored, general practice-based physical activity intervention. *Health Educ Res* 2005; 20(3): 345-356.
43. Vincent KR, Vincent HK, Braith RW, Bhatnagar V, Lowenthal DT. Strength training and hemodynamic responses to exercise. *Am J Geriatr Cardiol* 2003; 12(2): 97-106.
44. Volpe SL, Kobusingye H, Bailur S, Stanek E. Effect of diet and exercise on body composition, energy intake and leptin levels in overweight women and men. *J Am Coll Nutr* 2008; 27(2): 195-208.
45. Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, Hinderliter A, Babyak M, Gullette E et al. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Arch Intern Med* 2003; 163(16): 1889-1895.
46. Wolf SL, O'Grady M, Easley KA, Guo Y, Kressig RW, Kutner M. The influence of intense Tai Chi training on physical performance and hemodynamic outcomes in transitionally frail, older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(2): 184-189.

## **E2: Prüfintervention entspricht nicht den Einschlusskriterien des Rapid Reports**

1. Dolor RJ, Yancy WS, Jr, Owen WF, Matchar DB, Samsa GP, Pollak KI et al. Hypertension Improvement Project (HIP): study protocol and implementation challenges. *Trials* 2009; 10: 13.
2. Lennon O, Blake C. Cardiac rehabilitation adapted to transient ischaemic attack and stroke (CRAFTS): a randomised controlled trial. *BMC Neurol* 2009; 9: 9.

## **E5: keine randomisierte kontrollierte Studie**

1. Balducci S, Zanuso S, Fernando F, Fallucca S, Fallucca F, Pugliese G. Physical activity/exercise training in type 2 diabetes: the role of the Italian Diabetes and Exercise Study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25 (Suppl 1): S29-S33.
2. Kramer CK, Leitao CB, Canani LH, Ricardo ED, Pinto LC, Gross JL. Blood pressure responses to exercise in type II diabetes mellitus patients with masked hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23(9): 620-622.
3. Tully MA, Cupples ME, Young IS. Evaluating a community-based walking intervention for hypertensive older people in Taiwan: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2007; 44(5): 466.

**E6: Beobachtungsdauer < 24 Wochen**

1. McCaffrey R, Ruknui P, Hatthakit U, Kasetsoomboon P. The effects of yoga on hypertensive persons in Thailand. *Holist Nurs Pract* 2005; 19(4): 173-180.

**Anhang E: Bewertungsbogen nach Oxman und Guyatt**

Oxman and Guyatt's index

1. Were the search methods used to find evidence (original research) on the primary question(s) stated?

yes       partially       no

2. Was the search for evidence reasonably comprehensive?

yes       can't tell       no

3. Were the criteria used for deciding which studies to include in the overview reported?

yes       partially       no

4. Was bias in the selection of studies avoided?

yes       can't tell       no

5. Were the criteria used for assessing the validity of the included studies reported?

yes       partially       no

6. Was the validity of all studies referred to in the text assessed using appropriate criteria (either in selecting studies for inclusion or in analyzing the studies that are cited)?

yes       can't tell       no

7. Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?

yes       partially       no

8. Were the findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question the overview addresses?

yes       can't tell       no

9. Were the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or analysis reported in the overview?

yes       partially       no

10. How would you rate the scientific quality of the overview?

extensive flaws		major flaws		minor flaws		minimal flaws
<input type="checkbox"/>						
1	2	3	4	5	6	7

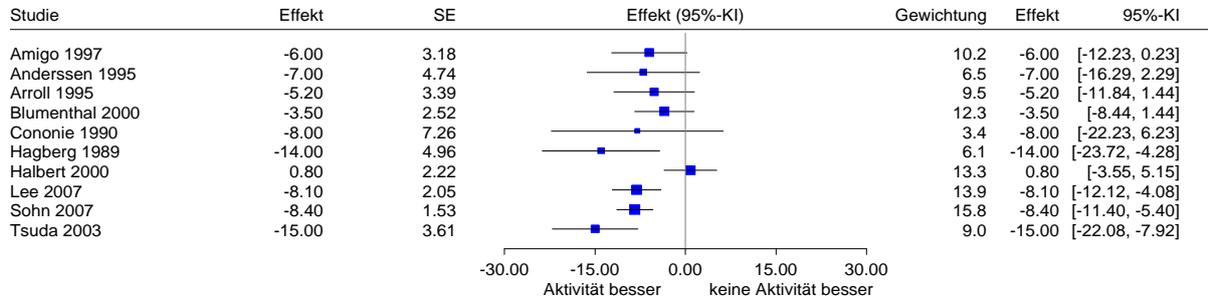
**Anhang F: Erläuterungen der Nutzenbewertung auf Sekundärliteraturebene**

Tabelle 18: Geplantes endpunktabhängiges methodisches Vorgehen bei einer Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur (Datenextraktion, Robustheitsprüfung, Datenanalyse und -synthese)

		Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte
Datenextraktion	Aus Übersichten <sup>a</sup>	Fokus auf zusammenfassende Analyseergebnisse, ansonsten vollständig berichtete Einzelergebnisse	
	Aus Primärstudien	nur bei Evidenzbasislücken oder auch bei unzureichender Robustheit der Ergebnisse aus Übersichten	
Robustheitsprüfung der Ergebnisse aus Übersichten	Sämtliche dargestellten Ergebnisse (anhand der enthaltenen Primärstudien)	Vollständig	stichprobenartig
	Zusammenfassende Analyseergebnisse (anhand nicht enthaltener Primärstudien)	entfällt <sup>b</sup>	Vollständig
Datenanalyse / Datensynthese		<ol style="list-style-type: none"> <li>Ist ein zusammenfassendes Analyseergebnis aus einer Übersicht mit hoher Robustheit der enthaltenen Primärstudien <u>und ohne Evidenzbasislücken</u> vorhanden (d. h. alle berichtsrelevanten Primärstudien sind zusammenfassend analysiert), dann erfolgt eine direkte Übernahme in den Bericht.</li> <li>Anderenfalls erfolgt i. d. R. eine quantitative Zusammenfassung (Meta-Analyse) aller relevanten Einzelergebnisse aus Übersichten und Primärstudien.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Die <u>Ergebnisse von Übersichten</u> werden bei hinreichender Robustheit der enthaltenen Primärstudien zusammenfassend dargestellt neben den <u>Ergebnissen von Primärstudien</u>, die nicht enthalten, aber berichtsrelevant sind.</li> <li>Ist die Robustheit gegenüber weiterer Evidenz (z. B. andere Übersichten) zweifelhaft oder sind zusätzliche relevante Erkenntnisse zu erwarten, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung (Meta-Analyse) der Einzelergebnisse aus Übersichten und Primärstudien.</li> </ol>
<p>a: In der vorliegenden Tabelle bezieht sich der Begriff „Übersicht“ auf solche Übersichten der Hauptsammlung, zu denen es auch eine transparente Darstellung der Qualitätsparameter zu jeder für die Nutzenbewertung relevanten RCT gibt.</p> <p>b: Falls nicht sämtliche berichtsrelevanten Primärstudien zusammenfassend analysiert sind, wird eine eigene quantitative Zusammenfassung aller Primärstudien i. d. R. durchgeführt (Meta-Analyse).</p>			

**Anhang G: Sensitivitätsanalysen unter Einbeziehung von Blumenthal 2000 und Amigo 1997**

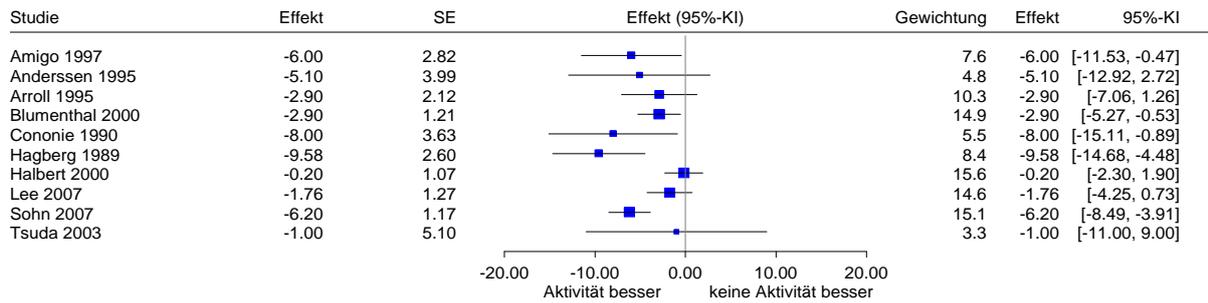
Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität  
Änderung des systolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=22.43$ ,  $df=9$ ,  $p=0.008$ ,  $I^2=59.9\%$

Abbildung 20: Meta-Analyse zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der Einbeziehung von Blumenthal 2000 und Amigo 1997 auf das Ergebnis des Berichtes für den Endpunkt SBD

Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität  
Änderung des diastolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

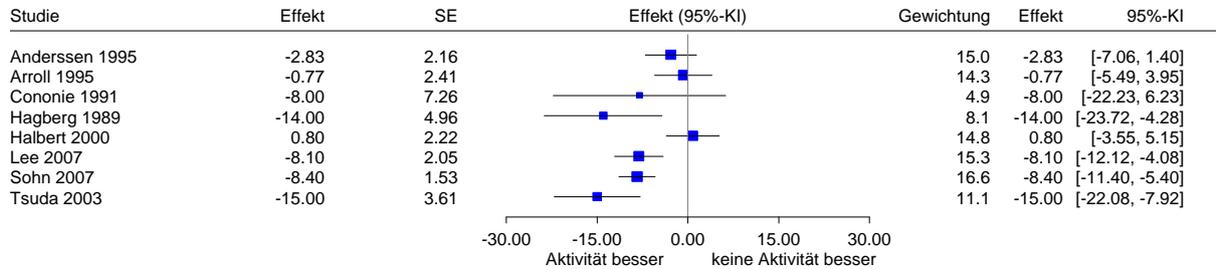


Heterogenität:  $Q=24.97$ ,  $df=9$ ,  $p=0.003$ ,  $I^2=64.0\%$

Abbildung 21: Meta-Analyse zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der Einbeziehung von Blumenthal 2000 und Amigo 1997 auf das Ergebnis des Berichtes für den Endpunkt DBD

**Anhang H: Analyse unter Einbeziehung der Therapiearme mit gleichzeitiger Diät bzw. Salzreduktion in Anderssen 1995 bzw. Arroll 1995**

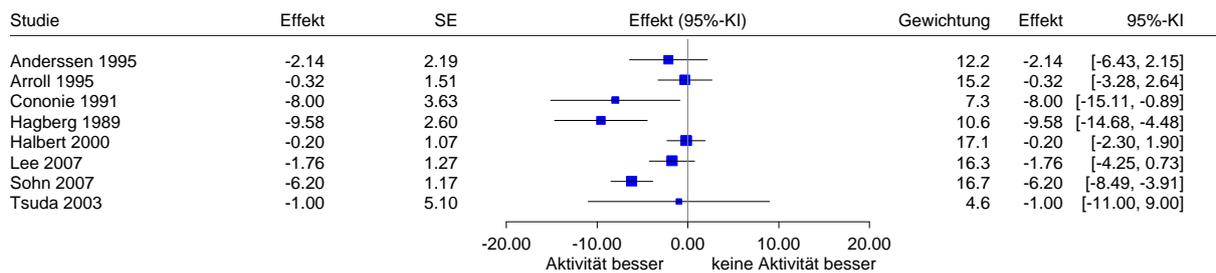
Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität  
Änderung des systolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=28.54$ ,  $df=7$ ,  $p<0.001$ ,  $I^2=75.5\%$

Abbildung 22: Meta-Analyse unter Einbeziehung der Therapiearme mit gleichzeitiger Diät bzw. Salzreduktion in Anderssen 1995 bzw. Arroll 1995 für den Endpunkt SBD

Körperliche Aktivität vs. keine körperliche Aktivität  
Änderung des diastolischen Blutdrucks  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=26.75$ ,  $df=7$ ,  $p<0.001$ ,  $I^2=73.8\%$

Abbildung 23: Meta-Analyse unter Einbeziehung der Therapiearme mit gleichzeitiger Diät bzw. Salzreduktion in Anderssen 1995 bzw. Arroll 1995 für den Endpunkt DBD

**Anhang I: Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

**Externe Sachverständige**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Dr. Karl Horvath	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Dr. Klaus Jeitler	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
MMag. Eva Matyas	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Dr. Ursula Püringer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mag. Thomas Semlitsch	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

**Externer Reviewer**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Univ.-Prof. Dr. phil. Gabriele Meyer, Universität Witten/Herdecke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter<sup>4</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist/war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>5</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

---

<sup>4</sup> Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

<sup>5</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.