

IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 92

**Nutzenbewertung  
nichtmedikamentöser  
Behandlungsstrategien bei  
Patienten mit essenzieller  
Hypertonie:  
Stressbewältigung**

**Rapid Report**

Auftrag: A05-21F  
Version: 1.0  
Stand: 02.11.2011

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Stressbewältigung

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-21F

**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](http://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 „Offenlegung 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:**

- Karl Horvath, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Klaus Jeitler, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Eva Matyas, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Ursula Püringer, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Thomas Semlitsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich

**Externer Reviewer des Rapid Reports:**

- Christoph Herrmann-Lingen

Das IQWiG dankt dem externen Reviewer für seine Kommentare zum Rapid Report. Der externe Reviewer war jedoch nicht in die Erstellung des Rapid Reports eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen im Rapid Report nicht notwendigerweise die Meinung dieser Person wieder.

**Mitarbeiter des IQWiG:<sup>1</sup>**

- Kirsten H. Herrmann
- Ulrich Grouven
- Lars G. Hemkens
- Tatjana Janzen
- Alexander Labeit
- Stefan Lange
- Siw Waffenschmidt
- Jürgen Windeler

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

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

### **Fragestellung**

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

### **Methoden**

Es war ursprünglich geplant, eine Nutzenbewertung basierend auf den Ergebnissen von systematischen Übersichten über randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) durchzuführen. Falls der Aufwand der Nutzenbewertung anhand der verfügbaren hochwertigen Sekundärliteratur den Aufwand der Nutzenbewertung auf Basis der zugrunde liegenden Primärliteratur jedoch übersteigen würde, sah dieses Prozedere vor, die Nutzenbewertung direkt anhand von Primärliteratur durchzuführen. Im Laufe des Projektes trat dieser Fall ein und die Nutzenbewertung wurde direkt auf Basis von Primärstudien (RCTs) vorgenommen.

In einem ersten Schritt wurde eine Literaturrecherche nach relevanten systematischen Übersichten in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) für den Zeitraum bis zum 31.05.2010. Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich relevanter Studien durchsucht. Anschließend erfolgte eine systematische Suche nach RCTs in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, PsycINFO und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) für den Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 27.07.2010.

Eingeschlossen wurden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen, die erwachsene Patienten mit essenzieller Hypertonie untersuchten. Die zu prüfende Intervention war eine Maßnahme zur Stressbewältigung. Nicht berücksichtigt wurden RCTs, in denen die Stressbewältigungsmaßnahme als primäre Intervention mit einer anderen antihypertensiven Behandlung als primäre Intervention verglichen wurde (z. B. Stressreduktion versus Diät oder versus medikamentöse Blutdrucksenkung).

Es waren folgende Endpunkte 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 14 systematische Übersichten identifiziert, die den Einschlusskriterien für Sekundärliteratur entsprachen. In diesen Übersichten waren 15 berichtsrelevante RCTs eingeschlossen. Dem bei einem solchen Verhältnis von Primärliteratur zu Sekundärliteratur geplanten Prozedere entsprechend erfolgte eine Nutzenbewertung direkt auf Basis der Primärliteratur. Die zuvor gefundenen systematischen Übersichten dienten dabei als Evidenzquelle, die einen Teil des relevanten Recherchebereichs abdeckte. Über diese systematischen Übersichten, die Handsuche in weiterer Sekundärliteratur und eine Ergänzungsrecherche zur Abdeckung der Evidenzbasislücken wurden schließlich 16 inhaltlich relevante RCTs identifiziert.

14 der 16 RCTs waren ausgerichtet auf eine Untersuchung des Effekts unterschiedlicher angeleiteter Therapien zur Stressbewältigung auf den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Patienten mit Hypertonie. Auch die beiden anderen Studien untersuchten den Effekt einer entsprechenden Intervention, jedoch war hier eine Änderung der antihypertensiven Medikation bei vorgegebenen Blutdruckzielen als primärer Endpunkt festgelegt.

Bei den eingeschlossenen RCTs handelte es sich durchgehend um kleinere Studien mit 9 bis maximal 72 Teilnehmern mit hypertensivem Blutdruck pro Studiengruppe. Der Großteil der Studien wurde in den 1970er- und 1980er- Jahren publiziert, die Studiendauer betrug 6 bis 60 Monate. Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Studien wurde für alle berichteten Endpunkte, mit Ausnahme der Ergebnisse zur Gesamtmortalität, und zur kardiovaskulären Mortalität bzw. kardiovaskulären Morbidität in Patel 1988, als hoch bewertet.

Zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse lieferten die eingeschlossenen RCTs keine oder nur unzureichende Daten, sodass eine Beurteilung des Nutzens oder Schadens einer Stressbewältigungsmaßnahme als antihypertensive Therapie bei Patienten mit essenzieller Hypertonie für diese Endpunkte nicht möglich ist.

Für die Einschätzung der Blutdruckänderung hingegen lieferten 14 Studien entsprechende Daten zum systolischen und diastolischen Blutdruck; 2 Studien waren auf einen Reduktions- / Auslassversuch bzgl. der antihypertensiven Medikation hin angelegt und konnten hierfür nicht herangezogen werden.

Diese 14 Studien untersuchten unterschiedliche Formen von Stressbewältigungsmaßnahmen und waren bezüglich der Interventionen ausgesprochen heterogen. Unterschiede bestanden

auch im Umgang mit der antihypertensiven Begleitmedikation während der Studie. Bei 7 RCTs sollte diese konstant gehalten werden, weshalb sie eher dafür geeignet erschienen, einen isolierten Effekt der Stressbewältigungsmaßnahmen zu beurteilen. Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse, welche die Ergebnisse dieser Studien mit den Ergebnissen der Studien verglich, bei denen es unklar war ob die antihypertensive Begleitmedikation konstant gehalten wurde, lieferte jedoch kein Anzeichen dafür, dass dieser Faktor den Effekt der stress-reduzierenden Maßnahmen auf den Blutdruck beeinflusste. Letztlich konnte die beobachtete Heterogenität der Ergebnisse zur Blutdruckänderung weder durch die Begleitmedikation noch durch die Art der Stressbewältigungsmaßnahme zufriedenstellend erklärt werden. Aufgrund der hohen statistischen Heterogenität, die sich nicht verlässlich auflösen ließ, wurden keine gemeinsamen Effektschätzer berechnet.

Im Vergleich zur Kontrolle lag die beobachtete mittlere diastolische Blutdrucksenkung durch Stressbewältigungsmaßnahmen in den Studien zwischen  $-10$  und  $+1$  mmHg, bei 13 Studien fällt der Punktschätzer zugunsten der Intervention aus. Eine statistisch signifikante diastolische Blutdrucksenkung wurde in 6 Studien beobachtet. Die Punktschätzer für die mittlere systolische Blutdruckänderung variierten zwischen  $-12$  und  $+10$  mmHg hier zeigten 5 Studien eine statistisch signifikante Blutdrucksenkung, allerdings fielen auch mehrere Punktschätzer zugunsten der Kontrollintervention aus. In keiner Studie wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der beiden Blutdruckparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich ein Anzeichen für einen den diastolischen Blutdruck senkenden Effekt durch Maßnahmen zur Stressreduktion bei Patienten mit Hypertonie über einen Zeitraum von 6 Monaten oder länger. Für den systolischen Blutdruck ergibt sich jedoch ein solches Anzeichen nicht. Für beide Blutdruckparameter lag jedoch eine numerisch ähnliche Ergebnissituation vor, die einen positiven Effekt der Maßnahmen erkennen ließ. Es liegt weder ein Nachweis noch ein Anzeichen für einen Effekt auf den systolischen Blutdruck oder eine Änderung der antihypertensiven Medikation vor.

9 der 16 eingeschlossenen Studien machten Angaben zur Änderung der antihypertensiven Medikation im Laufe der Studie. Nur in 2 Studien wurde ein statistisch signifikanter Effekt der Stressbewältigungsmaßnahme auf den Blutdruck mit einer resultierenden Änderung der antihypertensiven Medikation beschrieben, in beiden Fällen zugunsten der Stressbewältigungsmaßnahme. In diesen Studien bestand gleichzeitig keine statistisch signifikante Blutdruckänderung. Insgesamt ergab sich somit weder ein Anzeichen für noch der Nachweis eines Effekts von Maßnahmen zur Stressbewältigung auf die antihypertensive Medikation.

Es bleibt also festzuhalten, dass im Hinblick auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte bei der bestehenden unzureichenden Datenlage ein Nutzen von Maßnahmen zur Stressbewältigung bei Patienten mit Hypertonie nicht belegt ist, die vorhandenen Daten jedoch ein Anzeichen für einen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt erkennen lassen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die heutige Gesellschaft ist, da viele der Studien bereits in den 1970er- und 1980er- Jahren durchgeführt wurden, möglicherweise dadurch eingeschränkt, dass sich seither sowohl der Lebensstil als auch das allgemeine Ausmaß und die Qualität der Stressbelastung geändert haben. Obwohl ein Anzeichen für einen blutdrucksenkenden Effekt von Maßnahmen zur Stressreduktion vorliegt, ist die Durchführung adäquater Studien zur Untersuchung eines möglichen patientenrelevanten Nutzens erforderlich, um zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität dieser Patientengruppe beizutragen.

### **Fazit**

Es liegen keine Studien vor, die ausreichende Daten liefern für die Nutzenbewertung einer Intervention zur Stressbewältigung bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich ein Anzeichen für einen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt durch Maßnahmen zur Stressreduktion bei Patienten mit Hypertonie über einen Zeitraum von 6 Monaten oder mehr. Es liegt weder ein Nachweis noch ein Anzeichen für einen Effekt auf den systolischen Blutdruck oder auf eine Änderung der antihypertensiven Medikation vor.

Insgesamt ergibt sich somit kein Beleg für und kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Nutzen bzw. Schaden einer Intervention zur Stressbewältigung bei Patienten mit essenzieller Hypertonie.

**Schlagwörter:** Hypertonie, Stressbewältigung, Biofeedback, Relaxation, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

**Keywords:** Hypertension, Stress Management, Biofeedback, Relaxation Therapy, Benefit Assessment, Systematic Review



# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite       |
|--|-------------|
| <b>Kurzfassung .....</b>   | <b>iv</b>   |
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>xi</b>   |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>   | <b>xiii</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>  | <b>xiv</b>  |
| <b>1 Hintergrund .....</b>   | <b>1</b>    |
| <b>2 Ziel der Untersuchung.....</b>  | <b>4</b>    |
| <b>3 Projektbearbeitung.....</b>   | <b>5</b>    |
| <b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>   | <b>5</b>    |
| <b>4 Methoden.....</b>   | <b>6</b>    |
| <b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>                              | <b>7</b>    |
| 4.1.1 Population.....  | 7           |
| 4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....  | 7           |
| 4.1.3 Endpunkte.....   | 8           |
| 4.1.4 Studientypen .....   | 9           |
| 4.1.5 Studiendauer .....   | 9           |
| 4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss .....                           | 9           |
| <b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>  | <b>11</b>   |
| 4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....   | 11          |
| 4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....                                 | 12          |
| 4.2.3 Selektion relevanter Studien, Bildung und Beschreibung der<br>unterschiedlichen Evidenzquellen ..... | 12          |
| 4.2.3.1 Hauptsammlung .....  | 14          |
| 4.2.3.2 Evidenzsammlung.....   | 14          |
| 4.2.3.3 Aufwertung durch Informationsergänzung in Übersichten .....  | 14          |
| 4.2.3.4 Ergänzungsrecherche .....  | 14          |
| <b>4.3 Informationsbewertung .....</b>   | <b>15</b>   |
| 4.3.1 Bewertung der inhaltlichen Bedeutung von Übersichten und Primärstudien .....                         | 15          |
| 4.3.2 Bewertung der Selektion und Informationsbeschaffung sowie der Qualität der<br>Übersichten.....       | 15          |
| 4.3.3 Bewertung der Robustheit der Information .....   | 15          |
| 4.3.3.1 Robustheit und Datenkonsistenz der Übersichten .....   | 16          |
| 4.3.3.2 Transparente Darstellung von Qualitätsparametern in Übersichten .....                              | 16          |
| 4.3.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Primärstudien .....                         | 17          |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>4.4</b> | <b>Informationssynthese und -analyse .....</b>  | <b>18</b> |
| 4.4.1      | Extraktion, Darstellung und Zusammenfassung der Ergebnisse .....  | 18        |
| 4.4.2      | Meta-Analysen .....   | 19        |
| 4.4.3      | Sensitivitätsanalyse .....  | 20        |
| 4.4.4      | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....   | 20        |
| <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 .....               | 23        |
| <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>34</b> |
| <b>5.4</b> | <b>Ergänzungsrecherche nach potenziell relevanter Primärliteratur .....</b>                             | <b>37</b> |
| 5.4.1      | Ergebnisse der Literaturrecherche nach RCTs.....  | 37        |
| <b>5.5</b> | <b>Überprüfung der Evidenzlage.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>5.6</b> | <b>Resultierender Studienpool und Übersicht zum Identifikationsprozess .....</b>                        | <b>38</b> |
| <b>5.7</b> | <b>Charakteristika der relevanten RCTs.....</b>   | <b>41</b> |
| 5.7.1      | Studiendesign und Studienpopulation .....   | 41        |
| 5.7.2      | Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....   | 68        |
| <b>5.8</b> | <b>Ergebnisse zu den Endpunkten .....</b>   | <b>70</b> |
| 5.8.1      | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....   | 71        |
| 5.8.1.1    | Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität.....                           | 71        |
| 5.8.1.2    | Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität.....                 | 71        |
| 5.8.1.3    | Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität.....                 | 71        |
| 5.8.1.4    | Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.....         | 71        |
| 5.8.1.5    | Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse .....             | 72        |
| 5.8.1.6    | Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung .....      | 72        |
| 5.8.1.7    | Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung der antihypertensiven Medikation ..... | 72        |
| 5.8.2      | Ergebnisse zu den primären Endpunkten .....   | 78        |

|   |  |            |
|---|--|------------|
| 5.8.2.1   | Gesamtmortalität.....                              | 78         |
| 5.8.2.2   | Kardiovaskuläre Mortalität.....                    | 78         |
| 5.8.2.3   | Kardiovaskuläre Morbidität.....                    | 78         |
| 5.8.2.4   | Terminale Niereninsuffizienz.....                  | 78         |
| 5.8.3   | Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten.....       | 79         |
| 5.8.3.1   | Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....            | 79         |
| 5.8.3.2   | Alle unerwünschten Ereignisse.....                 | 79         |
| 5.8.3.3   | Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung.....          | 79         |
| 5.8.3.4   | Änderung der antihypertensiven Medikation.....     | 92         |
| 5.8.4   | Weitere Parameter.....                             | 99         |
| 5.8.4.1   | Tatsächliches Ausmaß der Stressreduktion.....      | 99         |
| <b>5.9</b>  | <b>Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>         | <b>99</b>  |
| <b>6</b>  | <b>Diskussion.....</b>                             | <b>103</b> |
| <b>7</b>  | <b>Fazit.....</b>                                  | <b>108</b> |
| <b>8</b>  | <b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>     | <b>109</b> |
| 8.1   | Systematische Übersichten der Hauptsammlung.....   | 109        |
| 8.2   | Systematische Übersichten der Evidenzsammlung..... | 110        |
| 8.3   | Randomisierte kontrollierte Studien.....           | 110        |
| <b>9</b>  | <b>Literatur.....</b>                              | <b>113</b> |
| <b>Anhang A – Suchstrategie der Literaturrecherche nach systematischen Übersichten .</b>                                    |  | <b>118</b> |
| <b>Anhang B – Suchstrategie der Ergänzungsrecherche nach Primärliteratur.....</b>   |  | <b>125</b> |
| <b>Anhang C – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Übersichten....</b>                                  |  | <b>132</b> |
| <b>Anhang D – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen</b>                                    |  | <b>138</b> |
| <b>Anhang E – Bewertungsbogen nach Oxman und Guyatt.....</b>  |  | <b>143</b> |
| <b>Anhang F – Erläuterungen zur Nutzenbewertung auf Sekundärliteraturebene.....</b>   |  | <b>144</b> |
| <b>Anhang G – Meta-Analysen (Sensitivitätsanalysen).....</b>  |  | <b>145</b> |
| <b>Anhang H – Subgruppen-Analysen.....</b>  |  | <b>146</b> |
| <b>Anhang I – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer.....</b> |  | <b>148</b> |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Selektionskriterien und Klassifikationskriterium für systematische Übersichten ..                                  | 10 |
| Tabelle 2: Einschlusskriterien für Primärstudien bzw. Ergebnisse aus Primärstudien in systematischen Übersichten .....        | 11 |
| Tabelle 3: Eingeschlossene systematische Übersichten und Evidenzquellen-Zuteilung .....                                       | 24 |
| Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichten .....  | 26 |
| Tabelle 5: Angaben zur Recherche in den eingeschlossenen systematischen Übersichten .....                                     | 30 |
| Tabelle 6: Recherchezeiträume der systematischen Übersichten und mögliche Einschränkungen in Bezug auf den Rapid Report ..... | 35 |
| Tabelle 7: Studienspiegel: Berichtsrelevante RCTs in den jeweiligen Evidenzquellen .....                                      | 40 |
| Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht .....  | 44 |
| Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs.....  | 47 |
| Tabelle 10: Baselinecharakteristika der Studienpopulation .....   | 50 |
| Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs.....  | 56 |
| Tabelle 12: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....   | 69 |
| Tabelle 13: Berichtsrelevante Endpunkte in den einzelnen RCTs.....  | 70 |
| Tabelle 14: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:<br>Gesamtmortalität .....                               | 73 |
| Tabelle 15: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardiovaskuläre Mortalität.....                         | 73 |
| Tabelle 16: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardiovaskuläre Morbidität.....                         | 74 |
| Tabelle 17: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:<br>gesundheitsbezogene Lebensqualität .....             | 74 |
| Tabelle 18: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: alle unerwünschten Ereignisse .....                     | 75 |
| Tabelle 19: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung .....              | 75 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 20: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Änderung der antihypertensiven Medikation .....   | 77  |
| Tabelle 21: Übersicht über die Änderung des systolischen Blutdrucks.....  | 80  |
| Tabelle 22: Übersicht über die Änderung des diastolischen Blutdrucks .....  | 83  |
| Tabelle 23: Systolischer Blutdruck – Untersuchung von Effektmodifikatoren .....   | 89  |
| Tabelle 24: Diastolischer Blutdruck – Untersuchung von Effektmodifikatoren.....   | 92  |
| Tabelle 25: Änderung der antihypertensiven Medikation.....  | 95  |
| Tabelle 26: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten.....  | 101 |
| Tabelle 27: Geplantes endpunktabhängiges methodisches Vorgehen bei einer Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur (Datenextraktion, Robustheitsprüfung, Datenanalyse und -synthese)..... | 144 |

**Abbildungsverzeichnis**

|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 1: Selektion und Klassifizierung von Übersichten im Bericht.....   | 13  |
| Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung der<br>Sekundärliteratur .....   | 23  |
| Abbildung 3: Recherche nach relevanten RCTs in den verschiedenen Evidenzquellen und<br>Studienselektion .....  | 39  |
| Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt systolischer Blutdruck .....  | 88  |
| Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt diastolischer Blutdruck.....  | 91  |
| Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt systolischer Blutdruck .....  | 145 |
| Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt diastolischer Blutdruck.....  | 145 |
| Abbildung 8: Meta-Analyse zum systolischen Blutdruck mit entsprechend des Charakters<br>der Intervention gebildeten Subgruppen (Interaktionstest: $p = 0,085$ ).....   | 146 |
| Abbildung 9: Meta-Analyse zum diastolischen Blutdruck mit entsprechend des<br>Charakters der Intervention gebildeten Subgruppen (Interaktionstest: $p = 0,537$ ) ..... | 147 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| BDHI             | Buss-Durkee Hostility Inventory (Aggressionsfragebogen)  |
| BDI              | Beck-Depressions-Inventar  |
| BF               | Biofeedback  |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials   |
| DBD              | Diastolischer Blutdruck  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| HTA              | Health Technology Assessment   |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                   |
| IG               | Interventionsgruppe  |
| ITT              | Intention-to-Treat   |
| MC               | Marlowe-Crowne Social Desirability Scale (Marlowe-Crowne-Skala zur Messung sozialer Erwünschtheit) |
| MHI              | Mental Health Inventory Questionnaire (Fragebogen zur Erfassung der psychischen Gesundheit)        |
| OC               | Observed Cases   |
| PMR              | Progressive Muskelrelaxation   |
| REML             | Restricted maximum likelihood  |
| RCT              | Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)                                   |
| SBD              | Systolischer Blutdruck   |
| SF-36            | Short Form 36 (Fragebogen zur Erfassung eines Gesundheitsprofils)                                  |
| SR               | Systematic Review (systematische Übersicht)  |
| STAI             | State-Trait Anxiety Inventory (Angstinventar nach Spielberger)                                     |

## 1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen bei Frauen und Männern die meisten Todesfälle in Deutschland [1]. Die essenzielle Hypertonie ist dabei einer der behandelbaren Risikofaktoren. Auf Basis der im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 erhobenen Daten beträgt die Prävalenz der Hypertonie 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  $\geq 140$  mm Hg systolisch und / oder  $\geq 90$  mm Hg diastolisch ohne bekannte organische Ursache vorliegen [4,5].

Für die blutdrucksenkende Behandlung stehen Medikamente – sogenannte Antihypertensiva – sowie verschiedene nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung. Letztere zielen zumeist auf eine Modifikation der individuellen Lebensgewohnheiten ab.

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 wurden unter anderem auch für eine kochsalzreiche Ernährung und Nikotinkonsum beschrieben [8,9].

Auch der Einfluss psychosozialer Faktoren auf die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen [10,11]. Neben Faktoren wie Depression, „vitale Erschöpfung“, Ärger, Feindseligkeit, fehlende soziale Unterstützung und Ängstlichkeit wurden sowohl akuter als auch chronischer Stress jeweils als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben [11,12]. Auch eine dosisabhängige Assoziation einiger Stressfaktoren mit der Inzidenz der Hypertonie wurde berichtet [13].

Während die konsequente und langfristige Umsetzung von nichtmedikamentösen Maßnahmen von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften im Rahmen der antihypertensiven Behandlung empfohlen wird [4,5,14-17], werden hierbei Maßnahmen zur Stressbewältigung von einigen Fachgesellschaften [16,17] bzw. Leitlinienanbietern [18,19] explizit berücksichtigt. Dabei ist das Empfehlungsverhalten jedoch nicht einheitlich. So werden Maßnahmen zur Stressbewältigung einerseits generell empfohlen [18,19] oder bei Personen, bei denen Stress zu einem erhöhten Blutdruck führt [16]. Andererseits wird nicht immer eine Empfehlung für Maßnahmen zur Stressbewältigung ausgesprochen [17].

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung soll der Effekt von Maßnahmen zur Stressbewältigung auf das Erreichen patientenrelevanter Therapieziele und auf Kriterien der Blutdruckkontrolle bewertet und in einem Institutsbericht untersucht werden, basierend auf den Ergebnissen von systematischen Übersichten, die auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) beruhen.



Der Begriff „Stress“ wird häufig und auf teils unterschiedliche Weise verwendet [20,21]. In den 70er- Jahren des letzten Jahrhunderts prägte Hans Selye, der den Begriff erstmalig aus dem technischen Bereich in die Medizin übertrug, eine häufig verwendete Definition, nach der Stress die nichtspezifische Reaktion des Körpers auf jegliche Anforderung ist [20]. Nach Siegrist treten Stressreaktionen „in Situationen auf, in denen Menschen mit einer Herausforderung oder Bedrohung konfrontiert werden, die bewältigt werden soll, obwohl der Erfolg des Handelns ungewiss ist“ [22]. Diejenigen Faktoren, die den Stress auslösen – sog. Stressoren – sind zahlreich und unterschiedlich. Dabei lassen sich „physikalische“ und „emotionale“ Stressoren unterscheiden. Bei der Reaktion auf diese Stressoren sind im Hinblick auf kardiovaskuläre Effekte jedoch ähnliche Systeme involviert, vor allem die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und das autonome Nervensystem, insbesondere mit seinem sympathischen Anteil [23].

Nach Kaluza [24,25] gibt es grundsätzlich 3 Hauptwege der Stressbewältigung: das instrumentelle Stressmanagement, welches auf eine Reduktion von individuellen Stressoren ausgerichtet ist; das kognitive Stressmanagement, welches die Änderung von persönlichen Stressverstärkern (z. B. persönliche Einstellungen, Motive) zum Ziel hat; und das palliativ-regenerative Stressmanagement, bei dem eine Regulierung und Kontrolle der physiologischen und psychischen Stressreaktion angestrebt wird.

In den Leitlinien [16-19] werden als Maßnahmen zur Stressbewältigung kognitives Training bzw. kognitive Therapie und Verhaltenstraining, Ärgerkontrolle, Meditation, Atemübungen, Biofeedback, Entspannungstherapie, Stressmanagement und Yoga explizit genannt. Diese sind vielfältig, teilweise nicht standardisiert oder uneinheitlich definiert und überschneiden sich auch zum Teil. Allerdings lassen sie sich alle entweder dem palliativ-regenerativen Stressmanagement oder dem kognitiven Stressmanagement nach Kaluza zuordnen [24,25].

Daher werden im vorliegenden Rapid Report Maßnahmen untersucht, die primär diesen beiden Formen des Stressmanagements zugerechnet werden können. Stress, der durch „physikalische“ Stressoren hervorgerufen wird (z. B. Entzündungsreaktionen, Blutverlust etc.), ist ebenso nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung wie akuter Stress, der durch einmalige Ereignisse hervorgerufen wird. Stressprävention ist – vor allem im Kontext der Erwerbsarbeit – von großer Bedeutung und von erheblicher Relevanz für den Bereich Public Health. Entsprechend sind Maßnahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung zur Stressprävention, die u. a. spezifische Maßnahmen der Organisations- und Personalentwicklung umfassen, bedeutsam [26]. Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich allerdings auf Maßnahmen zur Bewältigung von chronischem Stress, die dem Versorgungsalltag entsprechend im Rahmen der individuellen Therapie der Hypertonie umsetzbar sind. Als umsetzbar gelten hierbei insbesondere die in Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften zur Hypertoniebehandlung betrachteten strukturierten Maßnahmen.

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

Die Nutzenbewertungen anderer nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien sind Gegenstand weiterer Projekte, die zeitgleich oder nachfolgend in weiteren Rapid Reports bearbeitet werden.

Die Teilaspekte Steigerung der körperlichen Aktivität, Gewichtsreduktion und Reduktion der Kochsalzzufuhr waren jeweils Gegenstände früherer Berichte [27-29].

## **2 Ziel der Untersuchung**

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

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf 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 „nichtmedikamentöse 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 [30]. 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 grundsätzlich möglich ist. Diese Methodik kann angewendet werden, wenn qualitativ hochwertige systematische Übersichten bzw. HTA-Berichte zur Fragestellung vorhanden sind<sup>2</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. Diese Kriterien werden als erfüllt angesehen, sofern die entsprechenden Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt [31,32] mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen. Um die Robustheit der Ergebnisse der Übersichten zu überprüfen, erfolgt eine Betrachtung – je nach Priorisierung der Endpunkte in unterschiedlichem Ausmaß – der in der jeweiligen Sekundärliteratur enthaltenen RCTs (vgl. Anhang F). Durch diese RCTs werden auch berichtsrelevante Ergebnisse erfasst, 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 (Anhang E) 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

---

<sup>2</sup> Im Rahmen dieses Projekts 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.

nicht mehr als 6 RCTs vorliegen oder wenn die Anzahl der in den relevanten Übersichten 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 Nutzenbewertung direkt auf Primärstudien basiert.

#### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien 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 zur Stressbewältigung. Jene Leitlinien, die Stressbewältigung im Rahmen der Behandlung der Hypertonie berücksichtigen, nennen folgende Formen [16-19]:

- Kognitive Verhaltenstherapie bzw. kognitives Verhaltenstraining
- Meditation, Atemübungen, Entspannungstherapie und Yoga
- Biofeedback
- Stressmanagement
- Ärgerkontrolle

Im vorliegenden Rapid Report wurden solche Interventionen untersucht, die diesen Formen der Stressbewältigung zugerechnet werden konnten. Diese sind allerdings heterogen und schwer abgrenzbar und wurden zudem auch kombiniert bzw. überlappend eingesetzt, weshalb nur solche Interventionen zur Stressbewältigung betrachtet wurden, die insgesamt primär dem palliativ-regenerativen Stressmanagement oder dem kognitiven Stressmanagement nach Kaluza [24] zugeordnet werden konnten. Maßnahmen zur Stressvermeidung wurden nicht berücksichtigt.

Als Vergleichsbehandlung galt das Fehlen einer entsprechenden Maßnahme zur Stressbewältigung.

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

Nicht berücksichtigt wurden Studien, in denen eine Stressbewältigungsmaßnahme als primäre Intervention mit einer anderen antihypertensiven Behandlung als primäre Intervention

verglichen wird (z. B. Stressbewältigung versus Diät oder Stressbewältigung versus Gewichtsreduktion).

Ein direkter Vergleich mit einer medikamentösen Blutdrucksenkung war ebenfalls nicht vorgesehen.

Angaben zur Form und zum Ausmaß der Maßnahmen zur Stressbewältigung wurden nach Möglichkeit erfasst und bewertet.

#### **4.1.3 Endpunkte**

Die Nutzenbewertung in diesem Bericht wurde hinsichtlich mehrerer Therapieziele vorgenommen, 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).

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 der Ebene der Sekundärliteratur entfiel, denn im Laufe dieses Projektes stellte sich heraus, dass der Aufwand einer Nutzenbewertung anhand der verfügbaren Sekundärliteratur den Aufwand einer Nutzenbewertung auf Basis der zugrunde liegenden Primärliteratur voraussichtlich übersteigen würde.

#### **4.1.4 Studientypen**

Für die Nutzenbewertung von Interventionen zur Stressbewältigung 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. RCTs mit Cross-over-Design wurden nicht berücksichtigt.

#### **4.1.5 Studiendauer**

Die vorliegende Untersuchung legt dem Versorgungsalltag folgend explizit den langfristigen Nutzen einer Intervention zur Stressbewältigung dar. Daher wurden für die Beurteilung sämtlicher Endpunkte nur zusammenfassende Analysen oder Einzelergebnisse von Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

#### **4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss**

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 herangezogen wurden. Diese Klassifikation erfolgte auf Basis des Qualitätsindex nach Oxman und Guyatt (siehe [31,32] sowie Formblatt mit Bewertungskriterien in [33]). Sie ist in Abbildung 1 dargestellt.



Tabelle 1: Selektionskriterien und Klassifikationskriterium für systematische Übersichten

| <b>Selektionskriterien für systematische Übersichten</b>   |  |
|--|--|
| S1   | Such- und Einschlusskriterien berücksichtigen randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)   |
| S2   | Such- und Einschlusskriterien erfüllen mindestens die Einschlusskriterien E1–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 2000  |
| S6   | Publikationssprache der systematischen Übersicht: Englisch, Deutsch  |
| S7   | Suche und Studienselektion valide entsprechend den von Oxman und Guyatt definierten Kriterien 1, 2, 4 [33]                                   |
| <b>Klassifikationskriterium für systematische Übersichten</b>  |  |
| K1   | Gesamtpunktzahl nach Oxman und Guyatt $\geq 5$   |
| 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. |  |

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. 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 Stressbewältigung, 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, wie in Abschnitt 4.1.4 beschrieben.  |
| 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   | Volltextpublikation verfügbar <sup>b</sup>   |
| <p>a: Sofern im Rahmen der Prüfung der 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 [34] 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 31.05.2010 durchgeführt und ist in Anhang A dokumentiert. Dazu wurden folgende Quellen durchsucht:

- MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, 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 27.07.2010 eine Ergänzungsrecherche nach potenziell relevanten Primärstudien, die in Anhang B dokumentiert ist. Damit sollten die Evidenzbasislücken geschlossen werden (vgl. 5.3 und Tabelle 6). Es erfolgte eine Suche nach deutsch- und englischsprachigen publizierten RCTs in den bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum ab dem 01.01.2007. Folgende Quellen wurden dazu herangezogen:

- MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, 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 und wären nur in begründeten Einzelfällen erfolgt, z. B. falls zentrale Fragen des Designs und der Ergebnisse unklar gewesen wären, deren Beantwortung ggf. unmittelbare und relevante Auswirkungen auf das Fazit gehabt hätte, bzw. im Rahmen sogenannter Aufwertungen von Übersichten (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Dies war in diesem Projekt nicht der Fall, die Bewertung konnte auf Grundlage der publizierten vorliegenden Daten erfolgen.

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

Die Selektion relevanter Studien erfolgte grundsätzlich durch 2 Reviewer 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. der Kurzzusammenfassung (Abstract) von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden als Volltext auf Relevanz geprüft. Referenzen, die nur 1 Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern 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 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Publikationen bezeichnet:

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

Diese Vorgehensweise galt sowohl für die Referenzen, die über die Suche nach systematischen Übersichten gefunden wurden, als auch für jene, die im Rahmen der Ergänzungsrecherche identifiziert wurden (siehe unten).

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

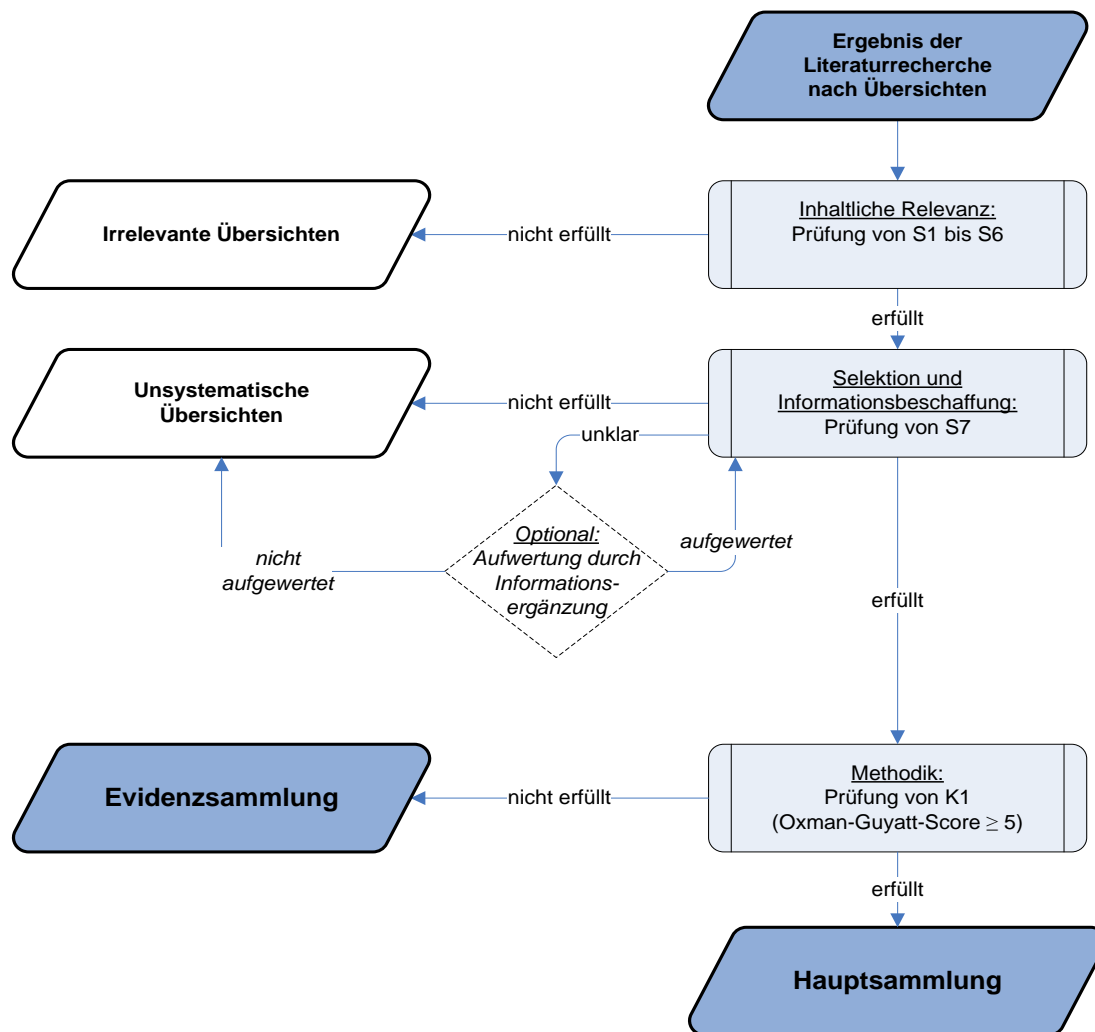


Abbildung 1: Selektion und Klassifizierung von Übersichten im Bericht<sup>3</sup>

Die primäre Intention einer Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur ist, möglichst viel an robuster berichtsrelevanter Information 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 in Ergänzungsrecherchen identifizierten Primärstudien dann insgesamt 3 Evidenzquellen für die Nutzenbewertung darstellen: Hauptsammlung, Evidenzsammlung und Primärstudien.

<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 Berichterstellung werden diese Arbeiten gekennzeichnet, jedoch primär behandelt wie unsystematische Übersichten.

#### **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 zur Datenanalyse und Datensynthese für die Nutzenbewertung dieses Berichtes herangezogen werden, und darüber hinaus werden sie – wie im vorliegenden Rapid Report – zur Identifizierung von relevanten Primärstudien, d. h. zur Informationsbeschaffung herangezogen.

#### **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 in diesem Bericht sind nur für die Identifizierung von relevanten Primärstudien, d. h. nur für die Informationsbeschaffung, vorgesehen.

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

In der Methodik ist grundsätzlich vorgesehen, thematisch relevante Übersichten, bei denen die Recherche bzw. Studienselektion unzureichend beschrieben ist, i. d. R. als unsystematische Übersichten auszuschließen. Abhängig von der Evidenzlage zum Thema kann es im begründeten Einzelfall sinnvoll sein, die Unklarheiten hinsichtlich der Recherche oder Studienselektion durch eine Autorenanfrage zu beseitigen, um danach eine weitere Einteilung zu ermöglichen. Dies soll nur dann erfolgen, wenn Hinweise darauf bestehen, dass die Arbeiten – abgesehen von einer intransparenten Darstellung in der Informationsbeschaffung – prinzipiell wertvolle Informationen mit ggf. unmittelbaren und relevanten Auswirkungen auf das Fazit liefern könnten, was im vorliegenden Rapid Report jedoch nicht gegeben war.

#### **4.2.3.4 Ergänzungsrecherche**

Eine Ergänzungsrecherche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken war beim Vorliegen von Evidenzbasislücken vorgesehen und insbesondere für berichtsrelevante Recherchezeiträume notwendig, welche durch die Suchzeiträume der zuvor genannten Sammlungen nicht abgedeckt wurden. Dies konnte erst nach der Sichtung der systematischen Übersichten und der 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 5.5 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 zu den Endpunkten. Dies galt dementsprechend auch für die inhaltliche Bedeutung der Primärstudien.

#### **4.3.2 Bewertung der Selektion und Informationsbeschaffung sowie der 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 angewendet, die neben Angaben zur Art und Anzahl der durchsuchten Quellen, zu den Suchzeiträumen und den verwendeten Suchbegriffen auch das Vorgehen bei der Studienselektion erfassen (Kriterien 1,2 und 4 [33]). 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 Reviewern 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 bei Primärliteratur naturgemäß unterschiedlich. Bei systematischen Übersichten ist durch die indirekte Abbildung der Primärdaten eine zusätzliche Quelle der Ergebnisunsicherheit enthalten. Daher werden besondere Ansprüche an die Transparenz gestellt, die über die Parameter von Oxman und Guyatt hinausgehen (siehe Abschnitt 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. Da im vorliegenden Bericht ausschließlich Ergebnisse aus Primärliteratur herangezogen wurden, entfiel dieser Arbeitsschritt.

#### **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 grundsätzlich vorgesehen, zunächst vor allem die Vollständigkeit und Richtigkeit der aus Primärstudien extrahierten Ergebnisse sowie der berichteten Qualitätsbewertung von Primärstudien zu kontrollieren. Dieser Schritt zielt auf die Robustheit bzw. Belastbarkeit der Evidenz innerhalb der Übersichten selbst ab. Für primäre Endpunkte wäre diesbezüglich eine möglichst vollständige Überprüfung vorgesehen gewesen. Wenn dies nicht möglich gewesen wäre, etwa aufgrund der Publikationssprache der Primärliteratur, oder wenn die Publikation nicht erhältlich gewesen wäre, hätte das Ausmaß der fehlenden Information einen vertretbaren Rahmen nicht übersteigen dürfen. 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 würde durch Evidenz, die nicht Teil der Übersicht war. Hierzu sollte ein Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Übersichten erfolgen; weiterhin sollte der Einfluss von Ergebnissen aus zusätzlichen Primärstudien auf das bisherige Gesamtergebnis bewertet werden.

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

#### **4.3.3.2 Transparente Darstellung von Qualitätsparametern 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 auch die Qualitätsparameter für jede für die Nutzenbewertung relevante Primärstudie transparent und eindeutig zuzuordnen gewesen sein müssen. Es wäre eine Darstellung zentraler Elemente des Verzerrungspotenzials erforderlich gewesen, insbesondere Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung, Angaben zur Verblindung und Angaben zu Umsetzung des Intention-to-Treat-Prinzips (ITT-Prinzips).

Hochwertige systematische Übersichten ohne diese Darstellung der Qualitätsparameter hätten optional durch eine eigenständige Qualitätsbewertung der Primärliteratur aufgewertet werden können, wenn dies bei der vorliegenden Evidenzlage sinnvoll erschienen wäre und fazitrelevante Erkenntnisse zu erwarten gewesen wären.

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

Für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse wurden direkt aus randomisierten kontrollierten Studien extrahiert. Sie wurden auf ihre 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 der Ergebnisse 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 für die in der Projektskizze prospektiv definierten relevanten Endpunkte und Parameter. Die Extraktion wäre entsprechend erweitert worden, wenn sich im Rahmen der Analyse zur Nutzenbewertung der Maßnahme wesentliche neue Aspekte ergeben hätten, durch deren Nichtberücksichtigung die Robustheit der Bewertung deutlich eingeschränkt worden wäre und deshalb hätten berücksichtigen müssen.

Die Extraktion der Daten der eingeschlossenen Übersichten und der relevanten Primärstudien erfolgte direkt in Evidenztabelle, sofern sie im Report unmittelbar dargestellt sind. Ein Reviewer führte die Datenextraktion durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch eine Diskussion zwischen den Reviewer aufgelöst.

Voneinander abhängige systematische Übersichten wären insgesamt nur 1 berücksichtigt worden. Als abhängig gelten z. B. Aktualisierungen von derselben Autorengruppe. Hätten abhängige systematische Übersichten untereinander nur zum Teil dieselben Studien eingeschlossen, wäre vorgesehen gewesen, zusätzlich die relevanten nicht übereinstimmenden Daten aus den jeweiligen Übersichten zu extrahieren und zu bewerten.

Folgende Aspekte der Übersichten wurden aus Übersichten sowohl der Evidenzsammlung als auch der Hauptsammlung systematisch extrahiert:

- Autor und Publikationsjahr
- Fragestellung
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Angaben zur Literaturrecherche
- Qualitätsindex nach Oxman und Guyatt
- Sponsoren und 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 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 auch zu restriktive Selektionskriterien der systematischen Übersichten eine Ergänzungsrecherche erforderten. Zur Darstellung der Evidenzbasis siehe Tabelle 6.

Ferner wurde ein Spiegelspiegel erstellt (Tabelle 7), der eine Zusammenschau aller für die Nutzenbewertung relevanten Primärstudien ermöglicht. Die Auflistung erfolgte nach Evidenzquellen gruppiert (Hauptsammlung, Evidenzsammlung, Primärstudien aus Ergänzungsrecherche).

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 handelte (siehe 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 hätten neue Meta-Analysen gerechnet werden können, z. B. wenn anzunehmen gewesen wäre, dass Ergebnisse aus zusätzlichen Studien das Gesamtergebnis verändern würden (siehe auch 4.1.3, Anhang F, 4.4.1). Dies kam im vorliegenden Projekt letztlich nicht zur Anwendung.

Sofern die Primärstudien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden in diesen Fällen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen verwendet, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind. Die Meta-Analysen erfolgten i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [35]. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit anhand der 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 der 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 das Vorliegen von Heterogenität [36]. 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 einer Heterogenität der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen 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 bilden 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.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel 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 ist 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
- Blutdruck bei Interventionsbeginn
- Antihypertensive Begleitbehandlung
- Intensität der Intervention (z. B. Dauer und Frequenz der Intervention)
- Charakter der Maßnahme zur Stressbewältigung (z. B. Yoga, Biofeedback, Meditation)
- Stressbelastung bei Interventionsbeginn

Hätten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, wären diese ebenfalls begründet einbezogen worden.

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

## **5 Ergebnisse**

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung dargestellt. Diese umfasste 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. Abschnitt 4.1.6).

Nach Entfernen der Duplikate auf Datenbankebene ergab sich eine Gesamtzahl von 971 Treffern, die somit für eine Sichtung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Reviewer zur Verfügung standen. Von diesen wurden anschließend 890 Referenzen als für die Bewertung nicht relevant aussortiert, sodass am Ende dieses Sichtungsschrittes 81 potenziell relevante systematische Übersichten übrig blieben. Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss der 81 Publikationen erfolgte auf Volltextebene und wurde wiederum von 2 Reviewern voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung nach Diskussion im Konsens getroffen. 56 Referenzen wurden nach der Sichtung im Volltext als nicht relevant beurteilt. Weitere 11 Volltexte wurden ausgeschlossen, weil ihre Suche oder Studienselektion nicht als valide eingestuft wurde (vgl. Abschnitt 4.1.6). Die Liste aller ausgeschlossenen Volltexte findet sich unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Am Ende der Literaturrecherche verblieben 14 relevante Übersichten, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden (Tabelle 3).

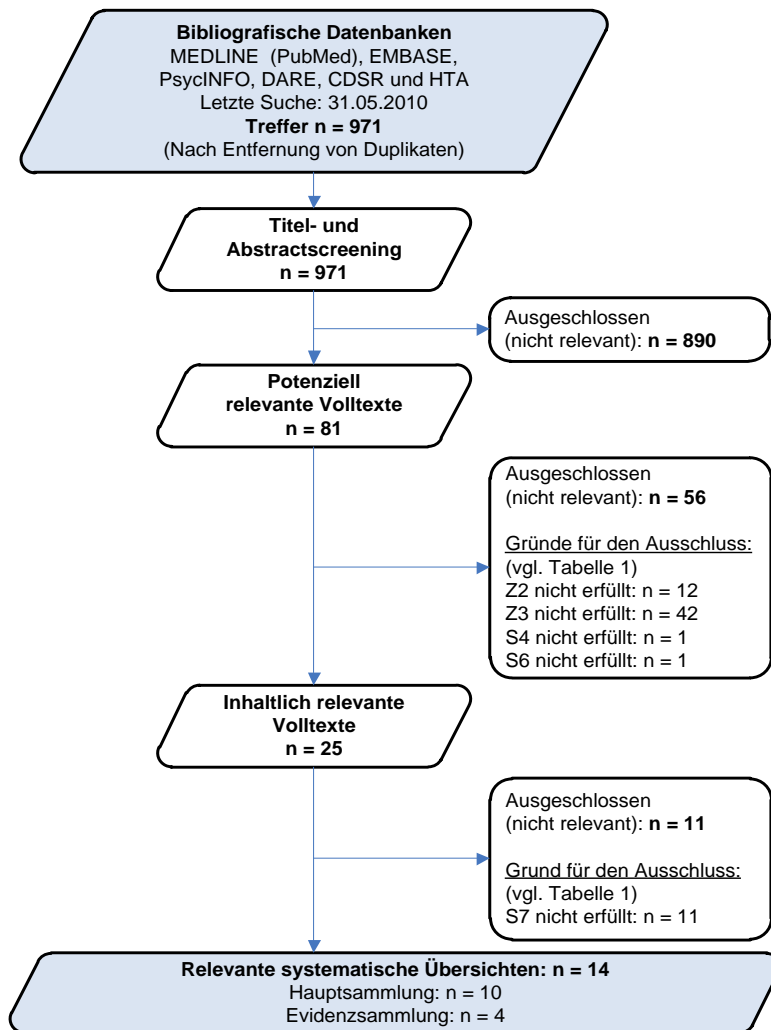


Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung der Sekundärliteratur

### 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 [33]. Sie wurde für jede eingeschlossene systematische Übersicht jeweils von 2 Reviewern voneinander unabhängig ermittelt. 9 systematische Übersichten wurden von beiden Reviewern mit mindestens 5 von 7 Punkten bewertet und daher der Hauptsammlung zugeteilt. In 4 Übersichten wurde die Suche als systematisch bewertet, andere methodische Mängel führten zu einer Bewertung von weniger als 5 Punkten durch beide Reviewer. Diese Übersichten wurden der Evidenzsammlung zugewiesen. 1 Publikation (Greenhalgh 2010) wurde zwar mit nur 4 Punkten bewertet. Da sie jedoch eindeutig einer anderen als methodisch hochwertig eingestuften Arbeit zugeordnet werden konnte (Greenhalgh 2009), erfolgte eine Einteilung in die Hauptsammlung. Der Konsensprozess entfiel, weil alle Bewertungen bzgl. des Einschusses übereinstimmten.

Tabelle 3: Eingeschlossene systematische Übersichten und Evidenzquellen-Zuteilung

| Autorengruppe / Autor | Vollpublikation <sup>a</sup> | Punktezahlanhand des Oxman-Guyatt-Index |                  | Resultierende Evidenzquelle |
|-----------------------|------------------------------|---|------------------|-----------------------------|
|                       |                              | Reviewer A                              | Reviewer B       |                             |
| Anderson 2008         | Anderson 2008                | 5                                       | 5                | Hauptsammlung               |
| Dickinson 2006        | Dickinson 2006               | 5                                       | 5                | Hauptsammlung               |
| Dickinson 2008        | Dickinson 2008a              | 7                                       | 7                | Hauptsammlung               |
|                       | Dickinson 2008b              | 5                                       | 5                |                             |
| Greenhalgh 2009       | Greenhalgh 2009              | 7                                       | 7                | Hauptsammlung               |
|                       | Greenhalgh 2010              | (4) <sup>b</sup>                        | (4) <sup>b</sup> |                             |
| Lee 2007              | Lee 2007                     | 5                                       | 5                | Hauptsammlung               |
| Ng 2009               | Ng 2009                      | 6                                       | 5                | Hauptsammlung               |
| Ospina 2007           | Ospina 2007                  | 7                                       | 7                | Hauptsammlung               |
|                       | Ospina 2008                  | 5                                       | 5                |                             |
| Canter 2004           | Canter 2004                  | 4                                       | 4                | Evidenzsammlung             |
| Guo 2008              | Guo 2008                     | 4                                       | 4                | Evidenzsammlung             |
| Nakao 2003            | Nakao 2003                   | 4                                       | 4                | Evidenzsammlung             |
| Yucha 2001            | Yucha 2001                   | 4                                       | 4                | Evidenzsammlung             |

a: Die zugehörigen Referenzen sind in Abschnitt 8.1 aufgeführt.  
b: Greenhalgh 2010 wurde zwar mit nur 4 Punkten bewertet, da die Publikation aber eindeutig Greenhalgh 2009 zugeordnet werden konnte, die als methodisch hochwertig eingestuft ist, wurde sie der Hauptsammlung zugeordnet.

## 5.2 Eigenschaften der eingeschlossenen systematischen Übersichten

Die identifizierten relevanten Übersichten wurden im Zeitraum 2001 bis 2010 veröffentlicht. Tabelle 4 zeigt Charakteristika der in diesem Bericht berücksichtigten Übersichten, d. h. Angaben zu den zugrunde gelegten Ein- und Ausschlusskriterien für Primärstudien, zur Fragestellung und zu den Sponsoren. Angaben zur Recherche in den systematischen Übersichten finden sich in Tabelle 5.

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

Sämtliche Übersichten der Haupt- und der Evidenzsammlung untersuchten die Auswirkungen von unterschiedlichen Maßnahmen zur Stressbewältigung auf den Blutdruck in Populationen mit erwachsenen Patienten mit Hypertonie (vgl. Tabelle 4). Während Dickinson 2006 und 2008 dabei alle Formen der Entspannungstherapie untersuchten und damit alle in der Projektskizze definierten Interventionen einschlossen, berichteten die anderen 9 Autorengruppen nur über einzelne berichtsrelevante Formen der Stressbewältigung. So schlossen Greenhalgh 2009, Nakao 2003 und Yucha 2001 nur Arbeiten zum Biofeedback als Intervention ein, Anderson 2008, Canter 2004 und Ospina 2007 befassten sich mit

unterschiedlichen Meditationsformen und Guo 2008, Lee 2007 und Ng 2009 untersuchten die Auswirkungen von Qigong auf den Blutdruck. Eine Mindeststudiendauer für den Einschluss in die Übersichten war nur in den Arbeiten von Dickinson (2006 und 2008) mit  $\geq 8$  Wochen vorgegeben, alle anderen Arbeiten schlossen keine Studien aufgrund ihrer Dauer aus. In der Übersicht Ospina 2007 war die Studienselektion nicht auf RCTs eingeschränkt, wobei nur Studien mit einer Größe von mindestens 10 Teilnehmern berücksichtigt wurden. Die Übersichten der anderen Autorengruppen suchten ausschließlich nach RCTs, wobei Dickinson 2006 und 2008 Studien mit Cross-over-Design nicht berücksichtigten und Nakao 2003 Studien mit einer Patientenzahl von weniger als 6 pro Gruppe ausschloss. Die Publikationssprache war in 5 Arbeiten auf Englisch eingeschränkt, Ng 2009 schloss Studien auf Englisch und Chinesisch ein und 4 Übersichten machten keine Spracheinschränkungen. In der Arbeit Anderson 2008 fanden sich keine Angaben zur Publikationssprache als Ein- oder Ausschlussgrund.

### 5.2.2 Suchzeiträume

Die Zeitpunkte der letzten Suche der in diesen Rapid Report eingeschlossenen Übersichten lagen zwischen Dezember 1996 (Yucha 2001) und Mai 2007 (Greenhalgh 2009). Nähere Angaben zu den Suchzeiträumen und den daraus resultierenden Evidenzbasislücken finden sich in Tabelle 6.

### 5.2.3 Sponsoring

Angaben zu den Sponsoren finden sich in 9 der 11 eingeschlossenen Übersichten (vgl. Tabelle 4). Die Mehrzahl dieser Übersichten wurde von öffentlichen Einrichtungen finanziert. Potenzielle Interessenkonflikte werden in Dickinson 2006 und 2008 für einen Teil der Autoren angeführt, die finanzielle Unterstützung seitens der pharmazeutischen Industrie für unterschiedliche Tätigkeiten wie Beratung, Vorträge und die Durchführung von klinischen Studien erhalten haben, und in Anderson 2008, worin der Autor erklärt, finanzielle Unterstützung von einem Förderer der Maharishi-Mahesh-Lehre erhalten zu haben. 3 Autorengruppen (Greenhalgh 2009, Guo 2008 Ospina 2007) gaben an, keine Interessenkonflikte zu haben. In 5 Arbeiten gab es keine Angaben zu Interessenkonflikten.



Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichten

| Systematische Übersicht (untersuchte Intervention)  | Fragestellung  | Relevante Einschlusskriterien (E) / Ausschlusskriterien (A)   | Sponsor   |
|---|--|---|---|
| <b>Anderson 2008</b><br>(Meditation)  | Untersuchung des Effekts transzendentaler Meditationsprogramme auf den Blutdruck von normo- und hypertensiven Personen | E: RCTs; Transzendente Meditation ist primäre Intervention; Änderung des erhöhten Blutdrucks ist primärer oder sekundärer Endpunkt<br>A: „Shavasana“, „mental relaxation“, „mindfulness training“ oder „progressive muscle relaxation“ als Kontrollintervention<br>Keine Angaben zur Sprache  | HCF Nutrition Foundation;<br>Howard Settle (Howard and Alice Settle Foundation for an Invincible America) |
| <b>Dickinson 2006</b><br>(Progressive Muskelrelaxation [PMR], Atemübungen, Yoga, Gesprächstherapien, Meditation, Imaginationsübungen, autogenes Training, Entspannungsverhalten oder Biofeedback) | Bestimmung der Auswirkungen von Lebensstilinterventionen auf die Hypertonie  | E: RCTs mit parallelem Design; Erwachsene; SBD $\geq$ 140 mmHg und/oder DBD $\geq$ 85 mmHg; Vergleich mit Placebo / Scheinbehandlung, „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,<br>A: Schwangerschaft; sekundäre Hypertonie oder Nierenerkrankungen; antihypertensive Begleitmedikation, die sich während des Follow-up änderte; Cross-over-Studien                             | National Institute for Clinical Excellence (NICE)   |
| <b>Dickinson 2008</b><br>(PMR, Biofeedback, autogenes Training, kognitive Verhaltenstherapie oder Meditation)   | Zusammenfassung der Evidenz zum Nutzen und Schaden von Entspannungstherapien bei Erwachsenen mit primärer Hypertonie.  | E: RCTs mit parallelem Design; Interventionsdauer $\geq$ 8 Wochen; ITT-Auswertung; Alter $\geq$ 18 Jahre; essenzielle Hypertonie (SBD $\geq$ 140 mmHg und/oder DBD $\geq$ 85 mmHg); Interventionen zur Förderung der Entspannung; Kontrollintervention ist keine aktive Behandlung oder Scheinbehandlung; keine Spracheinschränkung<br>A: Schwangerschaft; sekundäre Hypertonie; Änderung der antihypertensiven Medikation während der Studie; Kombinationstherapien aus Entspannungstechniken und anderen nichtmedikamentösen Interventionen (z. B. Diät oder körperliche Aktivität) | National Institute for Clinical Excellence (NICE)   |

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Fortsetzung)

| <b>Systematische Übersicht (untersuchte Intervention)</b> | <b>Fragestellung</b>  | <b>Relevante Einschlusskriterien (E) / Ausschlusskriterien (A)</b>   | <b>Sponsor</b>   |
|---|---|--|--|
| <b>Greenhalgh 2009</b><br>(Biofeedback)                   | Untersuchung der Langzeitwirksamkeit von Biofeedbackverfahren in der Behandlung von Erwachsenen mit essenzieller Hypertonie | E: RCTs; Erwachsene mit behandelter oder unbehandelter essenzieller Hypertonie ( $\geq 140$ mmHg und/oder 90 mmHg); Intervention ist Biofeedback alleine oder in Kombination; Kontrollintervention ist antihypertensive Medikation, Scheintherapie, keine Therapie, andere Arten der Biofeedback-behandlung oder andere Verhaltenstherapien; Abstract in englischer Sprache<br>A: Patienten mit anderen Formen der Hypertonie          | NIHR HTA programme   |
| <b>Lee 2007</b><br>(Qigong)                               | Untersuchung der Effektivität von Qigong bei Patienten mit essenzieller Hypertonie auf Basis von RCTs                       | E: RCTs; Intervention ist Qigong; Patienten mit arterieller Hypertonie; jede Art von Kontrollintervention; keine Spracheinschränkung<br>A: k. A.   | Korean Research Foundation   |
| <b>Ng 2009</b><br>(Qigong)                                | Untersuchung des psychophysiologischen und klinischen Nutzens von Qigong bei chronischen Erkrankungen auf Basis von RCTs    | E: RCTs; Patienten mit chronischer Erkrankung; Intervention: „health qigong“ oder „self-practice qigong“; Endpunkterhebung mittels Biomarker, physiologischer Parameter, Eignungstests oder Fragebögenauswertung; Publikation in englischer und chinesischer Sprache<br>A: Interventionen wie „external qigong“ or „emitted qi therapy by a Qi master“; statische Formen des Qigong (ohne „exercise“-Element) wie z. B. Zen Meditation | k. A.  |
| <b>Ospina 2007</b><br>(Meditation)                        | Erstellung einer Übersicht klinischer Studien zum therapeutischen Nutzen von Meditationspraktiken im Gesundheitswesen       | E: Alter $\geq 18$ ; Intervention: alle Meditationspraktiken die vom Technical Expert Panel festgelegt wurden (in einem Delphi-Verfahren); kontrollierte klinische Studie; Angaben zu gesundheitsbezogenen Endpunkten; Publikation in englischer Sprache<br>A: Studiengröße $< 10$ Personen; vorbestehende Erfahrung in Meditation   | Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);<br>National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) |

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Fortsetzung)

| <b>Systematische Übersicht (untersuchte Intervention)</b> | <b>Fragestellung</b>   | <b>Relevante Einschlusskriterien (E) / Ausschlusskriterien (A)</b>   | <b>Sponsor</b>   |
|---|--|--|--|
| <b>Canter 2004</b><br>(Meditation)                        | Untersuchung der kumulativen Wirkung von Transzendentaler Meditation auf den Blutdruck.                                  | E: RCTs; Transzendente Meditationstechniken wie von Maharishi Mahesh Yogi gelehrt als Intervention; Kontrollintervention ist keine Behandlung, Scheinbehandlung oder eine alternative Therapie; Messung des Blutdrucks nach längeren TM-Behandlungen; keine Spracheinschränkung<br>A: Kombinationsinterventionen mit anderen TM-Techniken oder anderen Interventionen; nur kurzfristige Blutdruckmessungen (während der TM-Sitzungen)  | k. A.  |
| <b>Guo 2008</b><br>(Qigong)                               | Untersuchung des quantitativen Effekts von „Self-practice Qigong“ zur Behandlung der essenziellen Hypertonie             | E: RCTs; Intervention ist Qigong allein oder in Kombination mit antihypertensiven Medikamenten; wichtigste Endpunkte sind SBD und DBD; Kontrollintervention ist keine Behandlung, Warteliste; antihypertensive Medikation allein; körperliche Aktivität zur Behandlung der Hypertonie oder andere Interventionen; keine Spracheinschränkung<br>A: Unzureichende Erhebung des Blutdrucks; Diagnose der Hypertonie unklar; Pseudorandomisierung; grobe Mängel in der Erzeugung der Randomisierungssequenz; Mehrfachpublikationen | The Japan-China Sasakawa Medical Fellowship  |
| <b>Nakao 2003</b><br>(Biofeedback)                        | Untersuchung des blutdrucksenkenden Effekts von Biofeedback bei der Behandlung von Patienten mit essenzieller Hypertonie | E: RCTs; Erwachsene mit essenzielle Hypertonie ( $\geq 140$ mmHg und/oder 90 mmHg); Intervention ist Biofeedback; Kontrollintervention ist keine Therapie bzw. Scheintherapie; detaillierte Beschreibung der (Kontroll-) Intervention; Blutdruckerhebung; Publikation in englischer Sprache<br>A: Studiengröße < 6 Personen pro Gruppe   | Grant-in-Aid for Scientific Research des Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Japan;<br>Teikyo-Harvard Research Grant for Okinaga Fellowship der Teikyo University, Japan |

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Fortsetzung)

| <b>Systematische Übersicht (untersuchte Intervention)</b>   | <b>Fragestellung</b>  | <b>Relevante Einschlusskriterien (E) / Ausschlusskriterien (A)</b>  | <b>Sponsor</b>  |
|---|---|---|---|
| <b>Yucha 2001</b><br>(Biofeedback)  | Untersuchung der Wirksamkeit von Biofeedback in der Behandlung von essenzieller Hypertonie 1. und 2. Grades | E: RCTs; Publikation in englischer Sprache<br>A: Sekundäre Hypertonie; Schwangerschaft; Kinder; Arzneimittelstudien; körperliche Aktivität, Diät oder Alkoholreduktion als Intervention | National Institute of Nursing Research;<br>University of Colorado Health Sciences Center School of Nursing (Intramural Grant Program) |
| A: Ausschlusskriterien; DBD: diastolischer Blutdruck; E: Einschlusskriterien; PMR: Progressive Muskelrelaxation; SBD: Systolischer Blutdruck;<br>k. A.: keine Angaben |   |   |   |

Tabelle 5: Angaben zur Recherche in den eingeschlossenen systematischen Übersichten

| <b>Systematische Übersicht (untersuchte Intervention)</b>   | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Bibliografische Datenbanken (Suchzeitraum)</b>   | <b>Sonstige Literaturquellen</b>  |
|---|--|---|---|
| <b>Anderson 2008</b><br>(Meditation)  | Kombinationen aus:<br>Meditation, Transcendental<br>Meditation, blood pressure und<br>hypertension   | Cochrane Library, PubMed (alle bis 12/2006)   | Referenzlisten aus gefundenen Artikeln und<br>Übersichten;<br>Handsuche in 5 Ausgaben ausgewählter<br>Zeitschriften zu „Scientific Research on<br>Transcendental Meditation Program“ und<br>> 1600 weitere Referenzen von Murphy und<br>Donovan   |
| <b>Dickinson 2006</b><br>(PMR, Atemübungen, Yoga,<br>Gesprächstherapien, Meditation,<br>Imaginationübungen, autogenes<br>Training, Entspannungsverhalten<br>oder Biofeedback) | MeSH und Textwords:<br>hypertension und blood pressure<br>Hoch sensible Cochrane<br>Suchstrategie für RCTs   | MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (alle 1998–<br>05/2003)  | Referenzlisten aus Hypertonie-Guidelines,<br>systematischen Übersichtsarbeiten und<br>Meta-Analysen (vor 1998) (ähnliche<br>Suchstrategie)  |
| <b>Dickinson 2008</b><br>(PMR, Biofeedback, autogenes<br>Training, kognitive<br>Verhaltenstherapie oder<br>Meditation)  | MeSH:<br>Hypertension, Mind-Body and<br>Relaxation Techniques<br>Textwords:<br>sehr detaillierte Textsuche zu<br>allen berichtsrelevanten<br>Interventionen;<br>Hoch sensible Cochrane<br>Suchstrategie für RCTs | MEDLINE (2000–02/2007), EMBASE (1999–<br>02/2007), Science Citation Index (1982–<br>02/2007), ISI Proceedings (1999–02/2007),<br>Cochrane Library (Issue 1, 2007)<br>RCTs aus MEDLINE und EMBASE vor 2000<br>wurden indirekt über die Cochrane Library<br>identifiziert | Studienregister (ClinicalTrials.gov, Current<br>Controlled Trials);<br>Referenzlisten von systematischen<br>Übersichten, Meta-Analysen und relevanten<br>Studien;<br>allgemeine Internetrecherche über Google,<br>Zapmeta und Dogpile;<br>Die Websites der britischen, amerikanischen<br>und kanadischen Hypertoniegesellschaften |

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Angaben zur Recherche in den eingeschlossenen systematischen Übersichten (Fortsetzung)

| <b>Systematische Übersicht (untersuchte Intervention)</b> | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Bibliografische Datenbanken (Suchzeitraum)</b>   | <b>Sonstige Literaturquellen</b>                                     |
|---|--|---|--|
| <b>Greenhalgh 2009</b><br>(Biofeedback)                   | MeSH:<br>Hypertension, Biofeedback (Psychology), Mind-Body and Relaxation Techniques,<br>*Cognitive Therapy, *Behavior Therapy, *Feedback System, Relaxation, Relaxation Therapy<br><br>Textwords:<br>detaillierte Textsuche<br>entsprechend den genannten MeSH-Terms. | MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Knowledge / Web of Science, ISI Web of Knowledge / ISI Proceedings, CINAHL, AMED (alle bis 05/2007), PsycINFO (1967–10/2007), Cochrane Library (Issue 2, 2007)  | Referenzlisten der relevanten Suchergebnisse                         |
| <b>Lee 2007</b><br>(Qigong)                               | Qigong, chi adj gong, chi adj kung, qi adj kung, jih adj gong, qi adj gong oder die koreanischen oder chinesischen Wörter für „qigong“ und „hypertension“  | MEDLINE, AMED, British Nursing Index, CINAHL, EMBASE, PsycINFO, Korean Studies Information, DBPIA, Korea Institute of Science, Technology Information, Research Information Centre for Health Database, Korean Medline, China Academic Journal, Century Journal Project, China Doctor / Master Dissertation Full text DB, China Proceedings Conference Full text DB, Qigong and Energy Medicine Database (alle bis 08/2006), Cochrane Library (Issue 3, 2006) | Expertenkontakte;<br>Handsuche in Referenzlisten verfügbarer Artikel |
| <b>Ng 2009</b><br>(Qigong)                                | Qigong or Qi Gong or Qi Training or Chee Kung or Chi Kung bzw. das entsprechende Schriftzeichen in chinesischer Sprache.   | Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE (ovid), EMBASE (ovid), CINAHL (alle 1997–2006), China Academic Journals Full-Text Database – Medicine/Hygiene Series (1997–2006)  | Referenzlisten   |

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Angaben zur Recherche in den eingeschlossenen systematischen Übersichten (Fortsetzung)

| <b>Systematische Übersicht (untersuchte Intervention)</b> | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Bibliografische Datenbanken (Suchzeitraum)</b>   | <b>Sonstige Literaturquellen</b>   |
|---|---|---|--|
| <b>Ospina 2007</b><br>(Meditation)                        | MeSH:<br>autogenic training, body relations (metaphysics), brain mind relationship, breathing exercise, breathing therapies, guided imagery, meditation, mental concentration, mind body medicine, mind body techniques, mind-body and relaxation techniques prayer, progressive muscle relaxation, progressive relaxation therapy, relaxation, relaxation therapy, relaxation training, tai chi oder tai ji, transcendental meditation, visualization, yoga<br><br>Textwords:<br>sehr detaillierte Textsuche entsprechend den genannten MeSH-Terms | CCTR 3.Quartal 2005, CSA Neurosciences Abstracts 1982–2005, MEDLINE und PreMedline 1966–08/2005, Old Medline 1950–1965, EMBASE 1988 to 2005, CDSR 3.Quartal 2005, PsycINFO 1872–08/2005, Web of Science 1900-2005, OCLC FirstSearch (Articles and Proceedings) 1993–2005, AMED 1985–09/2005, CINAHL 1982–09/2005, Cochrane Complementary Medicine Trials Register 1943–2003, CAMPAIN 1983–2003, NLM Gateway 1950–2005 | Handsuche in Journals;<br>Referenzlisten eingeschlossener Studien und Reviews;<br>Expertenkontakte;<br>Suche in „grauer Literatur“ nach unpublizierten und laufenden Studien;<br>Studienregister: Current Controlled Trials – BioMed Central 1998–2005, National Research Register 2000–2005 und CRISP 2005–2006 |
| <b>Canter 2004</b><br>(Meditation)                        | Meditation  | MEDLINE, EMBASE, AMED, CINAHL, PsycINFO, CCTR (Cochrane) und BIDs-Datenbanken (alle bis 05/2004)  | Referenzlisten relevanter Artikel;<br>Handsuche in 5 Publikationssammlungen zur TM;<br>Homepages des “TM movement”   |
| <b>Guo 2008</b><br>(Qigong)                               | Keywords:<br>Qigong und clinical trial  | The Literature Research System for Traditional Chinese Medicine, The Computerized Qigong and Energy Medicine Database v.7.3, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, Ichushi online database of Japanese medical literature (alle bis 07/2006)   | Anfrage an Kollegen und Experten;<br>Autorenanfragen   |

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Angaben zur Recherche in den eingeschlossenen systematischen Übersichten (Fortsetzung)

| <b>Systematische Übersicht (untersuchte Intervention)</b>                                      | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Bibliografische Datenbanken (Suchzeitraum)</b>   | <b>Sonstige Literaturquellen</b>  |
|--|--|---|---|
| <b>Nakao 2003</b><br>(Biofeedback)   | MeSH:<br>Hypertension und Biofeedback<br>(psychological)   | MEDLINE (1966–12/2001), EMBASE,<br>CINHAL und PsycINFO (k. A. zu den<br>Suchzeiträumen)   | Referenzlisten der relevanten<br>Suchergebnisse                                     |
| <b>Yucha 2001</b><br>(Biofeedback)   | Keywords:<br>Hypertension, meditation,<br>relaxation, psychotherapy, yoga,<br>patient education, educational<br>program, massage, therapeutic<br>touch, biofeedback, und guided<br>imagery | CINAHL, EMBASE, MEDLINE, EMED und<br>Dissertation Abstracts (alle bis Ende 1996),<br>PsycINFO und Alternative and Allied Medicine<br>(keine Angaben zum Suchzeitraum) | Referenzlisten von Übersichtsartikeln und<br>relevanten Publikationen aus der Suche |
| MeSH: Medical Subject Heading; PMR: Progressive Muskelrelaxation; TM: Transzendente Meditation |  |   |   |



### 5.3 Evidenzbasislücken

Die Evidenzbasislücken ergaben sich aus der Zusammenschau der Suchzeiträume der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Hauptsammlung und Evidenzsammlung). Zusätzliche, im Sinne des vorliegenden Berichts zu restriktive Einschränkungen bei einzelnen Übersichten waren nicht zu berücksichtigen, da die Arbeit Dickinson 2008 alle berichtsrelevanten Interventionen abdeckte und auch hinsichtlich des Studiendesigns und der Publikationssprache mit den Anforderungen des Rapid Reports übereinstimmte.

Daraus ließen sich die Rahmenbedingungen für die notwendige Ergänzungsrecherche nach weiteren potenziell relevanten Primärstudien ableiten. Somit war eine Recherche nach berichtsrelevanter Primärliteratur für den Zeitraum ab März 2007 erforderlich (vgl. Abschnitt 4.2). Eine detaillierte Übersicht über die Recherchezeiträume und die einzelnen Evidenzbasislücken der eingeschlossenen systematischen Übersichten und der daraus resultierten Ergänzungsrecherche ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Recherchezeiträume der systematischen Übersichten und mögliche Einschränkungen in Bezug auf den Rapid Report

| Autorengruppe / Autor  | Recherchezeiträume  |                |  |      |                         |      |            |            |      |            |            |           |
|------------------------|---|----------------|--|------|-------------------------|------|------------|------------|------|------------|------------|-----------|
|                        | 1966–1996   | 1997           | 1998   | 1999 | 2000                    | 2001 | 2002       | 2003       | 2004 | 2005       | 2006       | 2007–2009 |
| <b>Dickinson 2008</b>  | Keine Evidenzbasislücke<br>(RCTs über Cochrane Library identifiziert)   |                |  |      | Keine Evidenzbasislücke |      |            |            |      |            | Ab 03/2007 |           |
| <b>Dickinson 2006</b>  | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Suche in elektronischen<br>Datenbanken<br>Sprache: Deutsch  |                | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Sprache: Deutsch |      |                         |      |            | Ab 06/2003 |      |            |            |           |
| <b>Greenhalgh 2009</b> | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Intervention: Alle Maßnahmen zur Stressbewältigung außer Biofeedback<br>Sprache: Deutsch                          |                |  |      |                         |      |            |            |      |            | Ab 06/2007 |           |
| <b>Nakao 2003</b>      | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Intervention: Alle Maßnahmen zur Stressbewältigung außer Biofeedback<br>Sprache: Deutsch                          |                |  |      |                         |      | Ab 01/2002 |            |      |            |            |           |
| <b>Yucha 2001</b>      | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Intervention: Alle<br>Maßnahmen zur<br>Stressbewältigung<br>außer Biofeedback<br>Sprache: Deutsch                 | Ab Anfang 1997 |  |      |                         |      |            |            |      |            |            |           |
| <b>Anderson 2008</b>   | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Intervention: Alle Maßnahmen zur Stressbewältigung außer transzendente Meditation<br>Sprache: Deutsch (eventuell) |                |  |      |                         |      |            |            |      |            | Ab 01/2007 |           |
| <b>Ospina 2007</b>     | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Intervention: Alle Maßnahmen zur Stressbewältigung außer Meditation<br>Sprache: Deutsch                           |                |  |      |                         |      |            |            |      | Ab 09/2005 |            |           |

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Recherchezeiträume der systematischen Übersichten und mögliche Einschränkungen in Bezug auf den Rapid Report (Fortsetzung)

| Autorengruppe / Autor                    | Recherchezeiträume  |  |      |      |      |      |      |      |            |      |                               |           |
|--|---|--|------|------|------|------|------|------|------------|------|-------------------------------|-----------|
|  | 1966–1996   | 1997   | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004       | 2005 | 2006                          | 2007–2009 |
| <b>Canter 2004</b>                       | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Intervention: Alle Maßnahmen zur Stressbewältigung außer transzendente Meditation nach Maharishi Mahesh |  |      |      |      |      |      |      | Ab 06/2004 |      |                               |           |
| <b>Ng 2009</b>                           | Vor 1997  | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Intervention: Alle Maßnahmen zur Stressbewältigung außer „Health Qigong“ oder „Self-practice Qigong“<br>Sprache: Deutsch |      |      |      |      |      |      |            |      | Ab 2007                       |           |
| <b>Guo 2008</b>                          | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Intervention: Alle Maßnahmen zur Stressbewältigung außer Qigong   |  |      |      |      |      |      |      |            |      | Ab 08/2006                    |           |
| <b>Lee 2007</b>                          | <b>Evidenzbasislücken:</b><br>Intervention: Alle Maßnahmen zur Stressbewältigung außer Qigong   |  |      |      |      |      |      |      |            |      | Ab 09/2006                    |           |
| <b>Ergänzungsrecherche</b>               | (Ergänzungsrecherche nicht notwendig, da insgesamt keine Evidenzbasislücken)  |  |      |      |      |      |      |      |            |      | Ab 03/2007 ohne Einschränkung |           |
| Schattierung zeigt Evidenzbasislücke an. |   |  |      |      |      |      |      |      |            |      |                               |           |

## **5.4 Ergänzungsrecherche nach potenziell relevanter Primärliteratur**

### **5.4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche nach RCTs**

Die in Abschnitt 5.3 beschriebenen Evidenzbasislücken bilden die Basis der Ergänzungsrecherche. Unter Einhaltung eines 2-monatigen Überschneidungszeitraums zur Vermeidung von Recherchelücken ergab sich daraus die Notwendigkeit einer Suche in den bibliografischen Datenbanken nach relevanten RCTs in deutscher und englischer Sprache für den Zeitraum ab dem 01.01.2007.

Die Ergänzungsrecherche ergab nach dem Entfernen von Duplikaten 613 Treffer. Die entsprechenden Suchstrategien finden sich in Anhang B.

Nach Ausschluss von 594 Zitaten im Rahmen der Überprüfung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Reviewer verblieben 19 potenziell relevante Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Von diesen wurden insgesamt 18 Arbeiten, wiederum von 2 Reviewern 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 der Studienintervention (d. h. die Intervention war keine entsprechend der Projektskizze definierte Maßnahme zur Stressbewältigung). Die 18 ausgeschlossenen Volltexte sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang D gelistet.

Durch die Ergänzungsrecherche wurde somit 1 zusätzliche für die Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert. Eine grafische bzw. tabellarische Darstellung dazu findet sich in Abbildung 3 bzw. Tabelle 7 in Abschnitt 5.6.

## **5.5 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 zu den systematischen Übersichten und weiteren RCTs zu schaffen. Geplant waren entsprechende Übersichtstabellen, in denen auch berücksichtigt werden sollte, 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 wurden. Eine entsprechende tabellarische Übersicht zu den in den RCTs berichteten relevanten Endpunkten findet sich jedoch in Tabelle 13.

Bei den eingeschlossenen systematischen Übersichten der 11 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 erwiesen sich nur 15 Primärstudien aus den 14 eingeschlossenen systematischen Übersichten als

berichtsrelevant, sodass der zu erwartende Gesamtaufwand einer Nutzenbewertung auf Basis der verfügbaren Sekundärliteratur höher gewesen wäre 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.

## **5.6 Resultierender Studienpool und Übersicht zum Identifikationsprozess**

Die 16 RCTs im Studienpool stammen aus insgesamt 2 unterschiedlichen Evidenzquellen:

- aus den systematischen Übersichten der Haupt- bzw. Evidenzsammlung,
- aus der Ergänzungsrecherche in bibliografischen Datenbanken.

Die Recherche nach relevanten RCTs in den verschiedenen Evidenzquellen und die Studienselektion sind in Abbildung 3 grafisch dargestellt. Im anschließenden Studienspiegel (Tabelle 7) sind die berichtsrelevanten RCTs namentlich aufgeführt und den zugrunde liegenden Evidenzquellen zugeordnet.

In den eingeschlossenen systematischen Reviews wurden auf Basis der verfügbaren Angaben zunächst insgesamt 44 Publikationen für den vorliegenden Bericht als potenziell relevant erachtet. Im Zuge der Sichtung der Volltexte wurden jedoch 26 davon ausgeschlossen, weil in den meisten Fällen die Kontrollinterventionen entweder ebenfalls Maßnahmen zur Stressbewältigung oder andere antihypertensive Maßnahmen enthielten, was somit nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprach (z. B. Head-to-Head-Vergleiche). Die 26 ausgeschlossenen Volltexte sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang D gelistet. Somit wurden über die eingeschlossenen systematischen Übersichten der Haupt- und Evidenzsammlung 18 Publikationen zu 15 RCTs für die Nutzenbewertung identifiziert zuzüglich einer Publikation zu einem RCT aus der Ergänzungsrecherche.

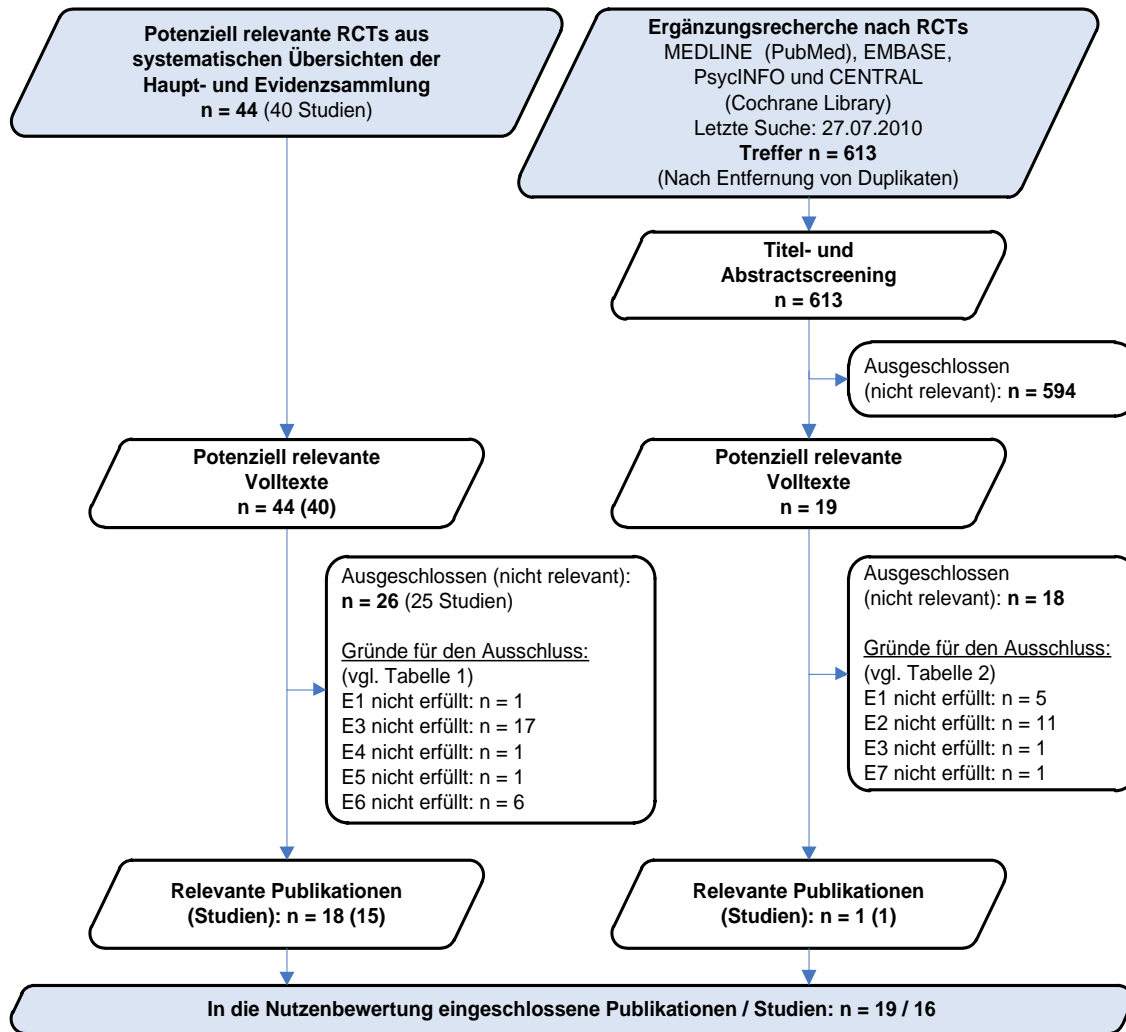


Abbildung 3: Recherche nach relevanten RCTs in den verschiedenen Evidenzquellen und Studienselektion

Tabelle 7: Studienspiegel: Berichtsrelevante RCTs in den jeweiligen Evidenzquellen

| RCTs           | Hauptsammlung     |                   |                    |                |                  |            |             | Evidenzsammlung |               |                 |             | Ergänzungsrecherche |
|----------------|-------------------|-------------------|--------------------|----------------|------------------|------------|-------------|-----------------|---------------|-----------------|-------------|---------------------|
|                | Dickinson<br>2008 | Dickinson<br>2006 | Greenhalgh<br>2009 | Ospina<br>2007 | Anderson<br>2008 | Ng<br>2009 | Lee<br>2007 | Nakao<br>2003   | Yucha<br>2001 | Canter<br>2004  | Guo<br>2008 |                     |
|                | Relaxation        |                   | Biofeed-<br>back   | Meditation     |                  | Qigong     |             | Biofeedback     |               | Medi-<br>tation | Qigong      |                     |
| Agras 1987     | A                 | -                 | -                  | -              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |
| Aivazyan 1988  | X                 | X                 | -                  | X              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |
| Blanchard 1993 | -                 | -                 | X                  | -              | -                | -          | -           | X               | -             | -               | -           | -                   |
| Chesney 1987   | A                 | -                 | X                  | -              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |
| Crowther 1983  | A                 | -                 | -                  | -              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |
| Friedman 1977  | -                 | -                 | X                  | -              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |
| Goldstein 1982 | -                 | -                 | X                  | -              | -                | -          | -           | X               | X             | -               | -           | -                   |
| Hatch 1985     | A                 | X                 | X                  | -              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |
| Kuang 1987     | -                 | -                 | -                  | X              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |
| Modesti 2010   | -                 | -                 | -                  | -              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | X                   |
| Patel 1981     | A                 | X                 | -                  | X              | -                | -          | -           | X               | X             | -               | -           | -                   |
| Patel 1988     | X                 | X                 | X                  | X              | -                | -          | -           | -               | X             | -               | -           | -                   |
| Schein 2001    | X                 | X                 | -                  | -              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |
| Shapiro 1997   | A                 | -                 | -                  | -              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |
| Southam 1982   | A                 | -                 | -                  | -              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |
| Taylor 1977    | A                 | -                 | -                  | -              | -                | -          | -           | -               | -             | -               | -           | -                   |

X: RCT in systematischer Übersicht eingeschlossen; A: RCT in systematischer Übersicht identifiziert, jedoch von den Autoren des Reviews ausgeschlossen wegen Ausschlusskriterien, die nicht für diesen Rapid Report gelten.

## 5.7 Charakteristika der relevanten RCTs

In Tabelle 8 bis Tabelle 11 sind Angaben zum Studiendesign sowie zur jeweils untersuchten Studienpopulation der 16 in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien dargestellt.

### 5.7.1 Studiendesign und Studienpopulation

#### Design

Alle 16 Studien waren randomisierte Parallelgruppenstudien, in denen die Auswirkungen von unterschiedlichen Maßnahmen zur Stressbewältigung auf den Blutdruck bei hypertensiven Patienten untersucht wurden. 2 dieser RCTs waren auf das versuchsweise Weglassen einer antihypertensiven Medikation angelegt, sodass die Auswirkungen der Intervention auf den Blutdruck nur indirekt über die Änderungen dieser Medikation erfassbar waren. 15 Studien hatten ein offenes Studiendesign, während 1 Studie (Schein 2001) doppelblind durchgeführt wurde. 10 wurden in den USA, 4 in Europa, 1 in Asien und 1 im Nahen Osten durchgeführt. Die Interventionsdauer lag zwischen 4 Wochen (Friedman 1977) und 1 Jahr (Kuang 1987). Die Beobachtungsdauer reichte von 6 bis 60 Monate (siehe Tabelle 8).

#### Sponsoren

Angaben zu Sponsoren fanden sich in 11 der 16 RCTs (Tabelle 8), wobei mehrheitlich öffentliche Organisationen als Sponsor genannt wurden. Angaben zu potenziellen Interessenkonflikten wurden lediglich in 2 Publikationen angeführt, wobei Modesti 2010 berichtete, dass kein Interessenkonflikt vorliege. In Schein 2001 wurde angegeben, dass einer der Autoren als wissenschaftlicher Leiter des Sponsors tätig ist. Dies erscheint insofern relevant, als nicht ausgeschlossen werden kann, dass in Kenntnis von Teilergebnissen die Studie erweitert wurde (vgl. Abschnitt 5.7.2).

#### Patienten

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten waren im Wesentlichen vergleichbar (siehe Tabelle 9). Unterschiede gab es jedoch hinsichtlich der vorbestehenden antihypertensiven Medikation. In 2 RCTs (Chesney 1987 und Patel 1981) war eine antihypertensive Medikation als Ausschlussgrund definiert, während in 3 anderen Studien (Agras 1987, Blanchard 1993 und Hatch 1985) die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten für einen Einschluss definitiv gefordert war. Alle anderen Studien erlaubten den Einschluss sowohl von behandelten als auch unbehandelten Patienten mit essenzieller Hypertonie, wobei in 1 Studie (Goldstein 1982) die Medikation zu Studienbeginn abgesetzt wurde.

In 6 RCTs (Agras 1987, Blanchard 1993, Crowther 1983, Hatch 1985, Shapiro 1997 und Taylor 1977) waren zu Studienbeginn alle eingeschlossenen Patienten medikamentös antihypertensiv behandelt, in 3 Studien (Chesney 1987, Goldstein 1982 und Patel 1981) nahmen die Patienten keine blutdrucksenkenden Medikamente bzw. diese wurden vor Studienbeginn abgesetzt. In den übrigen Studien lag der Anteil der Patienten mit



antihypertensiver Medikation zwischen etwa 30 % (Kontrollgruppe bei Patel 1988) und 91 % (Interventionsgruppe bei Schein 1991).

Die Gesamtzahl der in diesen 16 Studien eingeschlossenen bzw. analysierten Patienten mit Hypertension betrug 1110. Die Größe der Studienpopulation der einzelnen RCTs reichte von 36 bis 158 Patienten.

Einen Überblick über die Charakteristika der Studienpopulationen gibt Tabelle 10.

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer war in 13 Studien angeführt, und lag in der berichtsrelevanten Gruppe der hypertensiven Patienten bei etwa 40 (Aivazyan 1988) und 59 Jahren (Modesti 2010). 3 Studien gaben hingegen lediglich an, dass das Alter der randomisierten Patienten in einem Bereich zwischen 40 und 60 Jahren (Kuang 1987) bzw. zwischen 35 und 64 Jahren (Patel 1981 und Patel 1988) lag, wobei diese Angaben bei Patel 1981 die gesamte Studienpopulation aus normo- und hypertensiven Personen einschlossen. Signifikante Altersunterschiede zwischen den Vergleichsgruppen innerhalb der einzelnen Studien wurden in 1 RCT beschrieben (Shapiro 1997).

Angaben zum Geschlecht fanden sich in allen Studien, wobei der Frauenanteil von 0 % (Kuang 1987) bis 62 % (Crowther 1983) variierte.

Über die Ethnie der untersuchten Patienten wurde in 5 Studien explizit berichtet. Der Anteil der Personen kaukasischer Herkunft reichte von etwa 67 % in Shapiro 1997 bis zu 99 % in Patel 1981. In einem weiteren RCT (Kuang 1987) fanden sich keine direkten Angaben zur Ethnie. Die Tatsache, dass die Studie in Shanghai durchgeführt wurde, legt jedoch nahe, dass hier die Studienpopulation ausschließlich oder zumindest überwiegend aus Asiaten bestand. In den übrigen 10 Studien fanden sich keine Angaben zur Ethnie der teilnehmenden Personen.

In 15 Studien wurden ausschließlich Patienten mit bestehender Hypertonie eingeschlossen. Lediglich Patel 1981 untersuchte eine Mischpopulation aus Patienten mit Hypertonie und Patienten mit hochnormalem Blutdruck. Die für die Nutzenbewertung relevante hypertensive Subgruppe wurde in dieser Studie sowohl über den systolischen als auch über den diastolischen Blutdruck definiert.

Insgesamt variierte der mittlere Blutdruck der hypertensiven Studienteilnehmer zu Studienbeginn für den SBD von 122,7 mmHg (bei Blanchard 1993; antihypertensiv behandelt) bis 179,1 mmHg (bei Kuang 1987; unbehandelt) und für den DBD von 79,0 mmHg (bei Blanchard 1993; behandelt) bis 108,8 mmHg (bei Kuang 1987; unbehandelt).

### **Intervention**

Alle Studien untersuchten den Effekt eines durch einen Therapeuten oder Instruktoren geleiteten Trainings zur Stressbewältigung in mehreren Sitzungen. Diese fanden überwiegend in klinischen Settings statt. Lediglich in 2 Studien (Agras 1987 und Chesney 1987) wurden

diese am Arbeitsplatz bzw. in 1 Studie (Patel 1988) in Hausarztpraxen durchgeführt. Mit Ausnahme von Goldstein 1982 und Kuang 1987 wurde in allen Studien berichtet, dass die Patienten neben den geleiteten die erlernten Interventionen auch zu Hause weiterführen sollten. 6 Studien untersuchten mehr als 1 berichtsrelevante Interventionsgruppe, während bei 1 Studie (Modesti 2010) die Patienten in 2 unterschiedliche Kontrollgruppen randomisiert wurden. Es kamen unterschiedliche Therapieformen zur Anwendung, die grundsätzlich in 3 Gruppen als Biofeedback, Entspannung oder Kombinationstherapie zusammengefasst werden konnten.

5 Interventionsgruppen aus 4 Studien untersuchten Biofeedback alleine, wobei als Parameter bei 3 Studien (Friedman 1977, Goldstein 1982 und Hatch 1985) der Blutdruck bewusst wahrnehmbar gemacht werden sollte. In der vierten Studie (Blanchard 1993) waren die Parameter die Erhöhung der Körpertemperatur bzw. die Verringerung der Muskelspannung.

13 Interventionsgruppen wurden dem Entspannungstraining zugeordnet. Dies umfasste Übungen zur progressiven Muskelentspannung oder andere Formen der Entspannung wie z. B. autogenes Training, Imaginationsübungen, Atemübungen oder Qigong.

7 weitere Interventionsgruppen umfassten kombinierten Stressbewältigungsmaßnahmen aus mehreren Komponenten wie z. B. verschiedene Formen des Entspannungstrainings, Biofeedback, Meditation oder kognitive Verhaltenstherapie.

Der Vergleich war in allen Fällen das Fehlen von spezifischen Stressbewältigungsmaßnahmen. Detaillierte Beschreibungen der Interventionen und Kontrollinterventionen in den einzelnen RCTs sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht

| Studie                    | Studiendesign              | Studiendauer | Zahl der Patienten <sup>a</sup>   | Studien-<br>abbr<br>e<br>c<br>h<br>e<br>r<br>n<br>(%) | Ort der<br>Durchführung | Sponsor                                      |
|---------------------------|----------------------------|--------------|---|---|-------------------------|--|
| <b>Agras 1987</b>         | RCT,<br>offen,<br>parallel | 30 Monate    | IG: 72 (PMR)<br>KG: 65  | 25 (35 %)<br>16 (25 %)                                | USA                     | National Heart, Lung, and<br>Blood Institute |
| <b>Aivazyan<br/>1988</b>  | RCT,<br>offen,<br>parallel | 60 Monate    | IG: 44 (autogenes Training)<br>KG: 46   | 0 (0 %)<br>0 (0 %)                                    | UdSSR                   | k. A.  |
| <b>Blanchard<br/>1993</b> | RCT,<br>offen,<br>parallel | 12 Monate    | IG1: 14 (Biofeedback)<br>IG2: 13 (Biofeedback)<br>KG: 14  | 3 (21 %)<br>3 (23 %)<br>2 (14 %)                      | USA                     | National Heart, Lung, and<br>Blood Institute |
| <b>Chesney<br/>1987</b>   | RCT,<br>offen,<br>parallel | 54 Wochen    | IG1: 24 (PMR)<br>IG2: 24 (PMR + kognitive Umstrukturierung)<br>IG3: 24 (PMR + Biofeedback)<br>IG4: 25 (PMR + kognitive Umstrukturierung +<br>Biofeedback)<br><i>IG5: 21 (PMR + kognitive Umstrukturierung +<br/>Änderung des Gesundheitsverhaltens)</i><br>KG: 40 | 25 (21 %) <sup>b</sup><br>4 (10 %)                    | USA                     | National Heart, Lung, and<br>Blood Institute |
| <b>Crowther<br/>1983</b>  | RCT,<br>offen,<br>parallel | 6 Monate     | IG1: 12 <sup>c</sup> (Stressmanagement, Imaginationsübungen)<br>IG2: 12 <sup>c</sup> (Imaginationsübungen)<br>KG: 10 <sup>c</sup>   | 5 (13 %) <sup>d</sup>                                 | USA                     | k. A.  |

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

| Studie                    | Studiendesign              | Studiendauer | Zahl der Patienten <sup>a</sup>   | Studien-<br>abbr<br>e<br>c<br>h<br>e<br>r<br>n<br>(%) | Ort der<br>Durchführung | Sponsor   |
|---------------------------|----------------------------|--------------|---|---|-------------------------|---|
| <b>Friedman<br/>1977</b>  | RCT,<br>offen,<br>parallel | 6 Monate     | IG1: 13 (Biofeedback)<br>IG2: 13 (Hypnose)<br>IG3: 10 (Hypnose + Biofeedback)<br>KG: 12                   | 2 (15 %)<br>-<br>-<br>1 (8 %)                         | USA                     | Medical Research Service<br>of the Veterans<br>Administration               |
| <b>Goldstein<br/>1982</b> | RCT,<br>offen,<br>parallel | 6 Monate     | IG1: 9 (Biofeedback)<br>IG2: 9 (Entspannung)<br>IG3: 9 (Medikation)<br>KG: 9                              | 4 (44 %)<br>5 (55 %)<br>-<br>2 (22 %)                 | USA                     | National Heart, Lung, and<br>Blood Institute                                |
| <b>Hatch 1985</b>         | RCT,<br>offen,<br>parallel | 15 Monate    | IG1: 13 (Biofeedback)<br>IG2: 13 (PMR)<br>IG3: 13 (Entspannung)<br>KG: 13                                 | 8 (62 %)<br>6 (46 %)<br>10 (77 %)<br>8 (62 %)         | USA                     | National Institutes of<br>Health  |
| <b>Kuang<br/>1987</b>     | RCT,<br>offen,<br>parallel | 12 Monate    | IG: 23 (Qigong)   | 0 (0 %)   | China                   | k. A.   |
|                           |                            |              | KG: 23  | 0 (0 %)   |                         |   |
| <b>Modesti<br/>2010</b>   | RCT,<br>offen,<br>parallel | 6 Monate     | IG: 29 (Yoga, Atemübungen, Musik)<br>KG1: 26 (Musik)<br>KG2: 31 (Lesen)                                   | 0 (0 %)<br>2 (8 %)<br>0 (0 %)                         | Italien                 | k. A.   |
| <b>Patel 1981</b>         | RCT,<br>offen,<br>parallel | 4 Jahre      | IG: 107 <sup>e</sup> (Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen,<br>Stressmanagement)<br>KG: 97 <sup>e</sup> | 21 (20 %) <sup>e</sup><br>22 (23 %) <sup>e</sup>      | Großbritannien          | British Heart Foundation;<br>South-West Thames<br>Regional Health Authority |

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

| Studie  | Studiendesign                    | Studiendauer | Zahl der Patienten <sup>a</sup>  | Studien-<br>abbr<br>e<br>c<br>h<br>e<br>r<br>n<br>(%) | Ort der<br>Durchführung | Sponsor   |
|---|----------------------------------|--------------|--|---|-------------------------|---|
| <b>Patel 1988</b>   | RCT,<br>offen,<br>parallel       | 12 Monate    | IG: 49 <sup>c</sup> (Entspannung, Biofeedback, Atem-,<br>Meditationsübungen)<br>KG: 54 <sup>c</sup>  | 31 (23 %) <sup>d</sup>                                | Großbritannien          | British Heart Foundation;<br>Wyeth Laboratories |
| <b>Schein 2001</b>  | RCT,<br>doppelblind,<br>parallel | 6 Monate     | IG: 32 (musikgesteuertes Atemtraining)<br>KG: 33   | 0 (0 %)<br>4 (12 %)                                   | Israel                  | InterCure Ltd                                   |
| <b>Shapiro 1997</b>   | RCT,<br>offen,<br>parallel       | 12 Monate    | IG: 22 (kognitive Verhaltensintervention [PMR,<br>Imagination, autogenes Training,<br>Assertivnesstraining, Biofeedback,<br>Zeitmanagement, Atemübungen, Kognitive<br>Verhaltenstherapie])<br>KG: 17 | 0 (0 %)<br>0 (0 %)                                    | USA                     | National Heart, Lung, and<br>Blood Institute    |
| <b>Southam 1982</b>   | RCT,<br>offen,<br>parallel       | 15 Monate    | IG: 19 (PMR)   | 7 (37 %)  | USA                     | National Heart, Lung, and<br>Blood Institute    |
|   |                                  |              | KG: 23   | 5 (22 %)  |                         |   |
| <b>Taylor 1977</b>  | RCT,<br>offen,<br>parallel       | 6 Monate     | IG1: 13 (Imagination, Entspannung)<br>IG2: 13 (Entspannung)<br>KG: 14  | 3 (23 %)<br>3 (23 %)<br>3 (21 %)                      | USA                     | k. A.   |
| <p><i>Kursiv: nicht berichtsrelevante Interventionsgruppen.</i><br/> IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; PMR: Progressive Muskelrelaxation<br/> a: Randomisierte Patienten, sofern nicht anders angegeben<br/> b: Angaben zu allen Interventionsgruppen gemeinsam<br/> c: Ausgewertete Patienten<br/> d: Angaben zu allen Studiengruppen gemeinsam<br/> e: Gesamtpopulation (Personen mit und ohne Hypertension)</p> |                                  |              |  |   |                         |   |

Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs

| Studie                | Wesentliche Einschlusskriterien   | Wesentliche Ausschlusskriterien  |
|-----------------------|---|--|
| <b>Agras 1987</b>     | Essenzielle Hypertonie (DBD > 90 mmHg) trotz Einnahme antihypertensiver Medikation<br>Mitarbeiter in einer von 2 großen Firmen in der San Francisco Bay Area  | Ausübung von Entspannungstraining oder ähnlichen Übungen   |
| <b>Aivazyan 1988</b>  | Behandelte oder unbehandelte essenzielle Hypertonie   | k. A.  |
| <b>Blanchard 1993</b> | Moderate, mittels Kombinationstherapie mit 2 Medikamenten gut behandelte Hypertonie   | Medizinische Vorgeschichte von kardiovaskulären Erkrankungen<br>Asthma, Diabetes mellitus, renovaskuläre Hypertonie, Phäochromozytom<br>Medizinische Vorgeschichte einer Beta-blockerunverträglichkeit   |
| <b>Chesney 1987</b>   | Essenzielle Hypertonie (DBD $\geq$ 90 mmHg)<br>Mitarbeiter in einer von 2 großen Firmen in der San Francisco Bay Area   | SBD $\geq$ 170 mmHg oder DBD $\geq$ 105 mmHg<br>Ausübung von Entspannungstraining oder ähnlichen Übungen<br>Einnahme antihypertensiver Medikation  |
| <b>Crowther 1983</b>  | Alter 18–65 Jahre<br>Essenzielle Hypertonie (SBD > 140 mmHg und DBD > 90 mmHg)<br>Gleichbleibende antihypertensive Medikation für mind. 4 Wochen<br>Einverständnis, die Medikation nicht zu ändern, außer wenn medizinisch notwendig<br>Bereitschaft, Änderungen der antihypertensiven Medikation während der Studie bekannt zu geben | Organische Erkrankungen<br>Psychosen<br>Schwere Depression   |
| <b>Friedman 1977</b>  | Vom Hausarzt diagnostizierte essenzielle Hypertonie<br>DBD $\geq$ 85 mmHg bei Baselinemessung, behandelt oder unbehandelt   | k. A.  |
| <b>Goldstein 1982</b> | Alter 35–60 Jahre<br>Essenzielle Hypertonie (SBD 150–165 mmHg oder DBD 90–105 mmHg, jeweils unbehandelt)  | Sekundäre Hypertonie<br>Adipositas<br>Alkoholismus oder Drogenmissbrauch<br>Herzerkrankung<br>Andere schwere organische Erkrankungen<br>Psychotherapie<br>Unvermögen, die zeitlichen Vereinbarungen einzuhalten<br>Absetzen der antihypertensiven Medikation als zu riskant eingeschätzt |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs (Fortsetzung)

| Studie                        | Wesentliche Einschlusskriterien   | Wesentliche Ausschlusskriterien  |
|-------------------------------|---|--|
| <b>Hatch 1985</b>             | Alter 21–70 Jahre<br>Medikamentös behandelte essenzielle Hypertonie   | Psychische Erkrankung oder andere schwere medizinische Erkrankung<br>Einnahme von psychotropen Substanzen, hormonellen oder kardiovaskulären Medikamenten außer Antihypertensiva   |
| <b>Kuang 1987</b>             | Alter 40–60 Jahre<br>Männliches Geschlecht<br>Essenzielle Hypertonie (DBD zwischen 100 und 120 mmHg)  | k. A.  |
| <b>Modesti 2010</b>           | Alter 40–75 Jahre<br>unbehandelt oder zumindest 3 Monate vor der Studie gleichbleibende antihypertensive Medikation   | Chronisches Vorhofflimmern, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus, Nierenversagen, Neoplasie, Asthma, chronische Atemwegserkrankungen<br>Schwangerschaft<br>Unregelmäßige Nachtruhe wegen Schichtarbeit  |
| <b>Patel 1981</b>             | Alter 35–64 Jahre<br>Mitarbeiter in einer großen Manufaktur<br>2 oder mehr bestehende koronare Risikofaktoren (BD unbehandelt $\geq 140/90$ mmHg oder Nüchtern-Serum-Cholesterin $\geq 6,3$ mmol/l oder Zigarettenkonsum von mind. 10 Zigaretten pro Tag) | Antihypertensive Medikation  |
| <b>Patel 1988<sup>a</sup></b> | Alter 35–64 Jahre<br>DBD zwischen 90 und 109 mmHg<br>Teilnahme an einer anderen Studie zur Behandlung von leichter Hypertonie (MRC)   | SBD $\geq 200$ mmHg<br>Sekundäre Hypertonie<br>Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Claudicatio intermittens, Diabetes mellitus, Gicht, Bronchialasthma, schwere interkurrente Erkrankung<br>MI oder Insult in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn<br>Schwangerschaft  |
| <b>Schein 2001</b>            | Alter 25–75 Jahre<br>Unbehandelter Bluthochdruck (definiert als $\geq 140/90$ mmHg) oder mit zumindest 2 Monate vor der Studie gleichbleibender antihypertensiver Medikation behandelter erhöhter Blutdruck   | Koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Insult, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Asthma, chronische Atemwegserkrankung oder andere bedeutende Organschäden<br>Panikstörung, bedeutende psychiatrische Krankheitsbilder<br>Schwangerschaft<br>BMI $> 35$ kg/m <sup>2</sup><br>Unfähigkeit, ein tragbares Tonbandgerät zu bedienen |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs (Fortsetzung)

| Studie   | Wesentliche Einschlusskriterien   | Wesentliche Ausschlusskriterien  |
|--|---|--|
| <b>Shapiro 1997</b>  | Essenzielle leichte bis mittlere Hypertonie   | Sekundäre Hypertonie<br>Bestehende Komplikationen der Hypertonie (linksventrikuläre Hypertrophie, Proteinurie, Retinopathie)<br>kardiovaskuläre Erkrankungen, Insult, Diabetes mellitus, Asthma, Epilepsie, obstruktive Herzklappenerkrankung, maligne Hypertonie, Nieren- oder Lebererkrankung<br>Schwangerschaft<br>Schwere Adipositas<br>Drogen- oder Alkoholmissbrauch<br>medizinische oder psychiatrische Behandlung<br>Jegliche Kontraindikation für die Studienmedikation |
| <b>Southam 1982</b>  | Essenzielle Hypertonie (Ruhe-DBD > 90 mmHg)<br>Ärztliche Behandlung der Hypertonie seit mind. 3 Monaten | Erfahrung mit Entspannungsprogrammen   |
| <b>Taylor 1977</b>   | Bei Routineuntersuchung diagnostizierte essenzielle Hypertonie  | k. A.  |
| BMI: Body Mass Index; DBD: diastolischer Blutdruck; k. A.: keine Angaben; MI: Myokardinfarkt;<br>MRC: Medical Research Council; SBD: systolischer Blutdruck<br>a: Alle Angaben zu Ausschlusskriterien aus der übergeordneten MRC Studie [37] |   |  |



Tabelle 10: Baselinecharakteristika der Studienpopulation

| Studie                                       | N <sup>a</sup>  | Alter <sup>b</sup><br>(Jahre) | Geschlecht<br>t<br>weiblich | Blutdruck am Studienbeginn<br>(mm Hg) <sup>b</sup> |                           | Ethnie           | Medikamentös<br>antihypertensiv<br>vorbehandelt | Dauer der<br>AHT<br>(Jahre) <sup>b</sup> |
|--|-----------------|-------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|------------------|---|--|
|  |                 |                               |                             | SBD  | DBD                       |                  |   |  |
| <b>Agras 1987</b>                            | 137             |                               |                             |  |                           |                  |   |  |
| <b>IG</b> (PMR)                              | 72              | 52,3 (k. A.)                  | 20 %                        | 146,6 (14,6)                                       | 97,1 (5,2)                | 90,2 % Kaukasier | 100 %   | 4,2 (k. A.)                              |
| <b>KG</b>                                    | 65              | 53,4 (k. A.)                  | 17 %                        | 145,0 (13,8)                                       | 98,8 (7,0)                | 87,7 % Kaukasier | 100 %   | 4,6 (k. A.)                              |
| <b>Aivazyan 1988</b>                         | 90              | 39,9 (1,46) <sup>c</sup>      | 22 %                        |  |                           | k. A.            | k. A.   | k. A.                                    |
| <b>IG</b> (autogenes Training) <sub>MI</sub> | 29              | k. A.                         | k. A.                       | 153,5 (1,62) <sup>c</sup>                          | 96,8 (0,91) <sup>c</sup>  |                  |   |  |
| <b>IG</b> (autogenes Training) <sub>MO</sub> | 15              | k. A.                         | k. A.                       | 185,0 (4,47) <sup>c</sup>                          | 105,9 (2,98) <sup>c</sup> |                  |   |  |
| <b>KG<sub>MI</sub></b>                       | 30              | k. A.                         | k. A.                       | 155,1 (1,56) <sup>c</sup>                          | 97,0 (1,12) <sup>c</sup>  |                  |   |  |
| <b>KG<sub>MO</sub></b>                       | 16              | k. A.                         | k. A.                       | 182,9 (4,96) <sup>c</sup>                          | 106,2 (1,77) <sup>c</sup> |                  |   |  |
| <b>Blanchard 1993</b>                        | 41              |                               |                             |  |                           | k. A.            |   | k. A.                                    |
| <b>IG1</b> (Biofeedback)                     | 11 <sup>d</sup> | 48,4 (k. A.) <sup>d</sup>     | 36 % <sup>d</sup>           | 120,5 (12,1) <sup>d</sup>                          | 79,7 (8,7) <sup>d</sup>   |                  | 100 %   |  |
| <b>IG2</b> (Biofeedback)                     | 10 <sup>d</sup> | 53,5 (k. A.) <sup>d</sup>     | 40 % <sup>d</sup>           | 125,3 (11,7) <sup>d</sup>                          | 81,2 (6,8) <sup>d</sup>   |                  | 100 %   |  |
| <b>KG</b>                                    | 12 <sup>d</sup> | 52,8 (k. A.) <sup>d</sup>     | 42 % <sup>d</sup>           | 122,6 (11,0) <sup>d</sup>                          | 76,6 (5,8) <sup>d</sup>   |                  | 100 %   |  |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Baselinecharakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

| Studie  | N <sup>a</sup>  | Alter <sup>b</sup><br>(Jahre) | Geschlecht<br>weiblich | Blutdruck am Studienbeginn<br>(mm Hg) <sup>b</sup> |                           | Ethnie  | Medikamentös<br>antihypertensiv<br>vorbehandelt | Dauer der<br>AHT<br>(Jahre) <sup>b</sup> |
|---|-----------------|-------------------------------|------------------------|--|---------------------------|---|---|--|
|   |                 |                               |                        | SBD  | DBD                       |   |   |  |
| <b>Chesney 1987</b>   | 158             |                               |                        |  |                           |   |   | k. A.                                    |
| <b>IG<sup>e</sup></b>   | 118             | 47,0 (k. A.)                  | 11 %                   | 137,8 (k.A)  | 94,8 (k. A.)              | 87,3 % Kaukasier<br>3,4 % Schwarze<br>7,6 % Asiaten | 0 %   |  |
| <b>IG1(PMR)</b>   | 24              | k. A.                         | k. A.                  | 139,2 (k. A.)                                      | 95,3 (k. A.)              | k. A.   | 0 %   |  |
| <b>IG2 (PMR + kognitive<br/>Umstrukturierung)</b>                   | 24              | k. A.                         | k. A.                  | 136,8 (k. A.)                                      | 95,6 (k. A.)              | k. A.   | 0 %   |  |
| <b>IG3 (PMR + Biofeedback)</b>                                      | 24              | k. A.                         | k. A.                  | 137,6 (k. A.)                                      | 94,4 (k. A.)              | k. A.   | 0 %   |  |
| <b>IG4 (PMR + kognitive<br/>Umstrukturierung +<br/>Biofeedback)</b> | 25              | k. A.                         | k. A.                  | 138,9 (k. A.)                                      | 94,2 (k. A.)              | k. A.   | 0 %   |  |
| <b>KG</b>   | 40              | 48,5 (k. A.)                  | 13 %                   | 139,1 (k. A.)                                      | 94,3 (k. A.)              | 92,5 % Kaukasier<br>2,5 % Schwarze<br>5,0 % Asiaten | 0 %   |  |
| <b>Crowther 1983</b>  | 39              |                               |                        |  |                           | k. A.   |   |  |
| <b>IG1 (Stressmanagement,<br/>Imaginationsübungen)</b>              | 12 <sup>d</sup> | 47,3 (k. A.) <sup>d</sup>     | 50 % <sup>d</sup>      | 155,1 (k. A.) <sup>d</sup>                         | 97,8 (k. A.) <sup>d</sup> |   | 100 %   | 5,4 (k. A.)                              |
| <b>IG2 (Imaginationsübungen)</b>                                    | 12 <sup>d</sup> | 51,9 (k. A.) <sup>d</sup>     | 67 % <sup>d</sup>      | 155,5 (k. A.) <sup>d</sup>                         | 98,6 (k. A.) <sup>d</sup> |   | 100 %   | 7,3 (k. A.)                              |
| <b>KG</b>   | 10 <sup>d</sup> | 48,3 (k. A.) <sup>d</sup>     | 70 % <sup>d</sup>      | 151,2 (k. A.) <sup>d</sup>                         | 97,3 (k. A.) <sup>d</sup> |   | 100 %   | 5,1 (k. A.)                              |
| <b>Friedman 1977</b>  | 48              |                               |                        |  |                           | k. A.   |   | k. A.                                    |
| <b>IG1 (Biofeedback)</b>  | 11 <sup>d</sup> | 47,1 (k. A.) <sup>d</sup>     | 27 %                   | 147,3 (k. A.) <sup>d</sup>                         | 95,9 (k. A.) <sup>d</sup> |   | 64 %  |  |
| <b>KG</b>   | 11 <sup>d</sup> | 48,7 (k. A.) <sup>d</sup>     | 18 %                   | 140,8 (k. A.) <sup>d</sup>                         | 95,1 (k. A.) <sup>d</sup> |   | 81 %  |  |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Baselinecharakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

| Studie                   | N <sup>a</sup> | Alter <sup>b</sup><br>(Jahre) | Geschlecht<br>weiblich | Blutdruck am Studienbeginn<br>(mm Hg) <sup>b</sup> |              | Ethnie   | Medikamentös<br>antihypertensiv<br>vorbehandelt | Dauer der<br>AHT<br>(Jahre) <sup>b</sup> |
|--------------------------|----------------|-------------------------------|------------------------|--|--------------|--|---|--|
|                          |                |                               |                        | SBD  | DBD          |  |   |  |
| <b>Goldstein 1982</b>    | 36             |                               |                        |  |              | k. A.  |   | k. A.                                    |
| <b>IG1</b> (Biofeedback) | 9              | 51,1 (k. A.)                  | 22 %                   | 149,1 (k. A.)                                      | 97,3 (k. A.) |  | 0 % <sup>f</sup>                                |  |
| <b>IG2</b> (Entspannung) | 9              | 51,2 (k. A.)                  | 11 %                   | 149,8 (k. A.)                                      | 97,1 (k. A.) |  | 0 % <sup>f</sup>                                |  |
| <b>KG</b>                | 9              | 49,1 (k. A.)                  | 11 %                   | 141,2 (k. A.)                                      | 96,2 (k. A.) |  | 0 % <sup>f</sup>                                |  |
| <b>Hatch 1985</b>        | 52             |                               |                        |  |              |  |   | k. A.                                    |
| <b>IG1</b> (Biofeedback) | 13             | 51,6 (k. A.)                  | 69 %                   | 134,5 (12,7)                                       | 86,7 (8,1)   | 84,6 % Kaukasier<br>0 % Schwarze<br>15,4 % Lateinamerikaner  | 100 %   |  |
| <b>IG2</b> (PMR)         | 13             | 50,2 (k. A.)                  | 46 %                   | 146,7 (10,6)                                       | 89,4 (7,6)   | 84,6 % Kaukasier<br>0 % Schwarze<br>15,4 % Lateinamerikaner  | 100 %   |  |
| <b>IG3</b> (Entspannung) | 13             | 50,4 (k. A.)                  | 69 %                   | 136,0 (10,8)                                       | 87,2 (9,7)   | 76,9 % Kaukasier<br>0 % Schwarze<br>23,1 % Lateinamerikaner  | 100 %   |  |
| <b>KG</b>                | 13             | 52,2 (k. A.)                  | 54 %                   | 136,0 (13,0)                                       | 87,7 (4,8)   | 76,9 % Kaukasier<br>7,7 % Schwarze<br>1,5 % Lateinamerikaner | 100 %   |  |
| <b>Kuang 1987</b>        | 46             | 40–60                         | 0 %                    |  |              | k. A. <sup>g</sup>   |   | k. A.                                    |
| <b>IG</b> (Qigong)       | 23             | k. A.                         | 0 %                    | 178,5 (14,6)                                       | 109,3 (6,2)  |  | k. A.   |  |
| <b>KG</b>                | 23             | k. A.                         | 0 %                    | 179,7 (11,6)                                       | 108,2 (6,7)  |  | k. A.   |  |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Baselinecharakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

| Studie   | N <sup>a</sup>    | Alter <sup>b</sup><br>(Jahre) | Geschlecht<br>weiblich | Blutdruck am Studienbeginn<br>(mm Hg) <sup>b</sup> |                          | Ethnie                      | Medikamentös<br>antihypertensiv<br>vorbehandelt | Dauer der<br>AHT<br>(Jahre) <sup>b</sup> |
|--|-------------------|-------------------------------|------------------------|--|--------------------------|-----------------------------|---|--|
|  |                   |                               |                        | SBD  | DBD                      |                             |   |  |
| <b>Modesti 2010</b>  | 86                |                               |                        |  |                          | k. A.                       |   | k. A.                                    |
| <b>IG</b> (Yoga, Atemübungen,<br>Musik)                                    | 29                | 58 (54–62) <sup>h</sup>       | 45 %                   | 131 (126–136) <sup>h</sup>                         | 79 (74–83) <sup>h</sup>  |                             | 72,4 %  |  |
| <b>KG1</b> (Musik)   | 26                | 58 (53–61) <sup>h</sup>       | 38 %                   | 131 (125–135) <sup>h</sup>                         | 79 (75–82) <sup>h</sup>  |                             | 83,3 %  |  |
| <b>KG2</b> (Lesen)   | 31                | 61 (56–65) <sup>h</sup>       | 35 %                   | 130 (125–134) <sup>h</sup>                         | 77 (73–81) <sup>h</sup>  |                             | 83,9 %  |  |
| <b>Patel 1981</b>  | 204 <sup>i</sup>  | 35–64                         | 38,5 % <sup>i,l</sup>  |  |                          | 99 % Kaukasier <sup>i</sup> |   | k. A.                                    |
| <b>IG</b> (Biofeedback, Atem-,<br>Meditationsübungen,<br>Stressmanagement) | 50 <sup>i,k</sup> | k. A.                         | k. A.                  | 163,6 (20,0) <sup>j</sup>                          | 100,1 (7,9) <sup>j</sup> |                             | 0 %   |  |
| <b>KG</b>  | 43 <sup>i,k</sup> | k. A.                         | k. A.                  | 160,3 (12,9) <sup>j</sup>                          | 98,7 (7,1) <sup>j</sup>  |                             | 0 %   |  |
| <b>Patel 1988</b>  | 134               | 35–64                         |                        |  |                          | k. A.                       |   | k. A.                                    |
| <b>IG</b> (Entspannung,<br>Biofeedback, Atem-,<br>Meditationsübungen)      | 49 <sup>d</sup>   | k. A.                         | 49 % <sup>d</sup>      | 144,9 (14,7) <sup>d</sup>                          | 88,6 (7,5) <sup>d</sup>  |                             | 30,6 % <sup>m</sup>                             |  |
| <b>KG</b>  | 54 <sup>d</sup>   | k. A.                         | 50 % <sup>d</sup>      | 135,7 (16,4) <sup>d</sup>                          | 85,1 (9,7) <sup>d</sup>  |                             | 29,6 % <sup>n</sup>                             |  |
| <b>Schein 2001</b>   | 65                |                               |                        |  |                          | k. A.                       |   | k. A.                                    |
| <b>IG</b> (Musikgesteuertes<br>Atemtraining)                               | 32                | 57,8 (9,4)                    | 44 %                   | 156,6 (14,0)                                       | 96,7 (8,9)               |                             | 91 %  |  |
| <b>KG</b>  | 33                | 56,5 (8,0)                    | 61 %                   | 154,7 (8,5)  | 93,4 (7,1)               |                             | 76 %  |  |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Baselinecharakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

| Studie  | N <sup>a</sup>  | Alter <sup>b</sup><br>(Jahre) | Geschlecht<br>t<br>weiblich | Blutdruck am Studienbeginn<br>(mm Hg) <sup>b</sup> |                              | Ethnie  | Medikamentös<br>antihypertensiv<br>vorbehandelt | Dauer der<br>AHT<br>(Jahre) <sup>b</sup> |
|---|-----------------|-------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------|---|---|--|
|   |                 |                               |                             | SBD  | DBD                          |   |   |  |
| <b>Shapiro 1997</b>   | 39              |                               |                             |  |                              |   |   | k. A.                                    |
| <b>IG</b> (kognitive<br>Verhaltensintervention<br>[PMR, Imagination,<br>autogenes Training,<br>Assertivnesstraining,<br>Biofeedback,<br>Zeitmanagement,<br>Atemübungen, Kognitive<br>Verhaltenstherapie]) | 22              | 48,4 (9,1)                    | 36 %                        | 145,8 (11,2) <sup>o</sup>                          | 98,0 (2,6) <sup>o</sup>      | 72,7 % Kaukasier<br>4,5 % Schwarze<br>22,7 % Asiaten  | 100 %   |  |
| <b>KG</b>   | 17              | 54,8 (6,1)                    | 53 %                        | 149,5 (12,1) <sup>o</sup>                          | 97,0 (2,7) <sup>o</sup>      | 58,8 % Kaukasier<br>29,4 % Schwarze<br>11,8 % Asiaten | 100 %   |  |
| <b>Southam 1982</b>   | 42 <sup>p</sup> | 50,7 (k. A.)                  | 33 %                        | 146,0 (k. A.)                                      | 99,8 (k. A.)                 | k. A.   | 67 %  | 5,6 (k. A.)                              |
| <b>IG</b> (PMR)   | 12 <sup>d</sup> | k. A.                         | k. A.                       | 144,0 (16,3) <sup>d</sup>                          | 96,8 (9,2) <sup>d</sup>      |   | k. A.   | k. A.                                    |
| <b>KG</b>   | 18 <sup>d</sup> | k. A.                         | k. A.                       | 141,2 (16,1) <sup>d</sup>                          | 94,1 (9,9) <sup>d</sup>      |   | k. A.   | k. A.                                    |
| <b>Taylor 1977</b>  | 40              |                               |                             |  |                              | k. A.   | 100 %   | k. A.                                    |
| <b>IG1</b> (Imagination,<br>Entspannung)  | 10 <sup>d</sup> | 48,0 (k. A.) <sup>d</sup>     | 20 % <sup>d</sup>           | 149,8 [122–158] <sup>d,q</sup>                     | 96,2 [82–110] <sup>d,q</sup> |   | k. A.   |  |
| <b>IG2</b> (Entspannung)  | 10 <sup>d</sup> | 50,5 (k. A.) <sup>d</sup>     | 20 % <sup>d</sup>           | 141,0 [124–156] <sup>d,q</sup>                     | 92,0 [70–110] <sup>d,q</sup> |   | k. A.   |  |
| <b>KG</b>   | 11 <sup>d</sup> | 46,0 (k. A.) <sup>d</sup>     | 36 % <sup>d</sup>           | 145,9 [124–155] <sup>d,q</sup>                     | 96,3 [70–110] <sup>d,q</sup> |   | k. A.   |  |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Baselinecharakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

|   |
|---|
| <p>AHT: antihypertensive Therapie; DBD: diastolischer Blutdruck; HT: Hypertonie; IG: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; MI: milde Hypertonie; MO: moderate Hypertonie; PMR: Progressive Muskelrelaxation; SBD: systolischer Blutdruck</p> <p>a: Zahl der randomisierten Patienten der Studie bzw. der berichtsrelevanten Gruppe, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>b: Angabe als Mittelwert (Standardabweichung), sofern nicht anders angegeben</p> <p>c: Mittelwert (Standardfehler)</p> <p>d: Angaben zu ausgewerteten Patienten</p> <p>e: Angaben für alle 5 unterschiedlichen Verhaltenstrainingsgruppen gemeinsam, 18 % (1 Gruppe) erhielten eine Kombinationstherapie mit weiteren nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Blutdruckbehandlung</p> <p>f: Bestehende Medikation vor Studienbeginn abgesetzt</p> <p>g: Vermutlich 100 % Asiaten</p> <p>h: Mittelwert (95 % Konfidenzintervall)</p> <p>i: Angaben zur Gesamtpopulation (Normo- und Hypertensive)</p> <p>j: Hypertensive Subgruppe (genaue Anzahl der Patienten zu Studienbeginn nicht angegeben)</p> <p>k: Anzahl der Patienten nach 8 Wochen Intervention; zu Studienbeginn: IG: SBD <math>\geq</math> 140 mmHg: n = 63; DBD <math>\geq</math> 90 mmHg: n = 51; KG: SBD <math>\geq</math> 140 mmHg: n = 58; DBD <math>\geq</math> 90 mmHg: n = 46</p> <p>l: Errechnet</p> <p>m: Weitere 34,7 % Absetzen der Medikation, 18,4 % Erhalt von Placebo, 16,3 % Absetzen von Placebo</p> <p>n: Weitere 24,1 % Absetzen der Medikation, 22,2 % Erhalt von Placebo, 24,1 % Absetzen von Placebo</p> <p>o: Nach Absetzen der Medikation</p> <p>p: Unterschiedliche Angaben zu den randomisierten Patienten (42 bzw. 43) zwischen den beiden Publikationen</p> <p>q: Mittelwert [Range]</p> |
|---|

Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs

| Studie               | Therapie in allen Behandlungsgruppen   | Interventionsgruppe  | Kontrollgruppe  |
|----------------------|--|--|---|
| <b>Agras 1987</b>    | Antihypertensive Behandlung: Beibehalten der bestehenden Behandlung inklusive antihypertensiver Medikation durch den Hausarzt. | Entspannungstraining nach standardisiertem Behandlungsprotokoll: 8 Sitzungen in Kleingruppen oder einzeln in einem Zeitraum von 10 Wochen (freiwillige Teilnahme); Einführung in theoretische Grundlagen und Erlernen von Entspannung durch An- und Entspannung von einzelnen und mehreren Muskelgruppen und Muskeln;<br><br>Patienten erhielten insgesamt 3 Audiobänder und wurden angewiesen 5–7x/Woche je 20 Min. Entspannungsübungen durchzuführen, wobei sie aufgefordert wurden, ein Protokoll über die tatsächlich durchgeführten Übungen und deren Effekte zu führen; ferner Anleitungen zu kurzen Entspannungsübungen zum Verringern der Anspannung im Arbeitsalltag<br><br>Nach den ersten 10 Wochen: 1 Sitzung alle 2 Monate über die restliche Studiendauer; dabei wurden der Nutzen von Entspannung und mögliche Probleme der Teilnehmer besprochen; jede Sitzung endete mit einer Entspannungsübung. | Kein Entspannungstraining; Patienten wurden über die positive Wirkung einer Blutdruckmessung informiert |
| <b>Aivazyan 1988</b> | Antihypertensive Behandlung: Beibehalten der bestehenden antihypertensiven Medikation  | autogenes Training (adaptiert nach Schultz und Luthe): 6-monatiger Kurs sowohl auf ambulanter als auch stationärer Basis; Patienten wurden aufgefordert, das eigene Training nach dem Kurs für 15–20 Min./Tag fortzusetzen.  | Kein autogenes Training   |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie                | Therapie in allen Behandlungsgruppen   | Interventionsgruppe  | Kontrollgruppe  |
|-----------------------|--|--|---|
| <b>Blanchard 1993</b> | Antihypertensive Medikation: Kombinationstherapie mit Metoprolol und einem Diuretikum; Auslassversuch von Metoprolol nach der 9 bis 12-wöchigen Interventionsphase | <p>Patienten wurden in 2 Gruppen mit unterschiedlichen Formen von Biofeedback randomisiert.</p> <p>Beide Interventionsgruppen:<br/>16 Einzelbehandlungen (2 pro Woche) über einen Zeitraum von 9 bis 12 Wochen; Dauer der Behandlungen (mit Ausnahme der ersten): ca. 50 Min.</p> <p>Patienten wurden angewiesen, zu Hause mind. 20 Min./Tag zu üben: Handerwärmung (IG1), Entspannungsübungen (IG2); und sie wurden aufgefordert, ein Protokoll über die Dauer der Übungen und über die Temperatur (IG1) bzw. den Grad der Entspannung (IG2) zu führen. Die Protokollierung wurde regelmäßig überprüft.</p> <p>Aufforderung zur Weiterführung der Heimübungen nach der Interventionsphase.</p> <p>IG1: thermales Biofeedback:<br/>Visuelles Feedback mittels Voltmeter und akustisches Feedback durch Änderung der Tonhöhe mit der Temperaturänderung. In den ersten 8 Sitzungen: Anleitung zur Handerwärmung, in den nächsten 4 Sitzungen: Handerwärmung, Abkühlung und Wiedererwärmung. In den letzten 4 Sitzungen: Anleitung zur Fußerwärmung<br/>Anwesenheit des Therapeuten in den ersten 2 Sitzungen, danach nur noch Sprechkontakt mit dem Therapeuten.</p> <p>IG2: Elektromyografie (EMG)-Biofeedback:<br/>Anleitung zur Verwendung des Biofeedbackgeräts</p> | Kein Biofeedback (den Patienten wurde mitgeteilt, dass sie zu einem späteren Zeitpunkt ein Biofeedbacktraining erhalten würden);<br>1x/Monat telefonische Kontaktaufnahme |

(Fortsetzung)



Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie       | Therapie in allen Behandlungsgruppen  | Interventionsgruppe  | Kontrollgruppe  |
|--------------|---|--|---|
| Chesney 1987 | <p>Antihypertensive Behandlung: blutdrucksenkende Medikation war nicht vorgesehen, es wurde jedoch bereits zu Studienbeginn erwartet, dass Medikamente im Studienverlauf verschrieben werden (medizinische Betreuung durch den Hausarzt);<br/>bei jeder BD-Messung: Dokumentation über selbstberichtete antihypertensive Medikation</p> | <p>Patienten wurden in 5 Gruppen mit unterschiedlichen Formen von Verhaltensinterventionen randomisiert.</p> <p>Alle Interventionsgruppen:<br/>13 (1 Einweisung und 12 Trainings) 50-minütige Sitzungen mit einem Instruktor am Arbeitsplatz im Zeitraum von 17 Wochen. Danach fünf 50-minütige Follow-up-Sitzungen in einem Zeitraum von 36 Wochen mit dem Ziel die erlernten Kenntnisse beizubehalten und die Compliance zu optimieren. Es wurde ein Protokoll über das Übungsprogramm für zu Hause geführt und bei jeder Sitzung mit dem Unterrichtenden besprochen.</p> <p>IG1: Entspannungstraining – Progressive Muskelrelaxation (PMR) nach Bernstein und Borkovec: Übungsserien zum An- und Entspannen von Muskelgruppen mit der Anweisung, mind. 8x im Laufe des Tages eine tiefe abdominale Atmung anzuwenden; alle Patienten erhielten eine Anleitung und ein Audioband für Heimtrainings und wurden zu Entspannungsübungen mind. 2x pro Tag an 5 Tagen pro Woche aufgefordert.</p> <p>IG2: Entspannungstraining – PMR + kognitive Umstrukturierung: Entspannungstraining wie in IG1 + Anleitung zu kognitiver Umstrukturierung basierend auf Methoden des Stressimpfungstrainings (nach Meichenbaum und Jaremko): Identifizierung von Anspannung und fehlangepasster negativer Kognitionen in bestimmten Situationen, Training im Erkennen von Anspannung und Stress erzeugenden Kognitionen, Erlernen von situationspezifischer Entspannung und Ersetzen von negativen Kognitionen durch (mehr) positive Kognitionen. Heimtrainings wie IG1 + Anweisung, die kognitiven Umstrukturierungsmethoden in alltäglichen Situationen anzuwenden.</p> | <p>Keine Verhaltensintervention;<br/>Patienten wurden über die positive Wirkung einer Blutdruckmessung informiert</p> |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie                        | Therapie in allen Behandlungsgruppen | Interventionsgruppe  | Kontrollgruppe |
|-------------------------------|--------------------------------------|--|----------------|
| Chesney 1987<br>(Fortsetzung) |                                      | <p>IG3: Entspannungstraining – PMR + Biofeedback:<br/>Entspannungstraining wie in IG1; zusätzlich Temperatur-Biofeedback und Trapezmuskel-Aktivitäts-Biofeedback bei jeder Sitzung, jedoch nur für je 1 Modalität (alternierend nach Sitzung). Gleiche Heimübungen wie in IG1.</p> <p>IG4: Entspannungstraining – PMR + kognitive Umstrukturierung + Biofeedback:<br/>Entspannungstraining + kognitive Umstrukturierung wie in IG2 + Biofeedback wie in IG3.</p> <p><i>IG5: Entspannungstraining – PMR + kognitive Umstrukturierung + Änderung des Gesundheitsverhaltens:<br/>Multifaktorielle nichtmedikamentöse antihypertensive Therapie (z. B. Gewichtsmanagement, Bewegungsübungen, Reduktion von Salz, Kaffee, Alkohol und Nikotinkonsum) unter Einschluss der Maßnahmen von IG2</i></p> |                |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie               | Therapie in allen Behandlungsgruppen   | Interventionsgruppe  | Kontrollgruppe   |
|----------------------|--|--|--|
| <b>Crowther 1983</b> | Antihypertensive Behandlung:<br>Beibehaltung der verschriebenen<br>Behandlung der Hypertonie | <p>Patienten wurden in 2 Gruppen mit unterschiedlichen Formen von Entspannungstrainings randomisiert.</p> <p>Beide Interventionsgruppen:<br/>Patienten wurden aufgefordert, ein individuell für sie entspannendes Bild zu beschreiben. Danach wurde ein 20-minütiges individuelles Audioband mit den Entspannungsbildern angefertigt.</p> <p>8 wöchentliche individuelle Sitzungen</p> <p>IG1: Stressmanagement-Training + Imaginationsübungen:<br/>Sitzungen zu je 60 Min; Sitzung 1–3: Erlernen und Üben der Imaginationen und Besprechen von aufgetretenen Schwierigkeiten. (+ eventuell Anpassung der Tonbänder); Aufforderung zum täglichen Üben der Imaginationen zu Hause mittels Anleitung (Wiederholen der Sitzungsübungen), jedoch ohne Audioband (ab der 3. Sitzung);<br/>ab der 4. Sitzung: 20 Min. Imaginationsübungen<br/>+ zusätzlich Stressmanagement-Training (Vorträge, Diskussionen, Identifizierung von Stressreaktionen, Darstellung von Mustern im Bewältigungsverhalten, Erlernen und Entwickeln von positiven Selbstaussagen)</p> <p>IG2: Imaginationsübungen:<br/>Sitzungen zu je 45 Min.; Erlernen und Üben der Technik, sowie tägliches Üben zu Hause wie in IG1.</p> | Kein Stressmanagement-Training;<br>kein Entspannungstraining<br>(Angebot für ein Entspannungstraining zu Studienende);<br>Aufforderung zur Einnahme der<br>Medikamente |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie                | Therapie in allen Behandlungsgruppen  | Interventionsgruppe   | Kontrollgruppe   |
|-----------------------|---|---|--|
| <b>Friedman 1977</b>  | Insgesamt 7 Trainingssitzungen:<br>1 Sitzung in der 1. Woche, danach 2 Sitzungen pro Woche (2 Tage Abstand) für mind. 3 Wochen<br>Antihypertensive medikamentöse Behandlung | <p><b>IG1: Biofeedback:</b><br/>Teilnehmer wurden angewiesen, die BD-Werte zu beobachten. Dabei sollten sie versuchen, die letzte Zahl des Werts (DBD) weiter und weiter zu senken.<br/>Nach Ende der 7 Sitzungen: Anweisung sich zu Hause 2x täglich je 3 Min. zu entspannen.</p> <p><b>IG2: Hypnose:</b><br/><i>Teilnehmer wurden zu Beginn jeder Sitzung auf ein einfaches Signal hin hypnotisiert. Die gemessenen BD-Werte waren nicht sichtbar. Nach Ende der 7 Sitzungen – Anleitung und Anweisung zur Autohypnose (2x täglich je 3 Min.)</i></p> <p><b>IG3: Hypnose + Biofeedback:</b><br/><i>Wie IG2, jedoch unter Hypnose. Nach Ende der 7 Sitzungen – Anleitung und Anweisung zur Autohypnose (2x täglich je 3 Min.)</i></p>                      | Keine Hypnose;<br>kein Biofeedback;<br>Blutdruckmessungen alleine:<br>Die gemessenen BD-Werte waren nicht sichtbar;<br>nach Ende der 7 Sitzungen – Anweisung, sich zu Hause 2x täglich je 3 Min. zu entspannen |
| <b>Goldstein 1982</b> | Antihypertensive Behandlung: Absetzen vorbestehender antihypertensiver Medikation, keine antihypertensive Medikation (ausgenommen IG3) während der Studie                   | <p>Beide Interventionsgruppen:<br/>2 1stündige Sitzungen/Woche über einen Zeitraum von 2 Monaten</p> <p><b>IG1: Biofeedback:</b><br/>Optische und akustische Darstellung der Blutdruckinformationen mit der Anweisung, den Blutdruck zu senken (20 einminütige Versuche je Sitzung); danach wurde den Patienten ein Puzzle eines berühmten Gemäldes gezeigt. Bei jedem erfolgreichen Versuch, den Blutdruck zu senken, wurde ein Teil mehr aufgedeckt.<br/>DBD-Biofeedback: 6 Patienten; SBD-Biofeedback: 3 Patienten</p> <p><b>IG2: (nichtstandardisiertes) Entspannungstraining:</b><br/>Muskelentspannung und passives Zählen der Atemzüge im Sitzen mit geschlossenen Augen. Keine weiteren Angaben.</p> <p><b>IG3: Antihypertensive Medikation</b></p> | Kein Biofeedback;<br>kein Entspannungstraining   |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie            | Therapie in allen Behandlungsgruppen  | Interventionsgruppe   | Kontrollgruppe   |
|-------------------|---|---|--|
| <b>Hatch 1985</b> | Antihypertensive Behandlung: Beibehalten der bestehenden antihypertensiven Medikation (wie vom Hausarzt verschrieben) | <p>Unterschiedliche Verhaltensinterventionen für alle Interventionsgruppen:<br/>                     12 Einheiten je 90 Min. über 6 bis 12 Wochen; Anweisung zu Übungen zu Hause (2x täglich je 15 Min.) und zum Führen eines Übungsprotokolls.</p> <p>IG1: Biofeedback:<br/>                     Direktes DBD-Biofeedback; 3 Blöcke Biofeedback-Ruhezyklen im Abstand von je 2 Min.; jeder Block besteht aus BD-Messung über 148 Herzschläge (davon 138 Herzschläge lang Biofeedback) und 1 Min. Ruhephase; Anweisung, den Blutdruck so tief wie möglich zu senken. Patienten erhielten ein elektronisches Sphygmomanometer inkl. Einschulung für die BD-Messung (alle 5 Min.) während der Übungen zu Hause.</p> <p>IG2: Entspannungstraining – PMR (nach Bernstein und Borkovec):<br/>                     Sitzung 1–6: An- und Entspannen der wichtigsten Muskelgruppen;<br/>                     Sitzung 7–12: Wahrnehmung von An- und Entspannung einzelner Muskelgruppen – Anweisung, sich so gut wie möglich zu entspannen.<br/>                     Die Anweisungen während der Sitzungen erfolgten über Audiobänder; Patienten erhielten einen Kassettenrekorder und die Audiobänder für Übungen zu Hause und wurden angewiesen, Gelegenheiten für die Anwendung auch im täglichen Leben aufzusuchen.</p> <p>IG3: Selbstentspannungstraining:<br/>                     Anleitung und Anweisung zur Entspannung wie in IG1 und IG2, jedoch keine Übungen in den Sitzungen, nur Entspannungsübungen zu Hause</p> | Keine Verhaltensintervention; kein Kontakt mit dem Studienpersonal während der 12 wöchigen Interventionsphase<br>(Angebot eines Biofeedback- oder Entspannungstrainings nach dem 12-monatigen Follow-up) |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie              | Therapie in allen Behandlungsgruppen  | Interventionsgruppe   | Kontrollgruppe  |
|---------------------|---|---|---|
| <b>Kuang 1987</b>   | Antihypertensive Behandlung:<br>keine Medikation zu Studienbeginn, Gabe von antihypertensive Medikation im Laufe der Studie im normalen Ausmaß  | Qigongtherapie (nach dem „Shanghai Institute of Hypertension“):<br>2x täglich Übungen (20–30 Min.) im Sitzen oder gelegentlich im Stehen über einen Zeitraum von 1 Jahr.<br><br>Therapie auf Basis der Prinzipien eines „stillen Geistes“, eines entspannten Körpers und gleichmäßigen Atmens   | Keine Qigongtherapie  |
| <b>Modesti 2010</b> | Antihypertensive Behandlung:<br>keine weiteren Angaben<br><br>Follow-up: nach 1 Woche bzw. 1,3 und 6 Monaten  | Atemtechniken (Buteyko) + Yogatechniken (Pranayama) + Musikhören:<br>eine 120-minütige Sitzung mit zertifiziertem Therapeuten (Anleitung von Atem- und Yogaübungen), täglich 30-minütige Übungen zu Hause;<br>die Atemfrequenz wird dabei durch Musikstücke mit geringem Tempo und langsamen Rhythmen (klassische Musik, keltisch inspirierte Musik und indische Raga-Musik) geleitet; Führen eines Tagebuchs<br><br>Follow-up mit Wiederholung der Sitzung mit dem Therapeuten   | Keine Atemübungen;<br>keine Yogaübungen;<br>KG1: Musikhören:<br>Täglich 30 Minuten zu Hause Musikhören (dieselbe Musik wie IG)<br>KG2: Lesen eines Buches:<br>täglich 30 Minuten zu Hause |
| <b>Patel 1981</b>   | Antihypertensive Behandlung:<br>keine antihypertensive Medikation<br>10 Min. individuelle Erklärung der koronaren Risikofaktoren<br>Erhalt von Schulungsunterlagen zur Änderung der fettreichen Ernährung und des Rauchverhaltens, zu Bluthochdruck und dessen Behandlung | Entspannungstraining (inkl. Biofeedback, Atem- und Meditationsübungen) + Stressmanagement-Training:<br>8 wöchentliche 60-minütige Gruppensitzungen zu 6–8 Personen; Anleitung mittels Audiokassette; Verstärkung durch Biofeedback mittels elektrodermalen Aktivität; zusätzliches Stressbewältigungsprogramm: Audiovisuelle Schulung zu den Themen Auswirkung von psychosozialen Reizen auf den Blutdruck und die koronare Herzerkrankung, Grundprinzip der Entspannung, Meditation, Integration von Entspannung ins tägliche Leben.<br><br>Die Teilnehmer bekamen Entspannungs- und Meditations-Audio-kassetten und wurden angewiesen, 2x täglich zu Hause zu üben. | Kein Entspannungstraining;<br>kein Biofeedback;<br>kein Stressmanagement-Training   |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie            | Therapie in allen Behandlungsgruppen   | Interventionsgruppe   | Kontrollgruppe                              |
|-------------------|--|---|---|
| <b>Patel 1988</b> | Antihypertensive Behandlung: Über die Studiendauer fix vorgegeben entsprechend den 4 Gruppen aus der übergeordneten MRC Studie: Einnahme von antihypertensiver Medikation bzw. von Placebo oder Absetzen der antihypertensiven Medikation bzw. von Placebo | (Nicht-standardisiertes) Entspannungstraining (inkl. Biofeedback, Atem- und Meditationsübungen):<br>8 wöchentliche 60-minütige Gruppensitzungen zu 10 Personen. Jeweils 30 Min. Vorträge und Diskussion zu Themen wie z. B. Atemübungen, Stress und seine Auswirkungen auf die Gesundheit, Meditation, positive Effekte von Entspannung<br>+ 30 Min. Entspannungstraining: Atemübungen, tiefe Muskelentspannung und Meditation (Anleitung mittels Audio-Kassette). Verstärkung durch Biofeedback mittels elektrodermaler Aktivität.<br><br>Die Teilnehmer bekamen Entspannungs- und Meditations-Audiokassetten und wurden angewiesen, 2x täglich zu Hause zu üben und die Entspannung allmählich ins tägliche Leben zu integrieren (auf Basis einer Liste mit persönlichen stressverursachenden Situationen). | Kein Entspannungstraining; kein Biofeedback |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie             | Therapie in allen Behandlungsgruppen  | Interventionsgruppe   | Kontrollgruppe  |
|--------------------|---|---|---|
| <b>Schein 2001</b> | <p>Antihypertensive Behandlung: Beibehaltung der bestehenden antihypertensiven Medikation, keine Veränderung über die Studiendauer</p> <p>Schulung zu den Geräten (BIM bzw. Walkman) durch einen Techniker (ca. 30–45 Min.); danach telefonische Erreichbarkeit bei technischen Problemen</p> <p>Tägliche Durchführung der Verhaltensinterventionen zu Hause (für 10 Min.) über 8 Wochen in einem ruhigen Raum, möglichst ohne Störeinflüsse (z. B. durch Telefon, Fernseher oder Gespräche anderer Personen) am Nachmittag oder am Abend; Führen eines Tagebuchs</p> | <p>Hören von Musik (mit Beeinflussung des Atemmusters mithilfe eines „Breathe with Interactive Music“ (BIM)-Geräts):</p> <p>Das „Breathe with Interactive Music“ (BIM)-Gerät analysiert das Atmungsmuster und den Atmungsrhythmus über einen Sensor und komponiert eine individuell zugeschnittene Musik, über welche die Atemfrequenz des Patienten beeinflusst werden soll.</p> | <p>Hören von Musik (ohne Beeinflussung des Atemmusters mithilfe eines Walkmans):</p> <p>Hören von beruhigender Musik (ähnlich wie Musik in IG) über einen Walkman</p> |

(Fortsetzung)



Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie                     | Therapie in allen Behandlungsgruppen   | Interventionsgruppe   | Kontrollgruppe  |
|----------------------------|--|---|---|
| <p><b>Shapiro 1997</b></p> | <p>Antihypertensive Behandlung: Beibehalten einer vorgegebenen antihypertensiven Medikation während der Behandlungsphase. Danach schrittweise Reduktion der Medikamente: Patienten mit Betablocker (Atenolol) und Diuretikum: Reduktion des Betablockers um 25 mg pro Schritt; Patienten mit Diuretikum-Monotherapie: komplettes Absetzen der Medikation (Reduktion wurde bis zum Erreichen der niedrigst möglichen Medikation fortgesetzt, bei der der DBD ≤ 90 mmHg oder bei vollständigem Absetzen &lt; 95 mmHg war.) In der 12-monatigen Follow-up-Phase war eine Anpassung der Medikation möglich, um den DBD ≤ 90 mmHg zu halten. Klinikbesuche (1x/Woche) über 12 Monate für BD-Messung und Besprechung der Medikation und der aktuellen Lebensumstände mit einem Krankenpfleger.</p> | <p>Kognitive Verhaltensintervention (Komponenten: PMR, Imaginationstherapie, autogenes Training, Assertivnesstraining, Biofeedback, Zeitmanagement, Atemübungen, Kognitive Verhaltenstherapie): 6 wöchentliche 90-minütige Gruppensitzungen zu 2–4 Patienten; Inhalt der Sitzungen waren verschiedene kognitive Methoden und Verhaltenstherapietechniken (z. B. Umgang mit Stress und emotionalen Reaktionen, Atemübungen, autogenes Training, Zeitmanagement), mit der PMR als Hauptkomponente. Die Teilnehmer wurden angewiesen, alle Arten auszuprobieren und jenes Training auszuwählen, das am besten zu ihrem Lebensstil passte. Die Teilnehmer bekamen Entspannungsaudiobänder und ein digitales Temperatur-Biofeedback-Gerät und wurden angewiesen, 1x täglich zu Hause zu üben. Aushändigung eines Handbuchs über das Grundkonzept und die Methoden von Stressmanagement inkl. verschiedener Übungen für zu Hause für den Interventionszeitraum. Follow-up: nach 1, 2, 3, 6, 9 und 12 Monaten. 6 „Auffrischungs“-Sitzungen von 30 Minuten.</p> | <p>Keine kognitive Verhaltenstherapie; Klinikbesuche im gleichen Ausmaß und Abstand wie in der IG (Interventionszeitraum und Follow-up)</p> |

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

| Studie  | Therapie in allen Behandlungsgruppen   | Interventionsgruppe  | Kontrollgruppe  |
|---|--|--|---|
| <b>Southam 1982</b>   | Antihypertensive Behandlung:<br>keine weiteren Angaben   | Entspannungstraining – PMR (nach Ferguson):<br>8 wöchentliche 30-minütige Einzelsitzungen; Erlernen von An- und Entspannen der wichtigsten Muskelgruppen, in weiterer Folge durch Scannen von Muskelgruppen; Vermeidung von unnötiger Anspannung durch gezielte Entspannung.<br>Anleitung und Üben von kurzen Entspannungsübungen im Arbeitsalltag.<br><br>Erhalt von 3 Audiokassetten und Empfehlung für tägliches Entspannungstraining.  | Kein Entspannungstraining   |
| <b>Taylor 1977</b>  | Antihypertensive Behandlung:<br>Beibehaltung der bestehenden antihypertensiven Medikation;<br>standardisierter Medikationsplan | IG1: Entspannungstraining (nach Marquis) + Imaginationenübungen:<br>Wöchentliche 30-minütige Sitzungen (solange bis die Selbsteinschätzung auf einer Entspannungsskala von 1–100 < 10, und nach Fremdeinschätzung durch den Therapeuten auf einer Skala von 1–5 keine Anspannung mehr vorhanden war); Anleitung zum An- und Entspannen der wichtigsten Muskelgruppen;<br>Teilnehmer bekamen einen Kassettenrekorder und eine Audiokassette und wurden angewiesen, mind. 1x pro Tag zu Hause Entspannungsübungen durchzuführen; Protokollierung (Anwendung, Übungszeit und Verhaltensänderungen zu Hause) mittels Tabellen zur Selbstbeobachtung<br><br>IG2: Unspezifische Behandlung:<br>5 wöchentliche 30-minütige Sitzungen mit einem Therapeuten (mit der Möglichkeit weitere Sitzungen abzuhalten, wenn nötig); Zusammenhang von Anspannung und Blutdruck wurde erklärt; Formblatt zur Selbstbeobachtung sollte ausgefüllt werden; Besprechen von Situationen der Anspannung im Leben und alternativen Wegen zum bewältigen, nicht aber von unterstützenden Methoden | Kein Entspannungstraining;<br>keine Imaginationenübungen;<br>keine unspezifische Behandlung |
| <p><i>Kursiv: nicht berichtsrelevante Interventionsgruppen.</i></p> <p>BD: Blutdruck; BIM: Breathe with Interactive Music; DBD: diastolischer Blutdruck; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; PMR: Progressive Muskelentspannung; SBD: systolischer Blutdruck</p> |  |  |   |

### **5.7.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die in den 16 eingeschlossenen Studien enthaltenen Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Lediglich für 2 Studien (Patel 1988, Schein 2001) wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Der Hauptgrund für ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene bestand in einer unzureichenden Darstellung des Vorgehens bei der Randomisierung und bei der Verdeckung der Gruppenzuteilung bei gleichzeitig offenem Studiendesign.

Tabelle 12: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

| Studie                | Adäquate Durchführung der Randomisierung / adäquate Zuteilungsverdeckung | Patientenfluss transparent <sup>a</sup> | Verblindung |                 | Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen <sup>b</sup> | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------------|--|---|-------------|-----------------|---|---------------------------------------|
|                       |  |   | Patienten   | Studienpersonal |   |                                       |
| <b>Agras 1987</b>     | unklar / unklar  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Aivazyan 1988</b>  | unklar / unklar  | nein                                    | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Blanchard 1993</b> | unklar / unklar  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Chesney 1987</b>   | ja / unklar  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Crowther 1983</b>  | unklar / unklar  | nein                                    | nein        | nein            | nein <sup>c</sup>   | hoch                                  |
| <b>Friedman 1977</b>  | unklar / unklar  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Goldstein 1982</b> | unklar / unklar  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Hatch 1985</b>     | unklar / unklar  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Kuang 1987</b>     | unklar / unklar  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Modesti 2010</b>   | unklar / unklar  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Patel 1981</b>     | unklar / unklar  | nein <sup>d</sup>                       | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Patel 1988</b>     | ja / ja  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | niedrig                               |
| <b>Schein 2001</b>    | ja / ja  | ja                                      | ja          | ja              | nein <sup>e</sup>   | niedrig                               |
| <b>Shapiro 1997</b>   | unklar <sup>f</sup> / unklar   | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Southam 1982</b>   | unklar / unklar  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |
| <b>Taylor 1977</b>    | unklar / unklar  | ja                                      | nein        | nein            | ja  | hoch                                  |

a: Angaben beziehen sich auf den Studienverlauf nach der Randomisierung

b: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung

c: Studiendesign mit Pilot- und Replications-Teil mit „minor methodological modifications“. Mögliche Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial unklar

d: Genaue Angaben zum Patientenfluss nur für die Gesamtgruppen (Normo- und Hypertensive); Angaben zur hypertensiven Subgruppe zu Studienbeginn nur getrennt für SBD und DBD; letzter Zeitpunkt mit berichteter Anzahl der ausgewerteten Patienten mit Hypertonie nach 8 Monaten

e: Die Studie wurde ursprünglich nur für 1 Studienzentrum geplant und erst nach Abschluss mit positivem Ergebnis auf 2 zusätzliche Zentren erweitert

f: Signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen zu Studienbeginn

## 5.8 Ergebnisse zu den Endpunkten

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

Tabelle 13 gibt einen Überblick darüber, zu welchen berichtsrelevanten Endpunkten Ergebnisse in den einzelnen eingeschlossenen RCTs angegeben wurden. Es wird deutlich, dass für die primären Endpunkte des Berichtes keine oder nur sehr wenig Evidenz vorliegt.

Tabelle 13: Berichtsrelevante Endpunkte in den einzelnen RCTs

| Studie         | Primäre Endpunkte |                            |                            |                            | Sekundäre Endpunkte                |                               |                                       |                                       |
|----------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                | Gesamtmortalität  | Kardiovaskuläre Mortalität | Kardiovaskuläre Morbidität | Terminale Nierensuffizienz | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Alle unerwünschten Ereignisse | Dauer / Ausmaß der Blutdruck-änderung | Änderung antihypertensiver Medikation |
| Agras 1987     | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | ●                                     |
| Aivazyan 1988  | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | -                                     |
| Blanchard 1993 | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | -                             | -                                     | ●                                     |
| Chesney 1987   | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | ● <sup>a</sup>                        |
| Crowther 1983  | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | ●                                     |
| Friedman 1977  | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | -                                     |
| Goldstein 1982 | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | -                                     |
| Hatch 1985     | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | ●                                     |
| Kuang 1987     | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | -                                     |
| Modesti 2010   | -                 | -                          | -                          | -                          | ●                                  | - <sup>b</sup>                | ●                                     | ●                                     |
| Patel 1981     | - <sup>c</sup>    | - <sup>c</sup>             | - <sup>c</sup>             | -                          | -                                  | - <sup>c</sup>                | ●                                     | -                                     |
| Patel 1988     | ●                 | ●                          | ●                          | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | -                                     |
| Schein 2001    | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | ●                             | ●                                     | -                                     |
| Shapiro 1997   | ○                 | ○                          | -                          | -                          | ●                                  | -                             | ●                                     | ●                                     |
| Southam 1982   | -                 | -                          | - <sup>b</sup>             | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | ●                                     |
| Taylor 1977    | -                 | -                          | -                          | -                          | -                                  | -                             | ●                                     | ●                                     |

●: Berichtet; ○: Indirekt ableitbar; -: Nicht berichtet  
a: Angaben für alle 5 unterschiedlichen Verhaltenstrainingsgruppen gemeinsam, 18 % (IG5) erhielten eine Kombinationstherapie mit weiteren nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Blutdruckbehandlung  
b: Nur einzelne Angaben aus den Gründen für den Studienabbruch ableitbar  
c: Angaben nur für die gesamte Studienpopulation (Normo- und Hypertensive) vorhanden

### **5.8.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Die Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt in den folgenden Abschnitten.

#### **5.8.1.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität**

Direkte Angaben zu diesem Endpunkt lagen nur für die Studie Patel 1988 vor (siehe Abschnitt 5.8.2). Es konnte dabei von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Auch lagen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde daher als niedrig beurteilt (Tabelle 14).

#### **5.8.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität**

Direkte Angaben zu diesen Endpunkten lagen nur für die Studie Patel 1988 vor (siehe Abschnitt 5.8.2). Es konnte dabei von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Auch lagen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde daher als niedrig beurteilt. Das Verzerrungspotenzial für Shapiro 1997 wurde für diesen Endpunkt als hoch bewertet, da bereits endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag (Tabelle 15).

#### **5.8.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität**

Auch zu diesem Endpunkt fanden sich direkte Angaben nur in Patel 1988 (siehe Abschnitt 5.8.2). Es konnte dabei von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Auch lagen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor. Zusammenfassend erfolgte daher für Patel 1988 die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die kardiovaskuläre Morbidität als niedrig. Auch für diesen Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial für Shapiro 1997 als hoch bewertet, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorlag (Tabelle 16).

#### **5.8.1.4 Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde für die Studien Modesti 2010 und Shapiro 1997, die als einzige darüber berichteten, als hoch eingeschätzt, da bereits auf Studienebene aufgrund fehlender Angaben zum Patientenfluss ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus fehlten in beiden Fällen detaillierte Ergebnisse, obwohl es sich in beiden Studien um einen prädefinierten sekundären Endpunkt handelte. Es fanden sich lediglich allgemeine Angaben zur statistischen Signifikanz der Gruppenunterschiede (Tabelle 17).

### **5.8.1.5 Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt alle unerwünschten Ereignisse**

Direkte Angaben zu den unerwünschten Ereignissen lagen nur in der Studie Schein 2001 vor. Dabei war nicht von einer ITT-Auswertung auszugehen. Daher erfolgt für Schein 2001 die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für alle unerwünschten Ereignisse als hoch (Tabelle 18).

### **5.8.1.6 Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung**

In keiner Studie wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt. Bei 11 Studien wurde eine Auswertung der Studienergebnisse gemäß dem „Per-Protokoll-Ansatz“ vorgenommen und keine ITT-Auswertung (d. h. Auswertung aller randomisierten Patienten in der eingangs zugeteilten Behandlungsgruppe) durchgeführt. In 1 Studie (Aivazyan 1988) blieb unklar, ob eine ITT-Auswertung vorgenommen wurde. Bei 3 Studien wurde von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen, da es entweder keine Studienabbrecher gab (Kuang 1987, Shapiro 1997) oder diese weniger als 5 % der Studienteilnehmer ausmachten (Modesti 2010). Bei diesen Studien lag allerdings bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor (Tabelle 19).

### **5.8.1.7 Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung der antihypertensiven Medikation**

Auch für diesen Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial für alle Studien als hoch bewertet, weil alle Studien bereits endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial haben (Tabelle 20).

Tabelle 14: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität

| 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 |
|---------------------|----------------------------------|--|----------------------------|---|---|--|
| <b>Patel 1988</b>   | nein                             | ja / ja  | ja                         | ja  | ja  | niedrig                                  |
| <b>Shapiro 1997</b> | - <sup>b</sup>                   | - <sup>c</sup>                                   | ja                         | ja  | nein <sup>b</sup>   | hoch <sup>d</sup>                        |

ITT: Intention-to-Treat  
a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung  
b: Nur indirekt daraus ableitbar. In einer Grafik zur antihypertensiven Medikation sind alle eingeschlossenen Patienten am Studienende ausgewertet und es liegen keine Hinweise auf Todesfälle in der Publikation vor  
c: Keine Studienabbrecher  
d: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch

Tabelle 15: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardiovaskuläre Mortalität

| 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 |
|---------------------|----------------------------------|--|----------------------------|---|---|--|
| <b>Patel 1988</b>   | nein                             | ja / ja  | ja                         | ja  | ja  | niedrig                                  |
| <b>Shapiro 1997</b> | - <sup>b</sup>                   | - <sup>c</sup>                                   | ja                         | ja  | nein <sup>b</sup>   | hoch <sup>d</sup>                        |

ITT: Intention-to-Treat  
a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung  
b: Nur indirekt daraus ableitbar. In einer Grafik zur antihypertensiven Medikation sind alle eingeschlossenen Patienten am Studienende ausgewertet und es liegen keine Hinweise auf Todesfälle in der Publikation vor  
c: Keine Studienabbrecher  
d: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch



Tabelle 16: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: kardiovaskuläre Morbidität

| 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 |
|-------------------|----------------------------------|--|----------------------------|---|---|--|
| <b>Patel 1988</b> | nein                             | ja / ja  | ja                         | ja  | ja  | niedrig                                  |

ITT: Intention-to-Treat  
a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Tabelle 17: 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 |
|---------------------|----------------------------------|--|----------------------------|---|---|--|
| <b>Modesti 2010</b> | nein                             | ja / ja  | ja                         | ja  | nein <sup>b</sup>   | hoch <sup>c</sup>                        |
| <b>Shapiro 1997</b> | nein                             | - <sup>d</sup>                                   | ja                         | ja  | nein <sup>b</sup>   | hoch <sup>c</sup>                        |

ITT: Intention-to-Treat  
a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung  
b: Unzureichende Darstellung der Ergebnisse eines prädefinierten Endpunktes  
c: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch  
d: Keine Studienabbrecher

Tabelle 18: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: alle unerwünschten Ereignisse

| 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 |
|--------------------|----------------------------------|--|----------------------------|---|---|--|
| <b>Schein 2001</b> | nein                             | ja / ja  | nein                       | ja  | ja  | hoch                                     |

ITT: Intention-to-Treat  
a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Tabelle 19: 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 |
|-----------------------|----------------------------------|--|----------------------------|---|---|--|
| <b>Agras 1987</b>     | ja                               | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Aivazyan 1988</b>  | unklar                           | nein / nein                                      | unklar                     | ja  | nein <sup>c</sup>   | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Chesney 1987</b>   | unklar                           | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Crowther 1983</b>  | nein                             | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Friedman 1977</b>  | unklar                           | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Goldstein 1982</b> | unklar                           | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Hatch 1985</b>     | nein                             | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Kuang 1987</b>     | unklar                           | - <sup>d</sup>                                   | ja                         | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Modesti 2010</b>   | unklar                           | ja / ja  | ja                         | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Patel 1981</b>     | nein                             | ja <sup>e</sup> / nein                           | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Patel 1988</b>     | nein                             | ja / ja  | nein                       | ja  | ja  | hoch                                     |

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung (Fortsetzung)

| 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 |
|---------------------|----------------------------------|--|----------------------------|---|---|--|
| <b>Schein 2001</b>  | ja                               | ja / ja  | nein                       | ja  | ja  | hoch                                     |
| <b>Shapiro 1997</b> | nein                             | - <sup>d</sup>                                   | ja                         | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Southam 1982</b> | ja                               | ja / ja <sup>f</sup>                             | nein                       | nein <sup>g</sup>                           | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Taylor 1977</b>  | ja                               | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |

DBD: diastolischer Blutdruck; ITT: Intention-to-Treat; SBD: systolischer Blutdruck  
a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung  
b: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch  
c: Keine Angaben zu statistischen Auswertungsmethoden  
d: Keine Studienabbrecher  
e: Angaben zur hypertensiven Subgruppe zu Studienbeginn nur getrennt für SBD und DBD; letzter Zeitpunkt mit berichteter Anzahl der ausgewerteten patienten mit Hypertonie nach 8 Monaten  
f: Abbruchgründe für 2 Patienten der Kontrollgruppe, die zu 4 Terminen nicht erschienen und daher von der Studie ausgeschlossen wurden, waren nicht bekannt  
g: Unterschiedliche Angaben zu den randomisierten Patienten (n = 42 bzw.n = 43) in 2 Publikationen zur Studie

Tabelle 20: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Änderung der antihypertensiven Medikation

| 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 |
|-----------------------|----------------------------------|--|----------------------------|---|---|--|
| <b>Agras 1987</b>     | ja                               | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Blanchard 1993</b> | nein                             | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Chesney 1987</b>   | nein                             | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Crowther 1983</b>  | nein                             | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Hatch 1985</b>     | nein                             | ja / nein  | ja                         | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Modesti 2010</b>   | unklar                           | ja / ja  | ja                         | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Shapiro 1997</b>   | unklar                           | - <sup>c</sup>                                   | ja                         | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Southam 1982</b>   | ja                               | ja / ja <sup>d</sup>                             | nein                       | nein <sup>e</sup>                           | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |
| <b>Taylor 1977</b>    | ja                               | ja / nein  | nein                       | ja  | ja  | hoch <sup>b</sup>                        |

ITT: Intention-to-Treat  
a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung  
b: Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bereits hoch  
c: Keine Studienabbrecher  
d: Abbruchgründe für 2 Patienten der Kontrollgruppe, die zu 4 Terminen nicht erschienen und daher von der Studie ausgeschlossen wurden, sind nicht bekannt  
e: Die Angaben zu den randomisierten Patienten (n = 42 bzw.n = 43) unterscheiden sich zwischen 2 Publikationen zur Studie

## **5.8.2 Ergebnisse zu den primären Endpunkten**

Es ergaben sich aus den vorliegenden Daten insgesamt weder Belege für noch Hinweise auf einen Effekt von Maßnahmen zur Stressbewältigung auf einen der primären Endpunkte.

### **5.8.2.1 Gesamtmortalität**

Direkte Angaben zur Gesamtmortalität der Studienteilnehmer fanden sich lediglich in 1 der 16 eingeschlossenen Studien. So wurde in Patel 1988 berichtet, dass 1 Patient der Interventionsgruppe während der 12-monatigen Studiendauer an einem Kolonkarzinom verstarb. In der Kontrollgruppe gab es keine Todesfälle. Aus einer weiteren Studie (Shapiro 1997) waren indirekt Ergebnisse zur Gesamtmortalität ableitbar, da darin angegeben wurde, dass alle eingeschlossenen Patienten die Studie beendeten und es somit auch keine Todesfälle gab.

### **5.8.2.2 Kardiovaskuläre Mortalität**

Wie zuvor in Abschnitt 5.8.2.1 beschrieben, verstarb in Patel 1988 1 Patient an einem Kolonkarzinom, d. h. es gab keinen Todesfall mit kardiovaskulärer Ursache. Da es in Shapiro 1997 keine Studienabbrucher gab (bzw. alle Patienten die Studie vollständig absolvierten), konnte indirekt geschlossen werden, dass in diesem RCT ebenfalls keine tödlichen kardiovaskulären Ereignisse auftraten.

### **5.8.2.3 Kardiovaskuläre Morbidität**

Angaben zur kardiovaskulären Morbidität der berichtsrelevanten Gruppe der Patienten mit essenzieller Hypertonie fanden sich nur in der Studie Patel 1988. Es wurden die vom Hausarzt erhobenen neu aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse berichtet, wobei in der Interventionsgruppe ein Insult und in der Kontrollgruppe ein Fall von Angina pectoris und ein Myokardinfarkt auftraten.

In einer weiteren Studie (Southam 1982) fanden sich zu diesem Endpunkt nur unvollständige Angaben. Dabei wurde im Rahmen der Studienabbruchgründe berichtet, dass ein Patient der Interventionsgruppe einen Herzinfarkt erlitt. Es blieb jedoch unklar, ob dessen Verlauf tödlich war. Angaben zu den Abbruchgründen in der Kontrollgruppe bzw. zu Ereignissen, die nicht zu einem Studienabbruch führten, gab es nicht.

### **5.8.2.4 Terminale Niereninsuffizienz**

Über die Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder einer Nierentransplantation wurde in keiner Publikation berichtet.

### **5.8.3 Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten**

#### **5.8.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war in 2 Studien als Endpunkt definiert (Shapiro 1997, Modesti 2010). In Shapiro 1997 wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten zu unterschiedlichen Studienzeitpunkten mit einer Vielzahl von psychologischen Tests erhoben, z. B. dem Buss-Durkee Hostility Inventory (BDHI, Feindseligkeitsskala), der Marlowe-Crowne-Skala zur Messung sozialer Erwünschtheit (MC), der Taylor-Manifest-Ängstlichkeitsskala, dem State-Trait-Angstinventar nach Spielberger (STAI) und dem Beck-Depressions-Inventar (BDI). Ferner wurden auch Parameter wie Arbeitsleistung, Schlafprobleme, körperliche Symptome, Medikamenten-Nebenwirkungen und sexuelle Funktion mittels standardisierter Tests erfasst. Am Studienende bestand bei keinem dieser Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen. Die zweite Studie (Modesti 2010) erfasste die Auswirkungen von Atem- und Yogaübungen auf unterschiedliche Aspekte der Lebensqualität. Folgende Fragebögen fanden dabei Verwendung: ein Fragebogen zur Erfassung eines Gesundheitsprofils (Medical Outcome Study Short Form [SF]-36-Item Health Survey) und die Subskalen der sogenannten psychologischen Variablen eines Fragebogens zur Erfassung der psychischen Gesundheit (Mental Health Inventory Questionnaire [MHI]). Auch hier zeigte sich nach 6 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und den beiden Kontrollgruppen.

In beiden Studien fehlten detaillierte Zahlenangaben bzw. transparente und nachvollziehbare Darstellungen der erfassten Parameter. Eine Bewertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität war daher nicht möglich.

#### **5.8.3.2 Alle unerwünschten Ereignisse**

Nur in Schein 2001 wurden direkte Angaben zu weiteren unerwünschten Ereignissen gemacht, nämlich, dass es in keiner der Studiengruppen zu unerwünschten Ereignissen kam. Unvollständige Angaben fanden sich in einer weiteren Studie (Modesti 2010) im Rahmen der berichteten Gründe für die Studienabbrüche (Auftreten von Neoplasien bei 2 Patienten der zweiten Kontrollgruppe).

In allen anderen Studien gab es keine Hinweise auf unerwünschte Ereignisse für die berichtsrelevante Studienpopulation.

#### **5.8.3.3 Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung**

14 der 16 RCTs waren auf eine Senkung des Blutdrucks ausgerichtet und erhoben daher die Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die übrigen 2 Studien (Blanchard 1993 und Shapiro 1997) untersuchten eine Reduktion der antihypertensiven Medikation (Reduktions- / Auslassungsversuch) als primären Endpunkt, wobei Blutdruckwerte in einem vorgegebenen Normbereich erreicht werden mussten. Für eine Bewertung des Effekts auf den

Blutdruck sind diese beiden Studien aufgrund ihres Untersuchungsansatzes folglich nicht geeignet.

In 7 Studien war eine Änderung der blutdrucksenkenden Medikation über die Studiendauer nicht vorgesehen, d. h. sie sollte ggf. konstant gehalten werden, wobei in 3 Studien (Chesney 1997, Goldstein 1982 und Patel 1981) die Patienten zu Studienbeginn keine antihypertensiven Medikamente erhielten und in 4 Studien (Crowther 1983, Patel 1988, Schein 2001 und Taylor 1977) die anfangs bestehende Medikation beibehalten werden sollte. Diese Studien erscheinen daher am ehesten geeignet, den isolierten Effekt der berichtsrelevanten Intervention abzuschätzen. In den übrigen 7 Studien war laut Studienprotokoll eine Änderung der antihypertensiven Medikation während der Studie erlaubt oder es fanden sich keine entsprechenden Angaben. Die in diesen Studien beobachteten Effekte auf die Endpunkte systolischer und diastolischer Blutdruck konnten daher nicht sicher ausschließlich den Maßnahmen zur Stressbewältigung zugeschrieben werden.

Tabelle 21: Übersicht über die Änderung des systolischen Blutdrucks

| Studie                                      | Systolischer Blutdruck [mm Hg] <sup>a</sup> |                           |          |                           |        |
|---|---|---------------------------|----------|---------------------------|--------|
|   | Studienbeginn                               | Blutdruckänderung         | p-Wert   | Studienende               | p-Wert |
| <b>Agras 1987</b>                           |   |                           |          |                           |        |
| <b>IG (PMR)</b>                             | 146,6 (14,6)                                | -9,2 (16,8) <sup>b</sup>  | n. s.    | 139,1 (20,0) <sup>b</sup> | k. A.  |
| <b>KG</b>                                   | 145,0 (13,8)                                | -8,4 (16,5) <sup>b</sup>  |          | 137,6 (15,6) <sup>b</sup> |        |
| <b>Aivazyan 1988<sup>c</sup></b>            |   |                           |          |                           |        |
| <b>IG (autogenes Training)</b>              | k. A.                                       | -5,8 (1,6)                | p < 0,01 | k. A.                     | k. A.  |
| <b>KG</b>                                   | k. A.                                       | +4,3 (1,3)                | p < 0,05 | k. A.                     | k. A.  |
| <b>IG (autogenes Training)<sub>MI</sub></b> | 153,5 (1,62) <sup>d</sup>                   | -5,7 (2,28) <sup>d</sup>  |          | 147,8 (1,14) <sup>d</sup> |        |
| <b>KG<sub>MI</sub></b>                      | 155,1 (1,56) <sup>d</sup>                   | + 1,6 (2,01) <sup>d</sup> |          | 156,7 (1,61) <sup>d</sup> |        |
| <b>IG (autogenes Training)<sub>MO</sub></b> | 185,0 (4,47) <sup>d</sup>                   | -6,2 (3,73) <sup>d</sup>  | n. s.    | 178,8 (3,72) <sup>d</sup> | k. A.  |
| <b>KG<sub>MO</sub></b>                      | 182,9 (4,96) <sup>d</sup>                   | +0,1 (3,17) <sup>d</sup>  |          | 183,0 (4,09) <sup>d</sup> |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Übersicht über die Änderung des systolischen Blutdrucks (Fortsetzung)

| Studie   | Systolischer Blutdruck [mm Hg] <sup>a</sup> |                   |           |                            |                    |
|--|---|-------------------|-----------|----------------------------|--------------------|
|  | Studienbeginn                               | Blutdruckänderung | p-Wert    | Studienende                | p-Wert             |
| <b>Chesney 1987</b>  |   |                   |           |                            |                    |
| <b>IG1</b> (PMR)   | 139,2 (k. A.)                               | -9,8 (k. A.)      |           | 129,4 (k. A.)              |                    |
| <b>IG2</b> (PMR + kognitive Umstrukturierung)                  | 136,8 (k. A.)                               | -12,2 (k. A.)     |           | 124,6 (k. A.)              |                    |
| <b>IG3</b> (PMR + Biofeedback)                                 | 137,6 (k. A.)                               | -5,5 (k. A.)      | k. A.     | 132,1 (k. A.)              | k. A.              |
| <b>IG4</b> (PMR + kognitive Umstrukturierung + Biofeedback)    | 138,9 (k. A.)                               | -8,5 (k. A.)      |           | 130,4 (k. A.)              |                    |
| <b>KG</b>  | 139,1 (k. A.)                               | -11,5 (k. A.)     |           | 127,6 (k. A.)              |                    |
| <b>Crowther 1983</b>   |   |                   |           |                            |                    |
| <b>IG1<sup>e</sup></b> (Stressmanagement, Imaginationsübungen) | 155,1 (k. A.)                               | k. A.             |           | 137,6 (k. A.)              |                    |
| <b>IG2<sup>e</sup></b> (Imaginationsübungen)                   | 155,5 (k. A.)                               | k. A.             | k. A.     | 139,9 (k. A.)              | k. A. <sup>f</sup> |
| <b>KG<sup>e</sup></b>  | 151,2 (k. A.)                               | k. A.             |           | 150,7 (k. A.)              |                    |
| <b>Friedman 1977</b>   |   |                   |           |                            |                    |
| <b>IG1<sup>e</sup></b> (Biofeedback)                           | 147,3 (k. A.)                               | k. A.             | k. A.     | 139,8 (k. A.) <sup>g</sup> | n. s.              |
| <b>KG<sup>e</sup></b>  | 140,8 (k. A.)                               |                   |           | 136,3 (k. A.) <sup>g</sup> |                    |
| <b>Goldstein 1982</b>  |   |                   |           |                            |                    |
| <b>IG1</b> (Biofeedback)                                       | 149,1 (k. A.)                               | k. A.             |           | 151 (k. A.) <sup>h</sup>   |                    |
| <b>IG2</b> (Entspannung)                                       | 149,8 (k. A.)                               | k. A.             | k. A.     | 152 (k. A.) <sup>h</sup>   | k. A.              |
| <b>KG</b>  | 141,2 (k. A.)                               | k. A.             |           | 142(k. A.) <sup>h</sup>    |                    |
| <b>Hatch 1985</b>  |   |                   |           |                            |                    |
| <b>IG1</b> (Biofeedback)                                       | 134,5 (12,7)                                | k. A.             |           | 134,6 (9,2) <sup>j</sup>   |                    |
| <b>IG2</b> (PMR)   | 147,6 <sup>i</sup> (10,6)                   | k. A.             | k. A.     | 129,3 (14,4) <sup>j</sup>  | k. A.              |
| <b>IG3</b> (Entspannung)                                       | 136,0 (10,8)                                | k. A.             |           | 133,7 (8,5) <sup>j</sup>   |                    |
| <b>KG</b>  | 136,0 (13,0)                                | k. A.             |           | 125,2 (13,2) <sup>j</sup>  |                    |
| <b>Kuang 1987</b>  |   |                   |           |                            |                    |
| <b>IG</b> (Qigong)   | 178,5 (14,6)                                | -42,1 (6,0)       | p < 0,001 | 136,4 (11,5)               | k. A.              |
| <b>KG</b>  | 179,7 (11,6)                                | -29,9 (8,6)       |           | 149,8 (14,4)               |                    |

(Fortsetzung)



Tabelle 21: Übersicht über die Änderung des systolischen Blutdrucks (Fortsetzung)

| Studie   | Systolischer Blutdruck [mm Hg] <sup>a</sup> |                                     |            |                          |           |
|--|---|-------------------------------------|------------|--------------------------|-----------|
|  | Studienbeginn                               | Blutdruckänderung                   | p-Wert     | Studienende              | p-Wert    |
| <b>Modesti 2010</b>  |   |                                     |            |                          |           |
| <b>IG</b> (Yoga, Atemübungen, Musik)   | 131 [126 bis 136] <sup>k</sup>              | -7,4 [-7,9- -2,6] <sup>k</sup>      | p = 0,026  | k. A.                    | k. A.     |
| <b>KG1</b> (Musik)   | 131 [125 bis 135] <sup>k</sup>              | -1,3 [-3,6 bis +2,1] <sup>k,e</sup> |            |                          |           |
| <b>KG2</b> (Lesen)   | 130 [125 bis 134] <sup>k</sup>              | -1,3 [-3,2 bis +1,8] <sup>k</sup>   |            |                          |           |
| <b>Patel 1981</b>  |   |                                     |            |                          |           |
| <b>IG</b> (Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen, Stressmanagement)               | 163,6 (20,0)                                | k. A.                               | k. A.      | 150,0 <sup>l</sup>       | p = 0,036 |
| <b>KG</b>  | 160,3 (12,9)                                | k. A.                               |            | 158,0 <sup>l</sup>       |           |
| <b>Patel 1988</b>  |   |                                     |            |                          |           |
| <b>IG<sup>e</sup></b> (Entspannung, Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen)        | 144,9 (14,7)                                | -4,9 (k. A.)                        | p = 0,0001 | k. A.                    | k. A.     |
| <b>KG<sup>e</sup></b>  | 135,7 (16,4)                                | +7,1 (k. A.)                        |            | k. A.                    |           |
| <b>Schein 2001</b>   |   |                                     |            |                          |           |
| <b>IG</b> (Musikgesteuertes Atemtraining)  | 156,6 (14,0)                                | -9,7 (11,4) <sup>e</sup>            | p = 0,04   | k. A.                    | k. A.     |
| <b>KG</b>  | 154,7 (8,5)                                 | -4,1 (17,5) <sup>e</sup>            |            | k. A.                    |           |
| <b>Southam 1982</b>  |   |                                     |            |                          |           |
| <b>IG<sup>e</sup></b> (PMR)  | 144,0 (16,3)                                | k. A.                               | k. A.      | 131,9 (16,1)             | n. s.     |
| <b>KG<sup>e</sup></b>  | 141,2 (16,1)                                | k. A.                               |            | 134,8 (22,2)             |           |
| <b>Taylor 1977</b>   |   |                                     |            |                          |           |
| <b>IG<sup>e</sup></b> (Imagination, Entspannung)                                   | 149,8 [122 bis 158] <sup>l</sup>            | -12,0 (k. A.)                       | n. s.      | 137,8 (k. A.)            | k. A.     |
| <b>IG2<sup>e</sup></b> (Entspannung)   | 141,0 [124 bis 156] <sup>l</sup>            | -4,0 (k. A.)                        |            | 137,0 (k. A.)            |           |
| <b>KG<sup>e</sup></b>  | 145,9 [124 bis 155] <sup>l</sup>            | -6,8 (k. A.)                        |            | 138,0 (k. A.)            |           |
| Nicht relevant für die Bewertung des Blutdrucks (Reduktions- / Auslassungsversuch) |   |                                     |            |                          |           |
| <b>Shapiro 1997</b>  |   |                                     |            |                          |           |
| <b>IG</b> (PMR, Atemübungen, Zeitmanagement, emotionale Kontrolle)                 | 145,8 (11,2)                                | k. A.                               | k. A.      | 129 (k. A.) <sup>m</sup> | n. s.     |
| <b>KG</b>  | 149,5 (12,1)                                | k. A.                               |            | 137 (k. A.) <sup>m</sup> |           |

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Übersicht über die Änderung des systolischen Blutdrucks (Fortsetzung)

|   |
|---|
| HT: Hypertonie; IG: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; MI: milde Hypertonie; MO: moderate Hypertonie; n. s.: nicht signifikant  |
| a: Mittelwert (Standardabweichung)  |
| b: Ausgewertete Patienten: IG: n = 47; KG: n = 49   |
| c: Keine Definition der Hypertoniegrade   |
| d: Mittelwert (Standardfehler)  |
| e: Angaben zu ausgewerteten Patienten   |
| f: Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,01$ ) liegen für IG1 und IG2 vs. KG nach 3 Monaten vor. Zwischen den Ergebnissen für I: G1 und IG2 vs. KG nach 3 und 6 Monaten (Studienende) liegen jedoch keine signifikanten Unterschiede vor |
| g: Geschätzt aus Fig. 1 bzw. Fig. 2 Friedman 1978 [38]  |
| h: Geschätzt aus Fig. 1 bzw. Fig. 2 Goldstein 1982 [39]   |
| i: Unterschiedliche Angaben in der Publikation: weiterer Wert SBD = 146,7 (k. A.)   |
| j: Ausgewertete Patienten: IG1: n = 5; IG2: n = 7; IG3: n = 3; KG: n = 5  |
| k: Mittelwert [95 %-Konfidenzintervall]   |
| l: Mittelwert [Range]   |
| m: Geschätzt aus Fig. 2 Shapiro 1997 [40]   |

Tabelle 22: Übersicht über die Änderung des diastolischen Blutdrucks

| Studie                                     | Diastolischer Blutdruck [mm Hg] <sup>a</sup> |                           |        |                           |        |
|--|--|---------------------------|--------|---------------------------|--------|
|  | Studienbeginn                                | Blutdruckänderung         | p-Wert | Studienende               | p-Wert |
| <b>Agras 1987</b>                          |  |                           |        |                           |        |
| <b>IG (PMR)</b>                            | 97,1 (5,2)                                   | -10,1 (12,3) <sup>b</sup> | n. s.  | 87,1 (11,1) <sup>b</sup>  | k. A.  |
| <b>KG</b>                                  | 98,8 (7,0)                                   | -9,8 (11,6) <sup>b</sup>  |        | 88,9 (9,4) <sup>b</sup>   |        |
| <b>Aivazyan 1988<sup>c</sup></b>           |  |                           |        |                           |        |
| <b>IG (autogenes Training)</b>             | k. A.  | -3,2 (1,0)                | p<0,01 | k. A.                     | k. A.  |
| <b>KG</b>                                  | k. A.  | +2,0(1,2)                 |        | k. A.                     |        |
| <b>IG(autogenes Training)<sub>MI</sub></b> | 96,8 (0,91) <sup>d</sup>                     | -4,2 (1,58) <sup>d</sup>  | p<0,01 | 92,6 (0,96) <sup>d</sup>  | k. A.  |
| <b>KG<sub>MI</sub></b>                     | 97,0 (1,12) <sup>d</sup>                     | +1,6 (1,27) <sup>d</sup>  |        | 99,4 (1,37) <sup>d</sup>  |        |
| <b>IG(autogenes Training)<sub>MO</sub></b> | 105,9 (2,98) <sup>d</sup>                    | -2,7 (2,61) <sup>d</sup>  | n. s.  | 103,2 (2,98) <sup>d</sup> | k. A.  |
| <b>KG<sub>MO</sub></b>                     | 106,2 (1,77) <sup>d</sup>                    | +2,0 (2,24) <sup>d</sup>  |        | 108,2 (2,61) <sup>d</sup> |        |

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Übersicht über die Änderung des diastolischen Blutdrucks (Fortsetzung)

| Studie   | diastolischer Blutdruck [mm Hg] <sup>a</sup> |                   |          |                           |                   |
|--|--|-------------------|----------|---------------------------|-------------------|
|  | Studienbeginn                                | Blutdruckänderung | p-Wert   | Studienende               | p-Wert            |
| <b>Chesney 1987</b>  |  |                   |          |                           |                   |
| <b>IG1</b> (PMR)   | 95,3 (k. A.)                                 | -6,9 (k. A.)      |          | 88,4 (k. A.)              |                   |
| <b>IG2</b> (PMR + kognitive Umstrukturierung)                  | 95,6 (k. A.)                                 | -6,9 (k. A.)      |          | 88,7 (k. A.)              |                   |
| <b>IG3</b> (PMR + Biofeedback)                                 | 94,4 (k. A.)                                 | -4,2 (k. A.)      | k. A.    | 90,2 (k. A.)              | k. A.             |
| <b>IG4</b> (PMR + kognitive Umstrukturierung + Biofeedback)    | 94,2 (k. A.)                                 | -1,7 (k. A.)      |          | 92,5 (k. A.)              |                   |
| <b>KG</b>  | 94,3 (k. A.)                                 | -6,1 (k. A.)      |          | 88,2 (k. A.)              |                   |
| <b>Crowther 1983</b>   |  |                   |          |                           |                   |
| <b>IG1<sup>e</sup></b> (Stressmanagement, Imagination-übungen) | 97,8 (k. A.)                                 | k. A.             | k. A.    | 89,6 (k. A.)              | k. A <sup>f</sup> |
| <b>IG2<sup>e</sup></b> (Imaginations-übungen)                  | 98,6 (k. A.)                                 | k. A.             |          | 84,5 (k. A.)              |                   |
| <b>KG<sup>e</sup></b>  | 97,3 (k. A.)                                 | k. A.             |          | 94,7 (k. A.)              |                   |
| <b>Friedman 1977</b>   |  |                   |          |                           |                   |
| <b>IG1<sup>e</sup></b> (Biofeedback)                           | 95,9 (k. A.)                                 | k. A.             | k. A.    | 87,6 (k. A.) <sup>g</sup> | n. s.             |
| <b>KG<sup>e</sup></b>  | 95,1 (k. A.)                                 | k. A.             |          | 91,5 (k. A.) <sup>g</sup> |                   |
| <b>Goldstein 1982</b>  |  |                   |          |                           |                   |
| <b>IG1</b> (Biofeedback)                                       | 97,3 (k. A.)                                 | k. A.             |          | 94 (k. A.) <sup>h</sup>   |                   |
| <b>IG2</b> (Entspannung)                                       | 97,1 (k. A.)                                 | k. A.             | k. A.    | 100 (k. A.) <sup>h</sup>  | k. A.             |
| <b>KG</b>  | 96,2 (k. A.)                                 | k. A.             |          | 98(k. A.) <sup>h</sup>    |                   |
| <b>Hatch 1985</b>  |  |                   |          |                           |                   |
| <b>IG1</b> (Biofeedback)                                       | 86,7 (8,1)                                   | k. A.             |          | 85,0 (6,7) <sup>i</sup>   |                   |
| <b>IG2</b> (PMR)   | 89,4 (7,6)                                   | k. A.             | k. A.    | 79,0 (6,0) <sup>i</sup>   | k. A.             |
| <b>IG3</b> (Entspannung)                                       | 87,2 (9,7)                                   | k. A.             |          | 80,0 (9,5) <sup>i</sup>   |                   |
| <b>KG</b>  | 87,7 (4,8)                                   | k. A.             |          | 82,2 (8,1) <sup>i</sup>   |                   |
| <b>Kuang 1987</b>  |  |                   |          |                           |                   |
| <b>IG</b> (Qigong)   | 109,3 (6,2)                                  | -25,2 (4,2)       | p < 0,01 | 84,1 (4,8)                | k. A.             |
| <b>KG</b>  | 108,2 (6,7)                                  | -14,9 (5,7)       |          | 93,4 (5,5)                |                   |

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Übersicht über die Änderung des diastolischen Blutdrucks (Fortsetzung)

| Studie   | Diastolischer Blutdruck [mm Hg] <sup>a</sup> |                                     |           |                         |           |
|--|--|-------------------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
|  | Studienbeginn                                | Blutdruckänderung                   | p-Wert    | Studienende             | p-Wert    |
| <b>Modesti 2010</b>  |  |                                     |           |                         |           |
| <b>IG</b> (Yoga, Atemübungen, Musik)   | 79 [74 bis 83] <sup>j</sup>                  | -3,9 [-4,8 bis -0,6] <sup>j</sup>   | n. s.     | k. A.                   | k. A.     |
| <b>KG1</b> (Musik)   | 79 [75 bis 82] <sup>j</sup>                  | -1,4 [-3,4 bis +1,0] <sup>j,e</sup> |           | k. A.                   |           |
| <b>KG2</b> (Lesen)   | 77 [73 bis 81] <sup>j</sup>                  | -0,8 [-2,8 bis +1,3] <sup>j</sup>   |           | k. A.                   |           |
| <b>Patel 1981</b>  |  |                                     |           |                         |           |
| <b>IG</b> (Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen, Stressmanagement)               | 100,1 (7,9)                                  | k. A.                               | k. A.     | 92,0 <sup>k</sup>       | p = 0,005 |
| <b>KG</b>  | 98,7 (7,1)                                   | k. A.                               |           | 100,0 <sup>k</sup>      |           |
| <b>Patel 1988</b>  |  |                                     |           |                         |           |
| <b>IG<sup>e</sup></b> (Entspannung, Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen)        | 88,6 (7,5)                                   | -1,5 (k. A.)                        | p = 0,015 | k. A.                   | k. A.     |
| <b>KG<sup>e</sup></b>  | 85,1 (9,7)                                   | +2,6 (k. A.)                        |           | k. A.                   |           |
| <b>Schein 2001</b>   |  |                                     |           |                         |           |
| <b>IG</b> (Musikgesteuertes Atemtraining)  | 96,7 (8,9)                                   | -9,0 (7,3) <sup>e</sup>             | p = 0,001 | k. A.                   | k. A.     |
| <b>KG</b>  | 93,4 (7,1)                                   | -1,2 (9,2) <sup>e</sup>             |           | k. A.                   |           |
| <b>Southam 1982</b>  |  |                                     |           |                         |           |
| <b>IG<sup>e</sup></b> (PMR)  | 96,8 (9,2)                                   | k. A.                               | k. A.     | 83,0 (10,7)             | p < 0,05  |
| <b>KG<sup>e</sup></b>  | 94,1 (9,9)                                   |                                     |           | 86,8 (9,6)              |           |
| <b>Taylor 1977</b>   |  |                                     |           |                         |           |
| <b>IG1<sup>e</sup></b> (Imagination, Entspannung)                                  | 96,2 [82 bis 110] <sup>l</sup>               | -6,2 (k. A.)                        | n. s.     | 90,0 (k. A.)            | k. A.     |
| <b>IG2<sup>e</sup></b> (Entspannung)   | 92,0 [70 bis 110] <sup>l</sup>               | -3,5 (k. A.)                        |           | 88,5 (k. A.)            |           |
| <b>KG<sup>e</sup></b>  | 96,3 [70 bis 110] <sup>l</sup>               | -1,5 (k. A.)                        |           | 94,5 (k. A.)            |           |
| Nicht relevant für die Bewertung des Blutdrucks (Reduktions- / Auslassungsversuch) |  |                                     |           |                         |           |
| <b>Shapiro 1997</b>  |  |                                     |           |                         |           |
| <b>IG</b> (PMR, Atemübungen, Zeitmanagement, emotionale Kontrolle)                 | 98,0 (2,6)                                   | k. A.                               | k. A.     | 88 (k. A.) <sup>m</sup> | n. s.     |
| <b>KG</b>  | 97,0 (2,7)                                   | k. A.                               |           | 86 (k. A.) <sup>m</sup> |           |

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Übersicht über die Änderung des diastolischen Blutdrucks (Fortsetzung)

|  |
|--|
| <p>HT: Hypertonie; IG: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; MI: milde Hypertonie; MO: moderate Hypertonie; n. s.: nicht signifikant</p> <p>a: Mittelwert (Standardabweichung)</p> <p>b: Ausgewertete Patienten: IG: n = 47; KG: n = 49</p> <p>c: Keine Definition der Hypertoniegrade</p> <p>d: Mittelwert (Standardfehler)</p> <p>e: Angaben zu ausgewerteten Patienten</p> <p>f: Signifikante Ergebnisse (<math>p &lt; 0,01</math>) liegen für IG1 und IG2 vs. KG nach 3 Monaten vor. Zwischen den Ergebnissen für IG1 und IG2 vs. KG nach 3 und 6 Monaten (Studienende) liegen jedoch keine signifikanten Unterschiede vor</p> <p>g: Geschätzt aus Fig. 1 bzw. Fig. 2 Friedman 1978 [38]</p> <p>h: Geschätzt aus Fig. 1 bzw. Fig. 2 Goldstein 1982 [39]</p> <p>i: Ausgewertete Patienten: IG1: n = 5; IG2: n = 7; IG3: n = 3; KG: n = 5</p> <p>j: Mittelwert [95 % Konfidenzintervall]</p> <p>k: Geschätzt aus Fig. 1 Patel 1985 [41]</p> <p>l: Mittelwert [Range]</p> <p>m: Geschätzt aus Fig. 2 Shapiro 1997 [40]</p> |
|--|

Für die Endpunkte systolischer und diastolischer Blutdruck wurden Meta-Analysen durchgeführt. Das Vorgehen war folgendermaßen: Bei Vorliegen mehrerer berichtsrelevanter Interventions- bzw. Kontrollgruppen innerhalb einer Studie wurden diese zusammengefasst. Bei Analyse des Effektmodifikators „Art der Intervention“ wurden jeweils die Interventionsgruppen innerhalb einer Kategorie des Effektmodifikators gepoolt. Um sicherzustellen, dass im Rahmen der meta-analytischen Auswertungen Patienten in einer Analyse nicht mehrfach berücksichtigt werden, wurde in den Meta-Analysen die Anzahl der Patienten in der Kontrollgruppe entsprechend der Anzahl der untersuchten Interventionen pro Studie aufgeteilt. Als primäre Operationalisierung der Blutdruck-Endpunkte wurde die Veränderung vom Baseline-Wert herangezogen. Wenn diese nicht angegeben war, dann wurde der Wert zu Studienende verwendet. Fehlende Streuungsmaße bei Studien wurden ersetzt durch den Median der Streuungsmaße der Studien mit vorhandenen Angaben. In den primären Meta-Analysen wurden die in den Studien angegebenen Daten basierend auf den tatsächlich ausgewerteten Patienten (OC [observed cases]-Analyse) verwendet. Zur Abschätzung des Unterschieds zwischen einer OC-Auswertung und einer Auswertung im Sinne einer ITT-Analyse (d. h. Berücksichtigung aller randomisierten Patienten) wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wurden fehlende Werte innerhalb der Studien jeweils durch den Mittelwert der Kontrollgruppe ersetzt. Modifizierte Schätzungen für den Mittelwert und die Varianz wurden mithilfe von Maximum-Likelihood-Verfahren im Rahmen eines allgemeinen linearen Modells berechnet [42]. Die in den Meta-Analysen verwendeten Patientenzahlen wurden – sofern nicht direkt den Publikationen entnehmbar – aus vorhandenen Angaben (z. B. prozentualen Anteilen) abgeleitet.

Für die Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren wurden Meta-Regressions-Modelle mit zufälligen Effekten (Schätzverfahren: restricted maximum likelihood, REML) eingesetzt [43]. Beim Vorliegen eines signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,2$ ) werden die Subgruppen-ergebnisse getrennt in Anhang H dargestellt.

### **Systolischer Blutdruck**

In nahezu allen Interventions- und Kontrollgruppen kam es zu einer Reduktion des systolischen Blutdrucks über die Studiendauer. Nur in insgesamt 3 Interventionsgruppen (IG1 [Biofeedback]) in Hatch 1985 und IG1([Biofeedback] bzw. IG2 [Entspannung] in Goldstein 1982) und 3 Kontrollgruppen (Aivazyan 1988, Goldstein 1982 und Patel 1988) stieg der Wert bis zum Studienende an.

Einige Studien untersuchten mehrere Interventionen, die unterschiedlichen Therapieformen der Stressbewältigung zuzuordnen waren. Dadurch ergaben sich in 14 Studien insgesamt 23 berichtsrelevante Gruppenvergleiche, die nachfolgend zunächst beschrieben werden.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Senkung des systolischen Blutdrucks in 15 der insgesamt 23 Vergleiche jeweils unter der Intervention stärker, während sich in 8 Vergleichen der systolische Blutdruck zugunsten der Kontrollgruppen änderte. Der Unterschied in der mittleren systolischen Blutdruckänderung lag dabei zwischen  $-17,0$  mmHg und  $+10,9$  mmHg (mit Angaben aus Tabelle 21 berechnet) und war laut den Autoren der Studien in 6 Fällen (autogenes Training – Aivazyan 1988, Qigong – Kuang 1987, Yoga, Atemübungen – Modesti 2010, Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen, Stressmanagement) Patel 1981, (Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen, Entspannung – Patel 1988 und musikgesteuertes Atemtraining – Schein 2001) statistisch signifikant zugunsten der Interventionsgruppe, in keinem Fall wurde eine signifikante Verschlechterung des Blutdruckes durch die Intervention berichtet.

Ein ähnliches Bild ergab sich in jenen 7 Studien (13 Vergleiche stressreduzierende Intervention vs. Kontrolle), bei denen die antihypertensive Medikation konstant gehalten wurde, d. h. es waren keine Änderungen in der antihypertensiven Medikation über die Studiendauer vorgesehen. Solche Studien erscheinen am besten für die Abschätzung des isolierten Effekts der stressreduzierenden Maßnahmen geeignet. Bei konstanter Medikation kam es in 7 Vergleichen zu einer Änderung des systolischen Blutdrucks zugunsten der Interventionsgruppen, diese waren in 3 Fällen statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu war es übrigen 6 Vergleichen umgekehrt und in keinem Fall statistisch signifikant. Der Unterschied in der mittleren systolischen Blutdruckänderung lag dabei zwischen  $-17,0$  mmHg und  $+6,0$  mmHg (mit Angaben aus Tabelle 21 berechnet). Entsprechend wurde ein Einfluss auf die Ergebnisse zum systolischen Blutdruck durch den Umgang mit antihypertensiver Medikation in den Studien auch in den entsprechenden Interaktionstests nicht aufgedeckt (siehe unten).

Es wurde versucht, diese heterogenen Ergebnisse der verschiedenen Therapievergleiche mit der Art der Intervention zu erklären, wie weiter unten dargestellt, dies gelang jedoch nicht. Daher wurde keine entsprechende Gruppierung nach den Formen der Stressintervention in der deskriptiven Darstellung der Blutdruckergebnisse vorgenommen. Die Ergebnisse sind nachfolgend dargestellt. Mehrere Vergleiche innerhalb einer Studie wurden, wie eingangs dargestellt, zusammengelegt.

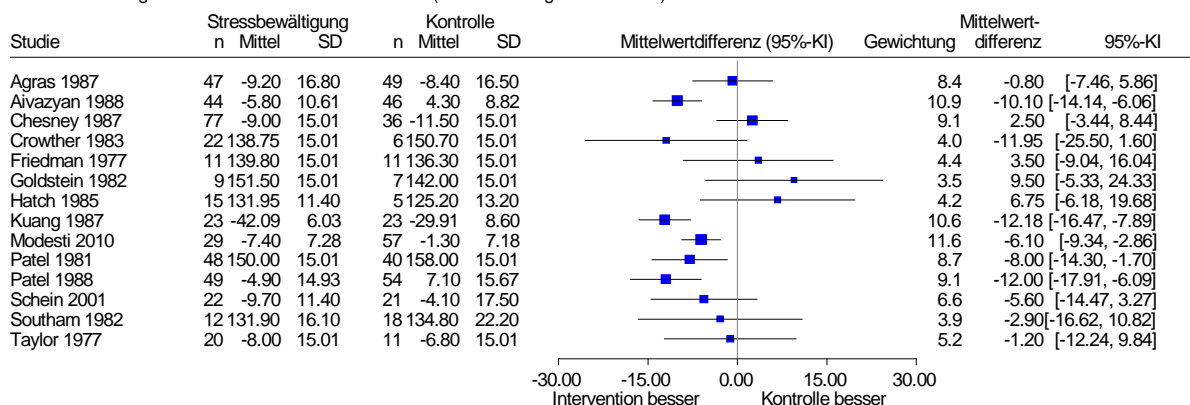
Die metaanalytischen Berechnungen ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe in 5 Studien (Aivazyan 1988, Kuang 1987, Modesti 2010, Patel 1981, Patel 1988) mit einem Gewicht von insgesamt 51 %. Alle weiteren Studien – darunter auch Schein 2001, welche laut Publikation einen statistisch signifikanten Effekt ergab – zeigten keinen signifikanten Behandlungsunterschied bei unterschiedlicher numerischer Tendenz. Das Gewicht jener Studien mit einem Effektschätzer zugunsten der Interventionsgruppe lag bei 78,8 %, jenes der Studien mit einem Effektschätzer zugunsten der Kontrollgruppe bei 21,2 %.

Abbildung 4 zeigt die zusammenfassende Meta-Analyse für den systolischen Blutdruck. Aufgrund der hohen Heterogenität ( $I^2 = 65,6 \%$ ,  $p < 0,001$ ) wurde kein gepoolter Schätzer angegeben (hinsichtlich der meta-analytischen Vorgehensweise bleibt zu erwähnen, dass eine Sensitivitätsanalyse zum Vergleich eines OC-Ansatzes mit einem ITT-Ansatz (siehe Beschreibung weiter oben) zu vergleichbaren Ergebnissen führte ( $I^2 = 76,2 \%$ ,  $p < 0,001$ ) (siehe Anhang G).

Stressbewältigung vs. Kontrolle

Systolischer Blutdruck - nopool

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=37.75$ ,  $df=13$ ,  $p<0.001$ ,  $I^2=65.6\%$

Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt systolischer Blutdruck (zum konkreten methodischen Vorgehen siehe Erläuterungen in Abschnitt 5.8.3.3)

Es wurden weitere Analysen zur Auflösung dieser hohen Heterogenität und zur Untersuchung einer möglichen Effektmofifikation durch Geschlecht, antihypertensive Begleitmedikation, Charakter der Intervention und Studiendauer durchgeführt. Der Faktor Studiendauer war nicht vorgegeben, erschien allerdings aus inhaltlichen Gründen bei gegebener Datenlage sinnvoll.

Zur Untersuchung einer Effektmodifikation durch eine antihypertensive Begleitmedikation wurde eine Gruppierung danach vorgenommen, ob in den Studienprotokollen vorgesehen war, die antihypertensive Medikation während des Studienverlaufs konstant zu halten, oder nicht.

Um den Charakter der Intervention als potenziellen Effektmodifikator zu beurteilen, wurden Kombinationstherapien, Biofeedback und Entspannungstherapien (als Einzelmaßnahmen) verglichen (siehe 5.7.1). Dabei wurde die progressive Muskelrelaxation als klar definierbare Entspannungstherapiegruppe hervorgehoben, sodass insgesamt 4 Subgruppen miteinander verglichen wurden (vgl. Tabelle 23). In weiteren Ansätzen wurde auf eine Hervorhebung der Progressiven Muskelrelaxation verzichtet und sie wurde der Subgruppe „Formen der Entspannungstherapie“ zugeordnet, sodass 3 Subgruppen verglichen wurden und es wurde betrachtet, ob der Faktor Einsatz von Biofeedback modifizierend wirkt

Die geplanten Analysen zur Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation durch das Alter waren nicht sinnvoll, da nur geringe Altersunterschiede zwischen den Studienpopulationen bestanden. Analysen zur Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation durch den Blutdruck zu Studienbeginn, die Intensität der Intervention und die Stressbelastung zu Studienbeginn waren nicht möglich bzw. wurden bei gegebener Datenlage aus inhaltlichen Gründen nicht durchgeführt. Die folgende Tabelle 23 fasst die Untersuchungen hierzu zusammen. Weitere potenzielle Effektmodifikatoren wurden nicht identifiziert.

Tabelle 23: Systolischer Blutdruck – Untersuchung von Effektmodifikatoren

| <b>Effektmodifikator</b>         | <b>Operationalisierung / Erläuterungen</b>   | <b>p-Wert Interaktionstest</b> |
|----------------------------------|--|--------------------------------|
| Geschlecht                       | Anteil weiblicher Studienteilnehmer (Meta-Regression)  | 0,711                          |
| Alter                            | Keine sinnvolle Analyse möglich, da nur geringe Altersunterschiede zwischen den Studien  | -                              |
| Antihypertensive Medikation      | Änderung der antihypertensiven Medikation im Studienverlauf vorgesehen bzw. nicht vorgesehen.  | 0,913                          |
| Blutdruck zu Studienbeginn       | Keine sinnvolle Analyse möglich, da uneinheitliche antihypertensive Medikation zwischen den Studien und durch Überlagerung mit diesem Faktor letztlich keine eindeutige Zuordnung der Effekte möglich.                         | -                              |
| Intensität der Intervention      | Keine entsprechenden Daten verfügbar   | -                              |
| Charakter der Intervention       | Progressive Muskelrelaxation als Einzelmaßnahme<br>Biofeedback als Einzelmaßnahme<br>Andere Formen der Entspannungstherapie als Einzelmaßnahme<br>Unterschiedliche Entspannungsformen und Biofeedback als Kombinationstherapie | 0,085                          |
| Stressbelastung zu Studienbeginn | Keine entsprechenden Daten verfügbar   | -                              |
| Studiendauer                     | < 12 Monate<br>≥ 12 Monate   | 0,473                          |



Die untersuchten Effektmodifikatoren konnten die beobachtete hohe Heterogenität nicht erklären. Insbesondere zeigte sich auch kein Unterschied zwischen den Studien mit konstanter Medikation und den übrigen Studien. Lediglich die Art der Intervention liefert ein Anzeichen für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt. Eine metaanalytische Betrachtung der Ergebnisse innerhalb der Kategorien des Effektmodifikators zeigte für die PMR und das BF keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollbehandlung, in den Gruppen der anderen Therapieformen und der Kombinationstherapien zeigte sich eine immer noch hohe Heterogenität bei einer numerischen Tendenz zugunsten der Intervention. (siehe Anhang H).

Die Daten zeigen in der Gesamtschau eine numerische Tendenz zugunsten der Intervention. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass sämtliche Ergebnisse zu diesem Endpunkt als hoch verzerrt eingestuft wurden. Somit lässt sich insgesamt aufgrund der heterogenen und hoch verzerrten Daten kein Anzeichen oder Nachweis eines Effektes einer stressreduzierenden Therapie auf die Senkung des systolischen Blutdrucks ableiten.

### **Diastolischer Blutdruck**

Wie bereits bei den Ergebnissen zum systolischen Blutdruck erfolgt auch hier die Beschreibung getrennt für die 23 Vergleiche in den 14 Studien.

In allen Interventionsgruppen verbesserte sich der diastolische Blutdruck im Studienverlauf, mit einer Ausnahme (IG2 [Entspannung] in Goldstein 1982). In den Kontrollgruppen sank in 10 Studien der diastolische Blutdruck, während er in 4 Studien (autogenes Training – Aivazyan 1988, Biofeedback, Entspannung – Goldstein 1982, Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen, Stressmanagement – Patel 1981, Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen, Entspannung – Patel 1988) im Studienverlauf anstieg.

In 19 Gruppenvergleichen wurde der diastolische Blutdruck in den Interventionsgruppen stärker gesenkt als in den Kontrollgruppen, davon laut den Angaben der Studienautoren in 6 Fällen (autogenes Training – Aivazyan 1988, Qigong – Kuang 1987, Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen, Stressmanagement – Patel 1981, Biofeedback, Atem-, Meditationsübungen, Entspannung – Patel 1988, musikgesteuertes Atemtraining – Schein 2001 und PMR – Southam 1982) statistisch signifikant. In den übrigen 4 Vergleichen kam es hingegen zu einer Blutdruckänderung zugunsten der Kontrollgruppe (in keinem der Fälle statistisch signifikant). Die Punktschätzer für den Unterschied einer mittleren diastolischen Blutdruckänderung variierten dabei zwischen  $-11,5$  mmHg und  $+4,4$  mmHg (mit Angaben aus Tabelle 22 berechnet).

Betrachtungen zu den Unterschieden in den Studien hinsichtlich der antihypertensiven Medikation und des Charakters der Intervention lieferten, wie schon beim systolischen Blutdruck, keine Erklärung für die uneinheitlichen Ergebnisse, weshalb auch hier eine entsprechende deskriptive Darstellung entfällt.

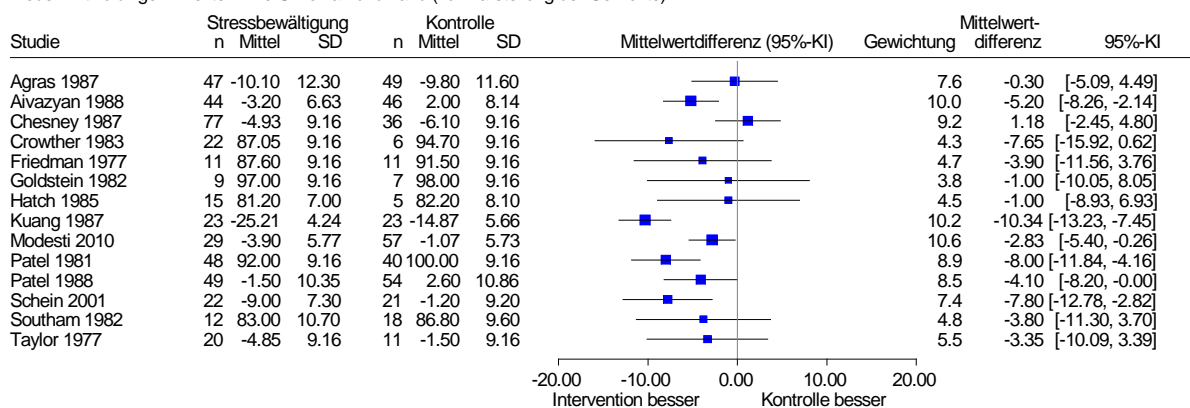
Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nach eigenen Berechnungen in 6 Studien (Aivazyan 1988, Kuang 1987, Modesti 2010, Patel 1981, Patel 1988, Schein 2001) statistisch signifikant zugunsten der Interventionsgruppe. Die Studien mit signifikantem Behandlungseffekt haben insgesamt ein Gewicht von 56 %. Die weiteren Studien zeigten zwar keinen signifikanten Behandlungsunterschied, jedoch fällt deren Effektschätzer (mit Ausnahme einer Studie mit einer Gewichtung von 9,2 %) stets zugunsten der Interventionsgruppe aus.

Abbildung 5 zeigt die zusammenfassende Meta-Analyse bzgl. des diastolischen Blutdrucks. Aufgrund der hohen Heterogenität ( $I^2 = 64,6 \%$ ,  $p < 0,001$ ) wurde kein gepoolter Schätzer berechnet. Auch hier führte eine Sensitivitätsanalyse zum Vergleich eines OC-Ansatzes mit einem ITT-Ansatzes (siehe Beschreibung weiter oben) zu vergleichbaren Ergebnissen ( $I^2 = 72,3 \%$ ,  $p < 0,001$ ) (siehe Anhang G).

Stressbewältigung vs. Kontrolle

Diastolischer Blutdruck - nopool

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=36.72$ ,  $df=13$ ,  $p<0.001$ ,  $I^2=64.6\%$

Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt diastolischer Blutdruck (zum konkreten methodischen Vorgehen siehe Erläuterungen in Abschnitt 5.8.3.3)

Die folgende Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse der Untersuchung der zuvor definierten Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4) sowie der Studiendauer. Der Faktor Studiendauer war nicht zuvor definiert, erschien allerdings aus inhaltlichen Gründen bei gegebener Datenlage sinnvoll. Weitere potenzielle Effektmodifikatoren wurden nicht identifiziert.

Tabelle 24: Diastolischer Blutdruck – Untersuchung von Effektmodifikatoren

| Effektmodifikator                | Operationalisierung der Subgruppen / Erläuterungen   | p-Wert Interaktionstest |
|----------------------------------|--|-------------------------|
| Geschlecht                       | Anteil weiblicher Studienteilnehmer (Meta-Regression)  | 0,883                   |
| Alter                            | Keine sinnvolle Analyse möglich, da nur geringe Altersunterschiede zwischen den Studien  | -                       |
| Antihypertensive Medikation      | Änderung der antihypertensiven Medikation im Studienverlauf vorgesehen bzw. nicht vorgesehen   | 0,993                   |
| Blutdruck zu Studienbeginn       | Keine sinnvolle Analyse möglich, da uneinheitliche antihypertensive Medikation zwischen den Studien  | -                       |
| Intensität der Intervention      | Keine entsprechenden Daten verfügbar   | -                       |
| Charakter der Intervention       | Progressive Muskelrelaxation als Einzelmaßnahme<br>Biofeedback als Einzelmaßnahme<br>Andere Formen der Entspannungstherapie als Einzelmaßnahme<br>Unterschiedliche Entspannungsformen und Biofeedback als Kombinationstherapie | 0,537                   |
| Stressbelastung zu Studienbeginn | Keine entsprechenden Daten verfügbar   | -                       |
| Studiendauer                     | < 12 Monate<br>≥ 12 Monate   | 0,969                   |

Keiner der betrachteten Effektmodifikatoren kann die beobachtete Heterogenität der Ergebnisse erklären. Insbesondere ergab die Art der Intervention im Gegensatz zum systolischen Blutdruck einen nicht signifikanten Interaktionstest. Die numerischen Ergebnisse der Therapiegruppen waren jedoch ähnlich den entsprechenden Ergebnissen des systolischen Blutdrucks (siehe Anhang H).

Insgesamt lässt sich bei dieser Datenlage ein Anzeichen, jedoch kein Nachweis für einen Effekt einer stressreduzierenden Therapie auf die Senkung des diastolischen Blutdrucks ableiten.

#### 5.8.3.4 Änderung der antihypertensiven Medikation

Der Umgang mit antihypertensiver Begleitmedikation war in den eingeschlossenen RCTs sehr unterschiedlich geplant (siehe auch Abschnitt 5.8.3.3).

In 2 Studien (Blanchard 1993 und Shapiro 1997) war das Ausmaß einer Reduktion der antihypertensiven Medikation in Form eines Auslass- / Reduktionsversuchs als primärer Endpunkt festgelegt. In 7 Studien war eine Änderung der blutdrucksenkenden Medikamente während der Studie nicht vorgesehen, wobei am Studienbeginn bei einem Teil dieser Studien (Crowther 1983, Patel 1988, Schein 2001 und Taylor 1977) antihypertensive Medikamente verabreicht wurden und bei den übrigen (Chesney 1987, Goldstein 1982 und Patel 1981) nicht

erlaubt waren. In 4 anderen Studien (Agras 1987, Aivazyan 1988, Hatch 1985 und Kuang 1987) erlaubte das Studienprotokoll eine Änderung der antihypertensiven Medikation während der Studie. In den übrigen 3 Studien (Friedman 1977, Modesti 2010 und Southam 1982) fanden sich keine Angaben, ob eine Änderung der blutdrucksenkenden Medikamente erlaubt war.

Berichtet wurde über die tatsächliche Änderung der antihypertensiven Therapie allerdings nur in 9 der 16 Studien, bemerkenswerterweise darunter auch 3 RCTs (Chesney 1987, Crowther 1983, Taylor 1977), in denen laut Protokoll keine Änderung vorgesehen war. In einer weiteren Studie (Aivazyan 1988) fanden sich nur unzureichende Angaben zur antihypertensiven Medikation.

Die Darstellung des geänderten Medikamentenbedarfs in diesen 10 Studien war unterschiedlich und ist im Folgenden dargestellt (siehe auch Tabelle 25).

In den 2 Studien mit Auslass- / Reduktionsversuch (Blanchard 1993 und Shapiro 1997) wurden alle Teilnehmer am Beginn der Studie auf eine vorgegebene Medikation eingestellt. Nach der Interventionsphase, d. h. nach Beendigung des geleiteten Trainings zur Stressbewältigung, wurde in beiden Studien die Medikation reduziert bzw. bei Shapiro 1997, wenn möglich, ganz weggelassen. Die Patienten wurden über 12 Monate nachbeobachtet. Bei Blanchard 1993 wurde berichtet, dass zu Studienende bei 18 % bzw. 30 % der Patienten in den Interventionsgruppen und bei 17 % in der Kontrollgruppe eine Blutdruckeinstellung im Normbereich mit einem Medikament möglich war, wobei es sich jedoch aufgrund der kleinen Studiengruppen nur um jeweils 2 bzw. 3 Patienten handelte. Der Gruppenunterschied war daher auch statistisch nicht signifikant. In Shapiro 1997 wurden die Angaben zur antihypertensiven Medikation entsprechend einem Schema mit 6 unterschiedlichen Stufen vorgenommen, wobei diese wie folgt festgelegt waren: Stufe 0 (keine antihypertensive Medikation), Stufe 1 (Monotherapie mit Diuretikum), Stufe 2 (Kombinationstherapie mit Diuretikum und 25 mg Betablocker [Atenolol]), Stufe 3 (Kombinationstherapie mit Diuretikum und 50 mg Betablocker), Stufe 4 (Kombinationstherapie mit Diuretikum und 75 mg Betablocker) und Stufe 5 (Kombinationstherapie mit Diuretikum und 100 mg  $\beta$  Betablocker). Dabei konnten statistisch signifikant mehr Teilnehmer, die gleichzeitig an einer Maßnahme zur Stressreduktion teilnahmen, ihre antihypertensive Medikation unter Beibehaltung der Blutdruckeinstellung im Normbereich verringern als in der Kontrollgruppe. Auch benötigten weniger Patienten mit einer Maßnahme zur Stressreduktion zu Studienende keine blutdrucksenkenden Medikamente mehr, wobei Angaben zur statistischen Signifikanz hierzu fehlen.

2 andere Studien (Chesney 1987, Hatch 1985) wählten ein vom Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure definiertes Stufenschema zur Darstellung der antihypertensiven Medikation der Teilnehmer zu Studienbeginn und Studienende (Stufe 0 = keine Medikation, Stufe 1 = Diuretikum oder Betablocker, Stufe 2 = Diuretikum + Betablocker, Stufe 3 = Diuretikum + Betablocker + Vasodilatator, Stufe 4 =

Diuretikum + Betablocker + Vasodilatator + Guanethidin Monosulfat) [44]. Bei Hatch 1985 konnten statistisch signifikant mehr Patienten der 3 Interventionsgruppen ihre Medikationsstufe reduzieren als in der Kontrollgruppe. In Chesney 1987 kam es, abweichend vom Studienprotokoll, das keine Änderung der Medikation vorsah, in den Vergleichsgruppen zu einer Zunahme der antihypertensiven Medikation. Es zeigte sich jedoch am Studienende kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei Modesti 2010 wurden die Anzahl der behandelten Patienten sowie die Anzahl der eingenommenen Substanzklassen zu Studienbeginn und Studienende erhoben. Dabei ergab sich weder in der Interventionsgruppe noch in den Kontrollgruppen eine Änderung der Medikation im Studienverlauf.

4 weitere Studien (Agras 1987, Crowther 1983, Southam 1982 und Taylor 1977) machten Angaben zur Anzahl der Patienten mit einer Steigerung bzw. Reduktion der Medikation. Der Anteil der Patienten mit medikamentöser Behandlung zu Studienbeginn betrug in diesen Studien 67 % bis 100 %. In Southam 1982 und Taylor 1977 wurde sowohl in den Interventionsgruppen als auch in den Kontrollgruppen die antihypertensive Medikation bei mehr Patienten gesteigert als gesenkt, der Gruppenunterschied war in beiden Fällen jedoch nicht statistisch signifikant. In Crowther 1983 kam es nur in der Kontrollgruppe bei mehr Patienten zu einer Höherdosierung der antihypertensiven Medikation, in den Interventionsgruppen konnte diese in mehr Fällen reduziert werden. Agras 1987 berichtete schließlich, dass es insgesamt nur bei 2 % aller Patienten zu einer Dosisverminderung ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen kam.

In Aivazyan 1988 schließlich konnte anhand der unzureichend vorhandenen Angaben bestenfalls abgeschätzt werden, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen bei in der Änderung der antihypertensiven Medikation gab.

Insgesamt zeigte sich somit in 3 der 9 Studien mit solchen Angaben (Crowther 1983, Hatch 1985 und Shapiro 1997), dass Patienten, die Maßnahmen zur Stressbewältigung anwenden, weniger antihypertensive Medikation benötigten, davon in 2 Studien (Hatch 1985 und Shapiro 1997) statistisch signifikant weniger. Gleichzeitig bestand bei diesen 3 Studien kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

In den übrigen 6 RCTs wurde kein signifikanter Vorteil für eine Änderung der antihypertensiven Medikation durch die untersuchten Interventionen berichtet, wobei in 5 dieser Studien auch der Blutdruck nicht statistisch signifikant verändert war. Lediglich bei Modesti 2010 kam es beim systolischen und diastolischen Blutdruck zu einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Intervention (siehe auch Abbildung 4 und Abbildung 5).

Insgesamt lässt sich bei dieser Datenlage weder ein Anzeichen noch ein Nachweis für einen Effekt einer stressreduzierenden Maßnahme auf die antihypertensive Medikation ableiten.

Tabelle 25: Änderung der antihypertensiven Medikation

| Studie<br>Vergleichsgruppe (Patientenzahl)                           | Patienten mit<br>antihypertensiver<br>Medikation [%] |  | p-Wert<br>(Ende) | Patienten mit geänderter<br>Medikationsdosis [%]        | p-Wert | Antihypertensive Medikation  |                             |                             | p-Wert<br>(Ende) |                           |
|--|--|--|------------------|---|--------|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------|---------------------------|
|  | Beginn   | Ende   |                  | Ende  |        | Einteilung   | Beginn                      | Ende                        |                  |                           |
| <b>Agras 1987</b>  |  |  |                  |   |        |  |                             |                             |                  |                           |
| IG (PMR) (n = 72)  | 100 %  | k. A.  | k. A.            | Steigerung: fast<br>50 %<br>Reduktion: 2 % <sup>a</sup> | n. s.  | -  | k. A.                       | k. A.                       | k. A.            |                           |
| KG (n = 65)  | 100 %  | k. A.  |                  |   |        |  | k. A.                       | k. A.                       |                  |                           |
| <b>Aivazyan 1988</b>   |  |  |                  |   |        |  |                             |                             |                  |                           |
| IG <sub>MI</sub> + IG <sub>MO</sub> (autogenes Training)<br>(n = 44) | k. A.  | IG <sub>MI</sub> +<br>IG <sub>MO</sub> :<br>68,2 % | k. A.            | k. A.   | k. A.  | -  | k. A.                       | k. A.                       | k. A.            |                           |
| KG <sub>MI</sub> + KG <sub>MO</sub> (n = 46)                         | k. A.  | KG <sub>MI</sub> +<br>KG <sub>MO</sub> :<br>67,4 % |                  | k. A.   |        |  | k. A.                       |                             |                  |                           |
| <b>Blanchard 1993</b>  |  |  |                  |   |        |  |                             |                             |                  |                           |
| IG1 (Biofeedback) (n = 11)   | 100 %  | 100 %  | k. A.            | k. A.   | k. A.  | 1 oder 2<br>Substanz-<br>klasse / n <sup>b</sup><br>(Patienten-<br>zahl) | 2 Kl.:<br>n = 11<br>(100 %) | 1 Kl.:<br>n = 2<br>(18 %)   | n. s.            |                           |
| IG2 (Biofeedback) (n = 10)   | 100 %  | 100 %  |                  | k. A.   |        |  | k. A.                       | 2 Kl.:<br>n = 10<br>(100 %) |                  | 1 Kl.:<br>n = 3<br>(30 %) |
| KG (n = 12)  | 100 %  | 100 %  |                  | k. A.   |        |  | k. A.                       | 2 Kl.:<br>n = 12<br>(100 %) |                  | 1 Kl.:<br>n = 2<br>(17 %) |

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Änderung der antihypertensiven Medikation (Fortsetzung)

| Studie<br>Vergleichsgruppe (Patientenzahl)  | Patienten mit<br>antihypertensiver<br>Medikation [%] |        | p-Wert<br>(Ende) | Patienten mit geänderter<br>Medikationsdosis [%] | p-Wert | Antihypertensive Medikation                    |                              |  | p-Wert<br>(Ende) |
|---|--|--------|------------------|--|--------|--|------------------------------|--|------------------|
|   | Beginn   | Ende   |                  | Ende   |        | Einteilung                                     | Beginn                       | Ende   |                  |
| <b>Chesney 1987</b>   |  |        |                  |  |        |  |                              |  |                  |
| <b>IG 1-5<sup>c</sup> (n = 118)</b><br>(IG 1 PMR<br>IG2 PMR + kognitive Umstrukturierung<br>IG3 PMR + Biofeedback<br>IG4 PMR + Biofeedback+kognitive<br>Umstrukturierung<br>IG5 PMR + kognitive Umstrukturierung<br>+ Änderung des Gesundheitsverhaltens) | 0 %  | 16,9 % | n. s.            | k. A.  | k. A.  | Stufe 0-4 <sup>d</sup><br>(Patienten-<br>zahl) | St. 0:<br>n = 118<br>(100 %) | St. 1:<br>n = 16<br>(14 %)<br>St. 2:<br>n = 4<br>(3 %) | n. s.            |
| <b>KG (n = 40)</b>  | 0 %  | 12,5 % |                  | k. A.  |        |  | St. 0:<br>n = 40<br>(100 %)  | St. 1:<br>n = 5<br>(13 %)<br>St. 2:<br>n = 0<br>(0 %)  |                  |
| <b>Crowther 1983</b>  |  |        |                  |  |        |  |                              |  |                  |
| <b>IG2 (Imaginationsübungen) (n = 12)</b>   | 100 %  | k. A.  | k. A.            | Steigerung: 8 %<br>Reduktion: 67 %               | k. A.  | -  | k. A.                        | k. A.  | k. A.            |
| <b>KG (n = 10)</b>  | 100 %  | k. A.  |                  | Steigerung: 50 %<br>Reduktion: 10 %              |        |  | k. A.                        | k. A.  |                  |

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Änderung der antihypertensiven Medikation (Fortsetzung)

| Studie<br>Vergleichsgruppe (Patientenzahl)   | Patienten mit antihypertensiver Medikation [%] |        | p-Wert (Ende) | Patienten mit geänderter Medikationsdosis [%] | p-Wert                                | Antihypertensive Medikation                      |               |               | p-Wert (Ende) |
|--|--|--------|---------------|---|---------------------------------------|--|---------------|---------------|---------------|
|  | Beginn   | Ende   |               | Ende  |                                       | Einteilung                                       | Beginn        | Ende          |               |
| <b>Hatch 1985</b>  |  |        |               |   |                                       |  |               |               |               |
| <b>IG1</b> (Biofeedback) (n = 13)  | 100 %  | 92,3 % | k. A.         | Reduktion der Stufe: 38 %                     | IG <sub>1-3</sub> vs. KG:<br>p < 0,05 | Stufe 0-4 <sup>d</sup><br>[Mittelwert]           | 1,8           | 1,4           | k. A.         |
| <b>IG2</b> (PMR) (n = 13)  | 100 %  | 84,6 % |               | Reduktion der Stufe: 23 %                     |                                       |  | 1,4           | 1,3           |               |
| <b>IG3</b> (Entspannung) (n = 13)  | 100 %  | 76,9 % |               | Reduktion der Stufe: 38 %                     |                                       |  | 1,7           | 1,2           |               |
| <b>KG</b> (n = 13)   | 100 %  | 92,3 % |               | Reduktion der Stufe: 8 %                      |                                       |  | 1,7           | 1,7           |               |
| <b>Modesti 2010</b>  |  |        |               |   |                                       |  |               |               |               |
| <b>IG</b> (Yoga, Atemübungen, Musik) (n = 29)  | 72,4 %   | 75,9 % | n. s.         | k. A.   | k. A.                                 | Zahl der Substanzklassen<br>[Mittelwert (Range)] | 1,5 (1,0-2,0) | 1,4 (0,9-1,9) | n. s.         |
| <b>KG1</b> (Musik) (n = 26)  | 83,3 %   | 87,5 % |               | k. A.   |                                       |  | 1,8 (1,3-2,3) | 1,9 (1,3-2,3) |               |
| <b>KG2</b> (Lesen) (n = 31)  | 83,9 %   | 83,9 % |               | k. A.   |                                       |  | 1,8 (1,3-2,3) | 1,9 (1,3-2,4) |               |
| <b>Shapiro 1997</b>  |  |        |               |   |                                       |  |               |               |               |
| <b>IG</b> (Kognitive Verhaltensintervention [PMR, Imagination, Atemübungen, Assertivnesstraining, Biofeedback, Zeitmanagement, Kognitive Verhaltenstherapie, tägliche Übungen für zu Hause, Handbuch über Grundkonzept / Methoden Stressmanagement / verschiedener Übungen für zu Hause]) (n = 22) | 100 %  | 45 %   | k. A.         | Reduktion der Stufe: 73 %                     | p = 0,026                             | Stufe 0-5 <sup>e</sup><br>[Mittelwert]           | 1,7           | 0,7           | k. A.         |
| <b>KG</b> (n = 17)   | 100 %  | 70 %   |               | Reduktion der Stufe: 35 %                     |                                       |  | 1,4           | 1,2           |               |

(Fortsetzung)



Tabelle 25: Änderung der antihypertensiven Medikation (Fortsetzung)

| Studie<br>Vergleichsgruppe (Patientenzahl)     | Patienten mit antihypertensiver Medikation [%] |       | p-Wert (Ende) | Patienten mit geänderter Medikationsdosis [%] | p-Wert | Antihypertensive Medikation |        |       | p-Wert (Ende) |
|--|--|-------|---------------|---|--------|-----------------------------|--------|-------|---------------|
|  | Beginn   | Ende  |               | Ende  |        | Einteilung                  | Beginn | Ende  |               |
| <b>Southam 1982</b>                            |  |       |               |   |        |                             |        |       |               |
| <b>IG (PMR) (n = 12)</b>                       | 67 %   | k. A. | k. A.         | Steigerung: 33 %; Reduktion: 8 %              | n. s.  | -                           | k. A.  | k. A. | k. A.         |
| <b>KG (n = 18)</b>                             |  | k. A. |               | Steigerung: 44 %; Reduktion: 6 %              |        |                             | k. A.  | k. A. |               |
| <b>Taylor 1977</b>                             |  |       |               |   |        |                             |        |       |               |
| <b>IG1 (Imagination, Entspannung) (N = 10)</b> | 100 %  | k. A. | k. A.         | Steigerung: 60 %; Reduktion: 20 %             | n. s.  | -                           | k. A.  | k. A. | k. A.         |
| <b>IG1 (Entspannung) (n = 10)</b>              | 100 %  | k. A. |               | Steigerung: 50 %; Reduktion: 10 %             |        |                             | k. A.  | k. A. |               |
| <b>KG (N = 11)</b>                             | 100 %  | k. A. |               | Steigerung: 36 %; Reduktion: 18 %             |        |                             | k. A.  | k. A. |               |

*Kursiv: nicht berichtsrelevante Interventionsgruppen*

IG: Interventionsgruppe; JNC: Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; k. A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; n. s.: nicht signifikant; MI: milde Hypertonie; MO: moderate Hypertonie

a: Auswertung erfolgte nur zum Zeitpunkt 18 Monate und nur für die Studienteilnehmer (64 Personen) eines Studienzentrums

b: Zeitpunkt 13 Monate nach Absetzen des zusätzlichen Betablockers

c: Angaben für alle 5 unterschiedlichen Verhaltenstrainingsgruppen gemeinsam, d. h. es sind auch jene 18 % Teilnehmer in der IG5 enthalten, die eine nicht berichtsrelevante Intervention erhielten.

d: Medikationsstufen nach dem JNC [44]: 0 = keine Medikation, 1 = Diuretikum oder Betablocker, 2 = Diuretikum + Betablocker, 3 = Diuretikum + Betablocker + Vasodilatator, 4 = Diuretikum + Betablocker + Vasodilatator + Guanethidin Monosulfat

e: Geschätzt aus Fig. 2 in Shapiro 1997 [40]; Medikationsstufen: 0 = keine Medikation, 1 = Diuretikum, 2 = Diuretikum + 25 mg Betablocker, 3 = Diuretikum + 50 mg Betablocker, 4 = Diuretikum + 75 mg Betablocker, 5 = Diuretikum + 100 mg Betablocker

## **5.8.4 Weitere Parameter**

### **5.8.4.1 Tatsächliches Ausmaß der Stressreduktion**

Angaben zum Ausmaß der tatsächlich von den Studienteilnehmern erzielten Stressreduktion wurden nur in 1 Studie und nur für alle Interventionsgruppen gemeinsam gemacht (Chesney 1987). Konkret wurden die Ergebnisse der Selbsteinschätzung des Entspannungsgrades auf einer 100-Punkte-Skala jeweils kurz vor und nach einer Sitzung erhoben. Dabei lag der mittlere Entspannungsgrad vor den Sitzungen bei 46,2 Punkten und wurde im Mittel um 23,1 Punkte verbessert, was statistisch signifikant war. In der Kontrollgruppe wurde der Entspannungsgrad nicht gemessen, sodass kein Gruppenvergleich möglich war.

Aus allen anderen Studien lagen keine Ergebnisse zum Ausmaß der Stressreduktion vor, obwohl dies in 6 RCTs (Agras 1987, Crowther 1983, Hatch 1985, Modesti 2010, Schein 2001, Taylor 1977) aufgrund der Studienprotokolle zu erwarten gewesen wäre, welche u. a. die Führung von Patientenprotokollen bzw. die Durchführung von Selbst- und Fremdeinschätzungen des Entspannungsgrades vorsahen.

Insgesamt ließen sich aus den vorliegenden Daten keine verlässlichen Aussagen zum tatsächlichen Ausmaß der Stressreduktion ableiten. Auch lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Beeinflussung des Blutdrucks und einem konkreten Ausmaß der Stressreduktion anhand der vorliegenden Daten ermitteln.

## **5.9 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Es wurden insgesamt 14 systematische Übersichten von 11 Autorengruppen identifiziert, die den Selektionskriterien entsprachen. Von allen in diese Übersichten eingeschlossenen Primärstudien waren lediglich 15 RCTs berichtsrelevant. Keine der verfügbaren Analysen fasste ausschließlich die Daten aus diesen RCTs zusammen. Daher wäre der Aufwand einer Nutzenbewertung auf Basis dieser Sekundärliteratur höher gewesen als direkt 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 Recherchebereichs abdeckte.

Über diese systematischen Übersichten und eine Ergänzungsrecherche zur Abdeckung der Evidenzbasislücken konnten schließlich 16 relevante RCTs identifiziert werden, auf deren Basis die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte.

14 der 16 Studien untersuchten den Effekt unterschiedlicher angeleiteter Therapien zur Stressbewältigung auf den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Patienten mit Hypertonie. Auch die beiden anderen Studien untersuchten den Effekt einer entsprechenden Intervention, jedoch war hier eine Änderung der antihypertensiven Medikation bei vorgegebenen Blutdruckzielen als primärer Endpunkt festgelegt.

Die am häufigsten untersuchten Interventionen waren Biofeedback, Progressive Muskelrelaxation oder eine Kombination aus mehreren verschiedenen Stressbewältigungsmaßnahmen.

Bei den eingeschlossenen RCTs handelte es sich durchgehend um kleinere Studien mit 9 bis maximal 72 Teilnehmern mit Hypertonie pro Studiengruppe. Der Großteil der Studien wurde in den 1970er- und 1980er-Jahren publiziert, die Studiendauer betrug zwischen 6 und 60 Monate. Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Studien wurde für alle berichteten Endpunkte – mit Ausnahme der Ergebnisse zur Gesamtmortalität und zur kardiovaskulären Mortalität bzw. kardiovaskulären Morbidität in Patel 1988 – als hoch bewertet, wobei die Studien- und Publikationsqualität bereits auf Studienebene in den meisten Fällen Mängel aufwies. Diese Einschätzung basierte vor allem auf unzureichende Angaben zum Patientenfluss bei gleichzeitiger unklarer Randomisierung bzw. Gruppenzuteilung.

Tabelle 26 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 26: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten

| Endpunkt  | Therapievergleich<br>Stressbewältigung vs. keine Stressbewältigung |
|---|--|
| Gesamtmortalität  | O  |
| Kardiovaskuläre Mortalität  | O  |
| Kardiovaskuläre Morbidität  | O  |
| Terminale Niereninsuffizienz  | –  |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität  | O  |
| Alle unerwünschten Ereignisse   | O  |
| Dauer / Ausmaß der Änderung des SBD   | ↔  |
| Dauer / Ausmaß der Änderung des DBD   | ↑  |
| Änderung antihypertensiver Medikation   | ↔  |
| DBD: diastolischer Blutdruck; SBD: systolischer Blutdruck<br>– : keine Daten<br>O : unzureichende Daten<br>↔ : kein Anzeichen / Nachweis eines Vorteils oder Nachteils der Maßnahme zur Stressbewältigung gegenüber der Vergleichstherapie<br>↑ : Anzeichen für einen Vorteil der Maßnahme zur Stressbewältigung gegenüber der Vergleichstherapie |  |

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

Für die Einschätzung der Blutdruckänderung hingegen lieferten 14 Studien entsprechende Daten zum systolischen und diastolischen Blutdruck, 2 Studien waren auf einen Reduktions- / Auslassversuch bzgl. der antihypertensiven Medikation hin angelegt und konnten hierfür nicht herangezogen werden.

Diese 14 Studien untersuchten unterschiedliche Formen von Stressbewältigungsmaßnahmen und waren daher bezüglich der Interventionen ausgesprochen heterogen. Unterschiede bestanden auch im Umgang mit der antihypertensiven Begleitmedikation während der Studie. Bei 7 RCTs sollte diese konstant gehalten werden, weshalb diese eher geeignet erschienen, einen isolierten Effekt der Stressbewältigungsmaßnahmen zu beurteilen. Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse, welche die Ergebnisse dieser Studien mit den Ergebnissen der Studien verglich, bei denen es unklar war ob die antihypertensive Begleitmedikation konstant gehalten wurde, lieferte jedoch kein Anzeichen dafür, dass dieser Faktor den Effekt der stressreduzierenden Maßnahmen auf den Blutdruck beeinflusste. Letztlich konnte die beobachtete Heterogenität der Ergebnisse zur Blutdruckänderung weder durch die

Begleitmedikation noch durch die Art der Stressbewältigungsmaßnahme zufriedenstellend erklärt werden. Zwischen den Ergebnissen dieser Studien bestand eine hohe statistische Heterogenität, die sich letztlich nicht verlässlich auflösen ließ. Somit wurden keine gemeinsamen Effektschätzer berechnet.

Im Vergleich zur Kontrolle lag die beobachtete mittlere diastolische Blutdrucksenkung durch Stressbewältigungsmaßnahmen in den Studien zwischen  $-10$  und  $+1$  mmHg (siehe Abbildung 5), bei 13 Studien fällt der Punktschätzer zugunsten der Intervention aus. Eine statistisch signifikante diastolische Blutdrucksenkung wurde in 6 Studien beobachtet. Die Punktschätzer für die mittlere systolische Blutdruckänderung variierten zwischen  $-12$  und  $+10$  mmHg (siehe Abbildung 4), hier zeigten 5 Studien eine statistisch signifikante Blutdrucksenkung, allerdings fielen auch mehrere Punktschätzer zugunsten der Kontrollintervention aus. In keiner Studie wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der beiden Blutdruckparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit zwar kein Nachweis, jedoch ein Anzeichen für einen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt durch Maßnahmen zur Stressbewältigung bei Patienten mit Hypertonie über einen Zeitraum von 6 Monaten oder mehr. Demgegenüber kann weder ein Nachweis noch ein Anzeichen für einen systolisch blutdrucksenkenden Effekt durch Stressbewältigungsmaßnahmen abgeleitet werden.

9 der 16 eingeschlossenen Studien machten Angaben zur Änderung der antihypertensiven Medikation im Laufe der Studie. Nur in 2 Studien wurde ein statistisch signifikanter Effekt der Stressbewältigungsmaßnahme auf die Änderung der antihypertensiven Medikation beschrieben, in beiden Fällen zugunsten der Stressbewältigungsmaßnahme. In diesen Studien bestand gleichzeitig keine statistisch signifikante Blutdruckänderung. Insgesamt ergab sich somit weder ein Anzeichen für noch der Nachweis eines Effekt von Maßnahmen zur Stressbewältigung hinsichtlich der Änderung der antihypertensiven Medikation.

## 6 Diskussion

Stressbewältigung wird als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie zur Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte bzw. zur Verbesserung der Blutdruckkontrolle bei erwachsenen Patienten mit essenzieller Hypertonie in den Empfehlungen einiger Fachgesellschaften [16,17] bzw. Leitlinienanbieter [18,19] explizit berücksichtigt, wobei jedoch nicht immer eine Empfehlung für diese ausgesprochen wird [17]. Gegenstand des vorliegenden Rapid Reports war es, den Nutzen von Maßnahmen zur Stressbewältigung auf Basis von RCTs zu bewerten.

Es fanden sich insgesamt 16 RCTs, die diese Intervention über einen längeren Zeitraum (mindestens 6 Monate) untersucht haben. Diese schlossen kleine Populationen mit maximal 72 Patienten mit Hypertonie pro Studiengruppe ein. Keine Studie war darauf ausgerichtet, die Auswirkung von Stressbewältigungsmaßnahmen auf patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität und Mortalität, insbesondere auch auf kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Nur 2 Studien enthielten Ergebnisse zum Effekt auf die Lebensqualität, allerdings ohne detaillierte Zahlenangaben oder transparente Datendarstellungen der erfassten Parameter. Lediglich zu den Surrogatparametern Blutdruck oder Änderung der antihypertensiven Medikation lagen in allen Untersuchungen Daten vor. Angesichts der Laufzeit und Größe der Studien überrascht es nicht, dass Effekte auf patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität und Mortalität in diesen Untersuchungen nicht adäquat abgebildet sind.

Die metaanalytische Zusammenfassung stellt sich wie folgt dar: Die Betrachtung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks ergab für den diastolischen Blutdruck ein Anzeichen für einen positiven Effekt der Intervention, für den systolischen Blutdruck jedoch nicht. Allerdings lag für beide Blutdruckparameter eine numerisch ähnliche Ergebnissituation vor: Die Heterogenität der Ergebnisse war mit etwa 65 % jeweils hoch und die Mehrzahl der Studien zeigte einen Vorteil zugunsten der Interventionsgruppe (systolischer Blutdruck 10 bzw. diastolischer Blutdruck 13 der 14 eingeschlossenen RCTs). Unterschiede zwischen den Blutdruckparametern gab es jedoch insofern, als die Gewichtung der Studien mit positivem Ergebnis für den systolischen Blutdruck etwa 79 % und für den diastolischen Blutdruck etwa 91 % ausmachte. Dies führte schließlich zur etwas unterschiedlichen Einschätzung des positiven Einflusses von Stressbewältigungsmaßnahmen auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Insgesamt war für beide Blutdruckparameter eine Tendenz zu einer positiven Wirkung von Maßnahmen zur Stressreduktion erkennbar.

Um festzustellen, ob die hohe statistische Heterogenität der Ergebnisse durch die teilweise deutlich unterschiedlichen Therapieformen erklärbar ist, wurden zunächst Subgruppen auf Basis der vorab zur Untersuchung vorgesehenen Therapieformen gebildet. Nicht alle dieser zur Untersuchung vorgesehenen Therapieformen wurden in den berichtsrelevanten RCTs untersucht, und oftmals auch nicht als isolierte Intervention. Einige wie z. B. die kognitive Verhaltenstherapie oder Meditation waren Teile kombinierter Interventionen. Ärgerkontrolle hingegen wurde in keiner Studie untersucht. Soweit in den Studien Einzelinterventionen

untersucht wurden, konnten diese 2 Therapieformen – Biofeedback und Entspannungstherapie – zugeordnet werden. Aber auch innerhalb der Gruppe der Entspannungstherapien kamen unterschiedliche Behandlungsmethoden zum Einsatz, von denen lediglich die Progressive Muskelrelaxation als klar definierte Intervention in einer eigenen Untergruppe zusammengefasst werden konnte. Die Ergebnisse kombinierter Interventionen wurden ebenfalls zur Analyse in einer weiteren, eigenen Subgruppe zusammengelegt. Im Falle des systolischen Blutdrucks wurde ein Anzeichen dafür gefunden, dass möglicherweise die Art der Intervention den Effekt modifiziert. Während sich für die Behandlungsgruppen PMR und BF kein Unterschied zur Kontrollbehandlung ergab, zeigte sich bei den anderen Therapieformen und den Kombinationstherapien eine numerische Tendenz zugunsten der Interventionsgruppen bei allerdings nach wie vor hoher Heterogenität der Studien. Beim diastolischen Blutdruck ergab der Interaktionstest auf für unterschiedliche Effekte der Therapiegruppen ein nicht signifikantes Ergebnis, die numerischen Ergebnisse der Therapiegruppen waren jedoch vergleichbar mit den entsprechenden Ergebnissen des systolischen Blutdrucks (siehe Anhang H). Es gelang letztlich nicht, die Heterogenität der in den unterschiedlichen Studien gefundenen Ergebnisse zu erklären. Auch die untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren lieferten keine hinreichenden Erkenntnisse.

Während in den Studien die geplante Intervention ausführlich beschrieben wurde, blieb jedoch in allen Studien das tatsächliche Ausmaß der Stressreduktion unklar. Dieses war nur in 1 Untersuchung ansatzweise angegeben (Chesney 1987). Daher konnte die in den Studien berichtete Blutdruckänderung nicht einem konkreten Ausmaß der Stressreduktion zugeordnet werden.

Auffällig waren die hohen Drop-out-Raten. Nur 3 Studien hatten keine Studienabbrecher. In den übrigen 13 RCTs bewegte sich die Rate zwischen 8 % und 69 % und lag in vielen Studiengruppen über 20 %, wobei die Gründe für die Abbrüche nur in 4 Studien angegeben wurden. Als Hauptgründe für Studienabbrüche wurden fehlende Motivation oder Zeitmangel der Teilnehmer angeführt. Dies könnte auch bei Studien eine Rolle gespielt haben, die keine Abbruchgründe angaben, da in den meisten dieser RCTs die Zahl der Studienabbrecher in den Interventionsgruppen höher war als in den Kontrollgruppen.

Das Nichtvorhandensein von Stress könnte zum einen bewirken, dass stressreduzierende Maßnahmen keinen Effekt erzielen, und zum anderen die hohen Drop-out-Raten erklären. Dem Canadian Hypertension Education Program [16] entsprechend kann ein positiver Effekt von stressreduzierenden Maßnahmen auf die Hypertension dann zu erwarten sein, wenn Stress die Ursache für Hypertension ist. Offen lassen die Studien die Frage, ob bei den in die RCTs eingeschlossenen Patienten mit Hypertension eine Stressbelastung zu einem erhöhten Blutdruck beigetragen hat. In den eingeschlossenen RCTs war das Vorhandensein von Stress bei den Teilnehmern kein wesentliches Einschlusskriterium und die Datenlage ließ keine Aussage zu den Stressbelastungen bei Studienbeginn zu (vgl. Tabelle 18). Die Motivation zur Verhaltensänderung kann eingeschränkt sein, wenn entweder keine Stressbelastungen vorliegen oder diese nicht wahrgenommen werden. Dies kann nicht nur den Erfolg einer

Maßnahme verringern, sondern in der weiteren Folge auch hohe Drop-out-Raten und eine geringe Adhärenz bewirken. Gesundheitspsychologische Modelle, die aus gesundheitswissenschaftlichen Theorien abgeleitet wurden, wie z. B. die Protection Motivation Theory Rogers [45] oder das Transtheoretische Modell – Stages of change nach Prochaska [46], setzen das Wahrnehmen einer Störung voraus, um die Motivation für die Verhaltensänderung als Voraussetzung für den Erfolg einer Maßnahme z. B. zur Stressbewältigung aufbringen zu können.

Auch die Intensität der Interventionsdurchführung beeinflusst die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Stressbewältigung [47]. Diese wird unter anderem durch die Kompetenz und den Ausbildungsstand der Therapeuten bzw. Gesundheitsdienstleister geprägt [48]. So stellt sich die Frage, ob z. B. Konzepte des clinical reasoning (Bewerten, Planen, Priorisieren und Implementieren der angemessenen Therapie) und problem solving umgesetzt werden [49]. Anhand der Angaben in den vorliegenden Studien war eine Beurteilung dieser Kompetenz der Therapeuten bzw. Gesundheitsdienstleister und damit in weiterer Folge der Intensität der Interventionsdurchführung nicht möglich.

Ein Vergleich des vorliegenden Rapid Reports mit den qualitativ hochwertigen und über die systematische Literaturrecherche identifizierten systematischen Übersichten zeigt, dass sich die Pools der eingeschlossenen Primärstudien nur zum Teil überschneiden. Gründe für den Ein- bzw. Ausschluss unterschiedlicher Studien waren unter anderem unterschiedliche Kriterien für die Studiendauer, Kontrollintervention und antihypertensive Begleitmedikation. Eine systematische Übersicht zu transzendentaler Meditation (Anderson 2008) und 2 weitere Übersichten, die sich mit Qigong als Stressbewältigungsmaßnahme beschäftigten (Lee 2007 und Ng 2009), enthielten keine für den vorliegenden Rapid Report relevanten RCTs. Entweder war die Studiendauer zu kurz oder es waren keine Personen mit Hypertonie eingeschlossen.

Obwohl die Autoren jener systematischen Übersichten, die auch berichtsrelevante RCTs einschlossen, aufgrund der jeweiligen Einschlusskriterien noch zusätzliche Studien berücksichtigten – insgesamt 24 RCTs bei Ospina 2007, 36 RCTs bei Greenhalgh 2009, 23 RCTs bei Dickinson 2006 und 25 RCTs bei Dickinson 2008 – konnten sie keine oder nur unzureichende Aussagen zum Effekt von Stressreduktionsmaßnahmen auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität machen. Hinsichtlich der Auswirkungen auf den Blutdruck kamen die 4 systematischen Übersichten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Übereinstimmend befanden die Autorengruppen hingegen, dass die Studien- bzw. Datenqualität insgesamt unzureichend war und eine hohe, nicht erklärbare Heterogenität vorlag.

Eine systematische Übersicht (Ospina 2007) befasste sich ganz allgemein mit den Auswirkungen von unterschiedlichen Formen der Meditation einschließlich Qigong und Yoga, unter anderem auch auf Patienten mit Hypertonie. Es wurde dabei kein Effekt der transzendentalen Meditation auf den Blutdruck im Vergleich zur Gesundheitserziehung



(Health Education) und ebenso kein entsprechender Effekt durch Biofeedback, Yoga oder Zen Meditation gezeigt.

Eine weitere systematische Übersicht (Greenhalgh 2009) untersuchte die Auswirkungen von Biofeedback auf die Behandlung der essenziellen Hypertonie. Auch in dieser Arbeit wurde insgesamt kein Effekt durch Biofeedback auf den systolischen oder diastolischen Blutdruck festgestellt, und zwar weder im Vergleich zu keiner Intervention noch zu einer Scheinbehandlung, zu anderen Verhaltenstherapien oder zu einer Behandlung mit antihypertensiven Medikamenten.

Die Autorengruppe Dickinson schließlich befasste sich mit unterschiedlichen Maßnahmen zur Stressbewältigung im Sinne des vorliegenden Rapid Reports in 2 systematischen Übersichten. Dabei wurde in einem Cochrane-Review aus dem Jahr 2008 ein geringer, statistisch signifikanter Effekt der Interventionen auf den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie festgestellt. Auch in der zweiten, 2 Jahre zuvor publizierten, Arbeit wurde dieser statistisch signifikant positive Effekt sowohl auf den systolischen als auch auf den diastolischen Blutdruck festgestellt. In den Meta-Analysen beider Arbeiten lag jedoch eine erhebliche statistische Heterogenität vor, sodass deren gepoolte Ergebnisse nur mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren sind. In diese Meta-Analysen wurden 22 bzw. 18 RCTs eingeschlossen, die im vorliegenden Rapid Report nicht berücksichtigt wurden. Dafür war größtenteils eine zu kurze Studiendauer ausschlaggebend. Darunter befanden sich aber auch 4 potenziell relevante RCTs, die für die jeweiligen Kontrollgruppen Stressbewältigungsmaßnahmen oder körperliche Aktivitäten von geringem Ausmaß vorsahen und daher letztlich nicht den Einschlusskriterien des Reports entsprachen (Amigo 1997, Irvine 1991, Johnston 1993, VanMontfrans 1990, siehe auch Anhang D). In keiner dieser 4 Studien gibt es Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten.

Der insgesamt positive Einfluss von Stressbewältigungsmaßnahmen auf den Blutdruck entspricht in seiner Größenordnung etwa jenem von anderen nichtmedikamentösen Maßnahmen wie z. B. Kochsalzreduktion oder Gewichtsreduktion [27,28]. Da die Mehrzahl der in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossenen Studien maximal 12 Monate dauerte, bleibt jedoch offen, ob diese positive Wirkung von Stressbewältigungsmaßnahmen auf den Blutdruck auch langfristig weiter besteht. In diesem Zusammenhang ist erneut zu betonen, dass qualitativ hochwertige Untersuchungen zu dieser nichtmedikamentösen Maßnahme bei Patienten mit Hypertonie über eine Studiendauer von mehreren Jahren bislang nicht verfügbar sind. Dass solche Studien grundsätzlich durchführbar sind und Ergebnisse auch hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte liefern, zeigt eine aktuelle Untersuchung aus Schweden, in der Patienten nach einem kardiovaskulären Ereignis randomisiert entweder einer Gruppe mit kognitiver Verhaltenstherapie und Stressmanagement oder einer Kontrollgruppe zugeteilt und über mehrere Jahre beobachtet wurden [50]. Die Autoren berichten von einem statistisch signifikant um 41 % verminderten Risiko für tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse über ein mittleres Follow-up von 94 Monaten.

Insgesamt wäre also die Durchführung adäquater mehrjähriger Studien zur Untersuchung eines möglichen Nutzens auf patientenrelevante Endpunkte durchaus machbar und, nicht zuletzt aufgrund des positiven Einflusses von Maßnahmen zur Stressreduktion auf den Blutdruck, auch sinnvoll und wünschenswert.

## 7 Fazit

Es liegen keine Studien vor, die ausreichende Daten liefern für die Nutzenbewertung einer Intervention zur Stressbewältigung bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich ein Anzeichen für einen diastolisch blutdrucksenkenden Effekt durch Maßnahmen zur Stressreduktion bei Patienten mit Hypertonie über einen Zeitraum von 6 Monaten oder mehr. Es liegt weder ein Nachweis noch ein Anzeichen für einen Effekt auf den systolischen Blutdruck oder die antihypertensive Medikation vor.

Insgesamt ergibt sich somit kein Beleg für und kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Nutzen bzw. Schaden einer Intervention zur Stressbewältigung bei Patienten mit essenzieller Hypertonie.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### 8.1 Systematische Übersichten der Hauptsammlung

#### **Anderson 2008**

Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Blood pressure response to transcendental meditation: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008; 21(3): 310-316.

#### **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.

#### **Dickinson 2008**

Dickinson H, Campbell F, Beyer F, Nicolson D, Cook J, Ford G et al. Relaxation therapies for the management of primary hypertension in adults: a Cochrane review. *J Hum Hypertens* 2008; 22(12): 809-820.

Dickinson HO, Campbell F, Beyer FR, Nicolson DJ, Cook JV, Ford GA et al. Relaxation therapies for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004935.

#### **Greenhalgh 2009**

Greenhalgh J, Dickson R, Dunder Y. The effects of biofeedback for the treatment of essential hypertension: a systematic review. *Health Technol Assess* 2009; 13(46): 1-104.

Greenhalgh J, Dickson R, Dunder Y. Biofeedback for hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2010; 28(4): 644-652.

#### **Lee 2007**

Lee MS, Pittler MH, Guo R, Ernst E. Qigong for hypertension: a systematic review of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2007; 25(8): 1525-1532.

#### **Ng 2009**

Ng BHP, Tsang HWH. Psychophysiological outcomes of health qigong for chronic conditions: a systematic review. *Psychophysiology* 2009; 46(2): 257-269.

#### **Ospina 2007**

Ospina MB, Bond K, Karkhaneh M, Buscemi N, Dryden DM, Barnes V et al. Clinical trials of meditation practices in health care: characteristics and quality. *J Altern Complement Med* 2008; 14(10): 1199-1213.

Ospina MB, Bond K, Karkhaneh M, Tjosvold L, Vandermeer B, Liang Y et al. Meditation practices for health: state of the research; AHRQ publication no. 07-E010 [online]. 06.2007 [Zugriff: 03.05.2011]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 155). URL: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/meditation/medit.pdf>.

## **8.2 Systematische Übersichten der Evidenzsammlung**

### **Canter 2004**

Canter PH, Ernst E, Canter PH, Ernst E. Insufficient evidence to conclude whether or not Transcendental Meditation decreases blood pressure: results of a systematic review of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2004; 22(11): 2049-2054.

### **Guo 2008**

Guo X, Zhou B, Nishimura T, Teramukai S, Fukushima M. Clinical effect of Qigong practice on essential hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med* 2008; 14(1): 27-37.

### **Nakao 2003**

Nakao M, Yano E, Nomura S, Kuboki T. Blood pressure-lowering effects of biofeedback treatment in hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res* 2003; 26(1): 37-46.

### **Yucha 2001**

Yucha CB, Clark L, Smith M, Uris P, LaFleur B, Duval S. The effect of biofeedback in hypertension. *Appl Nurs Res* 2001; 14(1): 29-35.

## **8.3 Randomisierte kontrollierte Studien**

### **Agras 1987**

Agras WS, Taylor CB, Kraemer HC, Southam MA, Schneider JA. Relaxation training for essential hypertension at the worksite: II: the poorly controlled hypertensive. *Psychosom Med* 1987; 49(3): 264-273.

### **Aivazyan 1988**

Aivazyan TA, Zaitsev VP, Yurenev AP. Autogenic training in the treatment and secondary prevention of essential hypertension: five-year follow-up. *Health Psychol* 1988; 7(Suppl): 201-208.

### **Blanchard 1993**

Blanchard EB, Eisele G, Gordon MA, Cornish PJ, Wittrock DA, Gilmore L et al. Thermal biofeedback as an effective substitute for sympatholytic medication in moderate hypertension: a failure to replicate. *Biofeedback Self Regul* 1993; 18(4): 237-253.

**Chesney 1987**

Chesney MA, Black GW, Swan GE, Ward MM. Relaxation training for essential hypertension at the worksite; I: the untreated mild hypertensive. *Psychosom Med* 1987; 49(3): 250-263.

**Crowther 1983**

Crowther JH. Stress management training and relaxation imagery in the treatment of essential hypertension. *J Behav Med* 1983; 6(2): 169-187.

**Friedman 1977**

Friedman H, Taub HA. The use of hypnosis and biofeedback procedures for essential hypertension. *Int J Clin Exp Hypn* 1977; 25(4): 335-347.

Friedman H, Taub HA. A six-month follow-up of the use of hypnosis and biofeedback procedures in essential hypertension. *Am J Clin Hypn* 1978; 20(3): 184-188.

**Goldstein 1982**

Goldstein I, Shapiro D, Thananopavarn C, Sambhi M. Comparison of drug and behavioral treatments of essential hypertension. *Health Psychol* 1982; 1(1): 7-26.

**Hatch 1985**

Hatch JP, Klatt KD, Supik JD, Rios N, Fisher JG, Bauer RL et al. Combined behavioral and pharmacological treatment of essential hypertension. *Biofeedback Self Regul* 1985; 10(2): 119-138.

**Kuang 1987**

Kuang AK, Wang CX, Li G, Xu DH, Qian YS, Huang ML. Effect of Qigong therapy on plasma 18-OH-DOC level in hypertensives. *J Tradit Chin Med* 1987; 7(3): 169-170.

**Modesti 2010**

Modesti PA, Ferrari A, Bazzini C, Costanzo G, Simonetti I, Taddei S et al. Psychological predictors of the antihypertensive effects of music-guided slow breathing. *J Hypertens* 2010; 28(5): 1097-1103.

**Patel 1981**

Patel C, Marmot MG, Terry DJ, Carruthers M, Hunt B, Patel M. Trial of relaxation in reducing coronary risk: four year follow up. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6475): 1103-1106.

Patel C, Marmot MG, Terry DJ. Controlled trial of biofeedback-aided behavioural methods in reducing mild hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282(6281): 2005-2008.

**Patel 1988**

Patel C, Marmot M. Can general practitioners use training in relaxation and management of stress to reduce mild hypertension? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296(6614): 21-24.

**Schein 2001**

Schein MH, Gavish B, Herz M, Rosner-Kahana D, Naveh P, Knishkowsky B et al. Treating hypertension with a device that slows and regularises breathing: a randomised, double-blind controlled study. *J Hum Hypertens* 2001; 15(4): 271-278.

**Shapiro 1997**

Shapiro D, Hui KK, Oakley ME, Pasic J, Jamner LD. Reduction in drug requirements for hypertension by means of a cognitive-behavioral intervention. *Am J Hypertens* 1997; 10(1): 9-17.

**Southam 1982**

Southam MA, Agras WS, Taylor CB, Kraemer HC. Relaxation training: blood pressure lowering during the working day. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(6): 715-717.

Agras WS, Southam MA, Taylor CB. Long-term persistence of relaxation-induced blood pressure lowering during the working day. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51(5): 792-794.

**Taylor 1977**

Taylor CB, Farquhar JW, Nelson E, Agras S. Relaxation therapy and high blood pressure. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34(3): 339-342.

## 9 Literatur

1. Statistisches Bundesamt. Vorzeitige Sterblichkeit (Tod unter 65/70 Jahren, mit/ohne Altersstandardisierung, ab 1998); ad hoc Tabelle [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 12.01.2011 [Zugriff: 12.01.2011]. 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. 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.
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. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. BMJ 2009; 339: b4567.
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. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation 1999; 99(16): 2192-2217.
11. Figueredo VM. The time has come for physicians to take notice: the impact of psychosocial stressors on the heart. Am J Med 2009; 122(8): 704-712.



12. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 953-962.
13. Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA* 2003; 290(16): 2138-2148.
14. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31(Sonderheft 2 Therapieempfehlungen): 1-30.
15. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie [online]. 01.06.2008 [Zugriff: 12.01.2011]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/046-001.pdf>.
16. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NRC et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension; part 2: therapy. *Can J Cardiol* 2010; 26(5): 249-258.
17. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18(3): 139-185.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care [online]. 28.06.2006 [Zugriff: 16.04.2010]. (NICE clinical guidelines; Band 34). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10986/30111/30111.pdf>.
19. 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>.
20. Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress* 2007; 10(2): 109-120.
21. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(13): 1237-1246.
22. Siegrist J. Psychosoziale Einflüsse auf Entstehung und Verlauf der koronaren Herzerkrankung. *Herz* 2001; 26: 316-325.
23. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet* 2007; 370(9592): 1089-1100.

24. Kaluza G. Stressbewältigung: Trainingsmanual zur psychologischen Gesundheitsförderung. Berlin: Springer; 2004.
25. Kaluza G. Effekte eines kognitiv-behavioralen Stressbewältigungstrainings auf Belastungen, Bewältigung und (Wohl-)Befinden: eine randomisierte, prospektive Interventionsstudie in der primären Prävention. Zeitschrift für Klinische Psychologie 1998; 27(4): 234-243.
26. Siegrist J, Dragano N. Psychosoziale Belastungen und Erkrankungsrisiken im Erwerbsleben. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008; 51(3): 305-312.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion; Abschlussbericht; Auftrag A05/21A [online]. 31.08.2006 [Zugriff: 12.01.2011]. (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).
28. 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: 12.01.2011]. (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).
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Steigerung der körperlichen Aktivität; Rapid Report; Auftrag A05-21D [online]. 23.08.2010 [Zugriff: 12.01.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 75). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-21D\\_Rapid-Report\\_Nichtmedikamentose\\_Behandlungsstrategien\\_bei\\_Hypertonie\\_Steigerung\\_der\\_koerperlichen\\_Aktivitaet.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-21D_Rapid-Report_Nichtmedikamentose_Behandlungsstrategien_bei_Hypertonie_Steigerung_der_koerperlichen_Aktivitaet.pdf).
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 12.01.2011]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
31. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(11): 1271-1278.
32. 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.

33. Jadad AR, Murray WE. Randomized controlled trials: questions, answers and musings. Malden: BMJ Books; 2007.
34. 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.
35. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
36. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
37. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6488): 97-104.
38. Friedman H, Taub HA. A six-month follow-up of the use of hypnosis and biofeedback procedures in essential hypertension. *Am J Clin Hypn* 1978; 20(3): 184-188.
39. Goldstein I, Shapiro D, Thananopavarn C, Sambhi M. Comparison of drug and behavioral treatments of essential hypertension. *Health Psychol* 1982; 1(1): 7-26.
40. Shapiro D, Hui KK, Oakley ME, Pasic J, Jamner LD. Reduction in drug requirements for hypertension by means of a cognitive-behavioral intervention. *Am J Hypertens* 1997; 10(1): 9-17.
41. Patel C, Marmot MG, Terry DJ, Carruthers M, Hunt B, Patel M. Trial of relaxation in reducing coronary risk: four year follow up. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6475): 1103-1106.
42. Miller ME, Morgan TM, Espeland MA, Emerson SS. Group comparisons involving missing data in clinical trials: a comparison of estimates and power (size) for some simple approaches. *Stat Med* 2001; 20(16): 2383-2397.
43. Van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med* 2002; 21(4): 589-624.
44. The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1984; 144(5): 1045-1057.
45. Rogers RW. A protection motivation theory of fear appeals and attitude change. *J Psychol* 1975; 91(1): 93-114.

46. Prochaska JO, Diclemente CC. Self change processes, self efficacy and decisional balance across five stages of smoking cessation. In: Engstrom PF, Anderson PN, Mortenson LE (Ed). *Advances in cancer control: epidemiology and research*. New York: Liss; 1984. S. 131-140.
47. Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie. *International erfolgreiche Interventionen der Prävention und ihre Übertragbarkeit auf Deutschland* [online]. 22.10.2007 [Zugriff: 20.04.2011]. URL: [http://www.boeckler.de/pdf/pm\\_2007\\_10\\_22\\_praevention.pdf](http://www.boeckler.de/pdf/pm_2007_10_22_praevention.pdf).
48. Roth AD, Pilling S. The competences required to deliver effective cognitive and behavioural therapy for people with depression and with anxiety disorders [online]. 19.09.2007 [Zugriff: 10.08.2011]. URL: [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_078535.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_078535.pdf).
49. Quality Assurance Agency for Higher Education. *Subject benchmark statements: health care programmes; physiotherapy*. Gloucester: QAA; 2001. URL: <http://www.qaa.ac.uk/academicinfrastructure/benchmark/health/physio.pdf>.
50. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011; 171(2): 134-140.
51. 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.
52. Eady AM, Wilczynski NL, Haynes RB. PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(1): 34-40.
53. 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.
54. Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005; 330(7501): 1179.

**Anhang A – Suchstrategie der Literaturrecherche nach systematischen Übersichten****1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE 1980 to 2010 May 28

Es wurde folgender Filter übernommen: Systematic Review: Wong [51] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | exp *Hypertension/  |
| 2  | Diastolic Blood Pressure/   |
| 3  | Systolic Blood Pressure/  |
| 4  | Blood Pressure Regulation/  |
| 5  | (hypertens* or 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  | hypertension.ti,ab.   |
| 9  | or/1,7-8  |
| 10 | Breathing Exercise/   |
| 11 | Meditation/   |
| 12 | Behavior Therapy/   |
| 13 | Cognitive Therapy/  |
| 14 | exp Coping Behavior/  |
| 15 | Feedback System/  |
| 16 | Relaxation Training/  |
| 17 | Alternative Medicine/   |
| 18 | Autogenic Training/   |
| 19 | Transcendental Meditation/  |
| 20 | Yoga/   |
| 21 | Anger/  |
| 22 | Assertiveness/  |
| 23 | relaxation.ti,ab.   |
| 24 | assertiveness.ti,ab.  |
| 25 | biofeedback.ti,ab.  |

| #  | Searches   |
|----|--|
| 26 | (meditation or meditations or meditative).ti,ab.   |
| 27 | yoga.ti,ab.  |
| 28 | autogenic.ti,ab.   |
| 29 | ((behavio?ral or anger or cognitive or breathing) adj3 (treatment* or technique* or therapy or therapies or intervention*)).ti,ab. |
| 30 | (stress adj3 (reduc* or management)).ti,ab.  |
| 31 | or/10-30   |
| 32 | meta analysis*.mp. or search*.tw. or review.pt.  |
| 33 | and/9,31-32  |
| 34 | limit 33 to yr="2000 -Current"   |

## 2. MEDLINE

### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to May Week 3 2010
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 28, 2010
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 28, 2010

Es wurde folgender Filter angepasst: Systematic Review: Wong [51] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | exp Hypertension/   |
| 2  | hypertension.ti,ab.   |
| 3  | ((hypertens* or blood pressur* or bloodpressur*) and (change* or decline* or decrease* or elevated or lower* or reduc*)).ti,ab. |
| 4  | or/1-3  |
| 5  | Breathing Exercises/  |
| 6  | Relaxation Therapy/   |
| 7  | Behavior Therapy/   |
| 8  | Cognitive Therapy/  |
| 9  | Biofeedback, Psychology/  |
| 10 | Meditation/   |
| 11 | Autogenic Training/   |

| #  | Searches  |
|----|---|
| 12 | Yoga/   |
| 13 | Anger/  |
| 14 | Assertiveness/  |
| 15 | relaxation.ti,ab.   |
| 16 | assertiveness.ti,ab.  |
| 17 | biofeedback.ti,ab.  |
| 18 | (meditation or meditations or meditative).ti,ab.  |
| 19 | yoga.ti,ab.   |
| 20 | autogenic.ti,ab.  |
| 21 | ((behavioral or anger or cognitive or breathing) adj3 (treatment* or technique* or therapy or therapies or intervention*)).ti,ab. |
| 22 | (stress adj3 (reduc* or management)).ti,ab.   |
| 23 | or/5-22   |
| 24 | 4 and 23  |
| 25 | meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw.   |
| 26 | meta-analysis as topic/   |
| 27 | review literature as topic/   |
| 28 | 25 or 26 or 27  |
| 29 | 24 and 28   |
| 30 | limit 29 to yr="2000 -Current"  |

### 3. PubMed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

Es wurde folgender Filter übernommen: Systematic Review: Wong [51] – High specificity strategy (Pubmed version, only textwords)

| Search | Most Recent Queries   |
|--------|---|
| #1     | Search hypertension[tiab]   |
| #2     | Search ((hypertens*[tiab] or blood pressure*[tiab] or bloodpressure*[tiab]) and (change*[tiab] or decline*[tiab] or decrease*[tiab] or elevated[tiab] or lower*[tiab] or reduc*[tiab]))                   |
| #3     | Search #1 or #2   |
| #4     | Search relaxation[tiab]   |
| #5     | Search assertiveness[tiab]  |
| #6     | Search biofeedback[tiab]  |
| #7     | Search meditation[tiab] or meditations[tiab] or meditative[tiab]  |
| #8     | Search yoga[tiab]   |
| #9     | Search autogenic[tiab]  |
| #10    | Search (behavioral[tiab] or behavioural[tiab] or anger[tiab] or cognitive[tiab] or breathing[tiab]) and (treatment*[tiab] or technique*[tiab] or therapy[tiab] or therapies[tiab] or intervention*[tiab]) |
| #11    | Search stress[tiab] and (reduc*[tiab] or management[tiab])  |
| #12    | Search #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11   |
| #13    | Search #3 and #12   |
| #14    | Search publisher[49] or in process[49]  |
| #15    | Search #13 and #14  |
| #16    | Search systematic review*[tiab]   |
| #17    | Search search[tiab]   |
| #18    | Search medline[tiab]  |
| #19    | Search #16 or #17 or #18  |
| #20    | Search #15 and #19  |



#### 4. PsycINFO

##### Suchoberfläche: Ovid

- PsycINFO 1806 to May Week 4 2010

Es wurde folgender Filter übernommen: Systematic Review: Eady [52] – Small drop in specificity with a substantive gain in sensitivity

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | exp Hypertension/   |
| 2  | exp Blood Pressure/   |
| 3  | (hypertens* or blood pressur* or bloodpressur*).ti,ab.  |
| 4  | or/1-3  |
| 5  | Alternative Medicine/   |
| 6  | Autogenic Training/   |
| 7  | Meditation/   |
| 8  | exp Relaxation Therapy/   |
| 9  | Cognitive Therapy/  |
| 10 | exp Behavior Modification/  |
| 11 | Stress Management/  |
| 12 | Anger/  |
| 13 | Anger Control/  |
| 14 | Assertiveness Training/   |
| 15 | Zen Buddhism/   |
| 16 | exp Biofeedback/  |
| 17 | Yoga/   |
| 18 | relaxation.ti,ab.   |
| 19 | assertiveness.ti,ab.  |
| 20 | biofeedback.ti,ab.  |
| 21 | (meditation or meditations or meditative).ti,ab.  |
| 22 | yoga.ti,ab.   |
| 23 | autogenic.ti,ab.  |
| 24 | ((behavioral or anger or cognitive or breathing) adj3 (treatment* or technique* or therapy or therapies or intervention*)).ti,ab. |
| 25 | (stress adj3 (reduc* or management)).ti,ab.   |

| #  | Searches  |
|----|---|
| 26 | or/5-25   |
| 27 | (meta-analysis or effectiveness or search*).tw. |
| 28 | and/4,26-27                                     |
| 29 | limit 28 to yr="2000 -Current"                  |

## 5. The Cochrane Library

### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 5, 2010
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 2, 2010
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 2, 2010

| #   | Searches  |
|-----|---|
| #1  | MeSH descriptor Hypertension explode all trees  |
| #2  | ((hypertens* or blood pressure* or bloodpressure*) and (change* or decline* or decrease* or elevated or lower* or reduc*)):ti,ab                  |
| #3  | hypertension:ti,ab  |
| #4  | (#1 OR #2 OR #3)  |
| #5  | MeSH descriptor Breathing Exercises explode all trees   |
| #6  | MeSH descriptor Relaxation Therapy explode all trees  |
| #7  | MeSH descriptor Behavior Therapy, this term only  |
| #8  | MeSH descriptor Cognitive Therapy explode all trees   |
| #9  | MeSH descriptor Biofeedback, Psychology explode all trees   |
| #10 | MeSH descriptor Meditation explode all trees  |
| #11 | MeSH descriptor Autogenic Training explode all trees  |
| #12 | MeSH descriptor Yoga explode all trees  |
| #13 | MeSH descriptor Anger explode all trees   |
| #14 | MeSH descriptor Assertiveness explode all trees   |
| #15 | (relaxation or assertiveness or biofeedback or meditation or meditations or meditative or yoga or autogenic):ti,ab                                |
| #16 | ((behavioral or behavioural or anger or cognitive or breathing) NEAR/3 (treatment* or technique* or therapy or therapies or intervention*)):ti,ab |
| #17 | (stress NEAR/3 (reduc* or management)):ti,ab  |
| #18 | (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15   |

| #   | Searches                 |
|-----|--------------------------|
|     | OR #16 OR #17)           |
| #19 | (#4 AND #18)             |
| #20 | (#19), from 2000 to 2010 |

**Anhang B – Suchstrategie der Ergänzungsrecherche nach Primärliteratur****1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE 1980 to 2010 July 26

Es wurde folgender Filter übernommen: RCT: Wong [51] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | exp *Hypertension/  |
| 2  | Diastolic Blood Pressure/   |
| 3  | Systolic Blood Pressure/  |
| 4  | Blood Pressure Regulation/  |
| 5  | (hypertens* or 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  | hypertension.ti,ab.   |
| 9  | or/1,7-8  |
| 10 | Breathing Exercise/   |
| 11 | Meditation/   |
| 12 | Behavior Therapy/   |
| 13 | Cognitive Therapy/  |
| 14 | exp Coping Behavior/  |
| 15 | Feedback System/  |
| 16 | Relaxation Training/  |
| 17 | Alternative Medicine/   |
| 18 | Autogenic Training/   |
| 19 | Transcendental Meditation/  |
| 20 | Yoga/   |
| 21 | Anger/  |
| 22 | Assertiveness/  |
| 23 | relaxation.ti,ab.   |
| 24 | assertiveness.ti,ab.  |
| 25 | biofeedback.ti,ab.  |

| #  | Searches   |
|----|--|
| 26 | (meditation or meditations or meditative).ti,ab.   |
| 27 | yoga.ti,ab.  |
| 28 | autogenic.ti,ab.   |
| 29 | ((behavio?ral or anger or cognitive or breathing) adj3 (treatment* or technique* or therapy or therapies or intervention*)).ti,ab. |
| 30 | (stress adj3 (reduc* or management)).ti,ab.  |
| 31 | or/10-30   |
| 32 | random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.   |
| 33 | and/9,31-32  |
| 34 | limit 33 to yr="2007 -Current"   |

## 2. MEDLINE

### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to July Week 2 2010
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 26, 2010
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 26, 2010

Es wurde folgender Filter übernommen: RCT: Lefebvre [53] – Cochrane HSSS Filter, sensitivity-maximizing version (2008 revision)

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | exp Hypertension/   |
| 2  | hypertension.ti,ab.   |
| 3  | ((hypertens* or blood pressur* or bloodpressur*) and (change* or decline* or decrease* or elevated or lower* or reduc*)).ti,ab. |
| 4  | or/1-3  |
| 5  | Breathing Exercises/  |
| 6  | Relaxation Therapy/   |
| 7  | Behavior Therapy/   |
| 8  | Cognitive Therapy/  |
| 9  | Biofeedback, Psychology/  |
| 10 | Meditation/   |
| 11 | Autogenic Training/   |

| #  | Searches  |
|----|---|
| 12 | Yoga/   |
| 13 | Anger/  |
| 14 | Assertiveness/  |
| 15 | relaxation.ti,ab.   |
| 16 | assertiveness.ti,ab.  |
| 17 | biofeedback.ti,ab.  |
| 18 | (meditation or meditations or meditative).ti,ab.  |
| 19 | yoga.ti,ab.   |
| 20 | autogenic.ti,ab.  |
| 21 | ((behavioral or anger or cognitive or breathing) adj3 (treatment* or technique* or therapy or therapies or intervention*)).ti,ab. |
| 22 | (stress adj3 (reduc* or management)).ti,ab.   |
| 23 | or/5-22   |
| 24 | randomized controlled trial.pt.   |
| 25 | controlled clinical trial.pt.   |
| 26 | randomized.ab.  |
| 27 | placebo.ab.   |
| 28 | clinical trial as topic/  |
| 29 | randomly.ab.  |
| 30 | trial.ti.   |
| 31 | 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30  |
| 32 | (animals not (humans and animals)).sh.  |
| 33 | 31 not 32   |
| 34 | and/4,23,33   |
| 35 | limit 34 to yr="2007 -Current"  |

### 3. PubMed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Es wurde folgender Filter übernommen: RCT: Haynes [54] – Top search strategy yielding highest sensitivity (Pubmed version, only textwords)

| Search | Most Recent Queries   |
|--------|---|
| #1     | Search hypertension[tiab]   |
| #2     | Search ((hypertens*[tiab] or blood pressure*[tiab] or bloodpressure*[tiab]) and (change*[tiab] or decline*[tiab] or decrease*[tiab] or elevated[tiab] or lower*[tiab] or reduc*[tiab]))                   |
| #3     | Search #1 or #2   |
| #4     | Search relaxation[tiab] or assertiveness[tiab] or biofeedback[tiab] or meditation[tiab] or meditations[tiab] or meditative[tiab] or yoga[tiab] or autogenic[tiab]   |
| #5     | Search (behavioral[tiab] or behavioural[tiab] or anger[tiab] or cognitive[tiab] or breathing[tiab]) and (treatment*[tiab] or technique*[tiab] or therapy[tiab] or therapies[tiab] or intervention*[tiab]) |
| #6     | Search stress[tiab] AND (reduc*[tiab] or management[tiab])  |
| #7     | Search #4 or #5 or #6   |
| #8     | Search #3 and #7  |
| #9     | Search publisher[49] or in process[49]  |
| #10    | Search #8 and #9  |
| #11    | Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract])  |
| #12    | Search #10 and #11  |

#### 4. PsycINFO

##### Suchoberfläche: Ovid

- PsycINFO 1806 to July Week 3 2010

Es wurde folgender Filter übernommen: RCT: Eady [52] – Small drop in sensitivity with a substantive gain in specificity

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | exp Hypertension/   |
| 2  | exp Blood Pressure/   |
| 3  | hypertension.ti,ab.   |
| 4  | ((hypertens* or blood pressur* or bloodpressur*) and (change* or decline* or decrease* or elevated or lower* or reduc*)).ti,ab.   |
| 5  | or/1-4  |
| 6  | Alternative Medicine/   |
| 7  | Autogenic Training/   |
| 8  | Meditation/   |
| 9  | exp Relaxation Therapy/   |
| 10 | Cognitive Therapy/  |
| 11 | exp Behavior Modification/  |
| 12 | Stress Management/  |
| 13 | Anger/  |
| 14 | Anger Control/  |
| 15 | Assertiveness Training/   |
| 16 | Zen Buddhism/   |
| 17 | exp Biofeedback/  |
| 18 | Yoga/   |
| 19 | relaxation.ti,ab.   |
| 20 | assertiveness.ti,ab.  |
| 21 | biofeedback.ti,ab.  |
| 22 | (meditation or meditations or meditative).ti,ab.  |
| 23 | yoga.ti,ab.   |
| 24 | autogenic.ti,ab.  |
| 25 | ((behavioral or anger or cognitive or breathing) adj3 (treatment* or technique* or therapy or therapies or intervention*)).ti,ab. |



| #  | Searches                                    |
|----|---|
| 26 | (stress adj3 (reduc* or management)).ti,ab. |
| 27 | or/6-26                                     |
| 28 | (control* or random*).tw.                   |
| 29 | exp treatment/                              |
| 30 | or/28-29                                    |
| 31 | and/5,27,30                                 |
| 32 | (placebo* or random*).tw.                   |
| 33 | exp treatment/                              |
| 34 | or/32-33                                    |
| 35 | and/5,27,34                                 |
| 36 | limit 35 to yr="2007 -Current"              |

## 5. The Cochrane Library

### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 3,2010

| #   | Searches   |
|-----|--|
| #1  | MeSH descriptor Hypertension explode all trees   |
| #2  | ((hypertens* or blood pressure* or bloodpressure*) and (change* or decline* or decrease* or elevated or lower* or reduc*)):ti,ab |
| #3  | hypertension:ti,ab   |
| #4  | (#1 OR #2 OR #3)   |
| #5  | MeSH descriptor Breathing Exercises explode all trees  |
| #6  | MeSH descriptor Relaxation Therapy explode all trees   |
| #7  | MeSH descriptor Behavior Therapy, this term only   |
| #8  | MeSH descriptor Cognitive Therapy explode all trees  |
| #9  | MeSH descriptor Biofeedback, Psychology explode all trees  |
| #10 | MeSH descriptor Meditation explode all trees   |
| #11 | MeSH descriptor Autogenic Training explode all trees   |
| #12 | MeSH descriptor Yoga explode all trees   |
| #13 | MeSH descriptor Anger explode all trees  |
| #14 | MeSH descriptor Assertiveness explode all trees  |

| #   | Searches  |
|-----|---|
| #15 | (relaxation or assertiveness or biofeedback or meditation or meditations or meditative or yoga or autogenic):ti,ab                                |
| #16 | ((behavioral or behavioural or anger or cognitive or breathing) NEAR/3 (treatment* or technique* or therapy or therapies or intervention*)):ti,ab |
| #17 | (stress NEAR/3 (reduc* or management)):ti,ab  |
| #18 | (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)  |
| #19 | (#4 AND #18)  |
| #20 | (#19), from 2007 to 2010  |

## Anhang C – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Übersichten

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

1. Bloom BS, Retbi A, Dahan S, Jonsson E. Evaluation of randomized controlled trials on complementary and alternative medicine. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16(1): 13-21.
2. Boulware LE, Daumit GL, Frick KD, Minkovitz CS, Lawrence RS, Powe NR. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med* 2001; 21(3): 221-232.
3. Bradt J, Dileo C. Music for stress and anxiety reduction in coronary heart disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006577.
4. Chiesa A, Serretti A. A systematic review of neurobiological and clinical features of mindfulness meditations. *Psychol Med* 2010; 40(8): 1239-1252.
5. Innes KE, Vincent HK. The influence of yoga-based programs on risk profiles in adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007; 4(4): 469-486.
6. Khalsa SB. Yoga as a therapeutic intervention: a bibliometric analysis of published research studies. *Indian J Physiol Pharmacol* 2004; 48(3): 269-285.
7. Knight KM, McGowan L, Dickens C, Bundy C. A systematic review of motivational interviewing in physical health care settings. *Br J Health Psychol* 2006; 11(Pt 2): 319-332.
8. Pickering TG. Effects of stress and behavioral interventions in hypertension: pain and blood pressure. *J Clin Hypertens* 2003; 5(5): 359-361.
9. Rogers CE, Larkey LK, Keller C. A review of clinical trials of Tai Chi and Qigong in older adults. *West J Nurs Res* 2009; 31(2): 245-279.
10. Sebrechts EH, Falger PR, Bar FW. Risk factor modification through nonpharmacological interventions in patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000; 48(4-5): 425-441.
11. Stefano GB, Esch T. Integrative medical therapy: examination of meditation's therapeutic and global medicinal outcomes via nitric oxide (review). *Int J Mol Med* 2005; 16(4): 621-630.
12. Van Dixhoorn J, White A. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(3): 193-202.

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

1. The management of hypertension in primary care: updated guidance from NICE; part 2. *MeReC Bulletin* 2006; 17(1): 3-13.
2. Astin JA, Shapiro SL, Eisenberg DM, Forsys KL. Mind-body medicine: state of the science, implications for practice. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16(2): 131-147.
3. Barnes VA, Orme-Johnson DW. Clinical and pre-clinical applications of the Transcendental Meditation Program in the prevention and treatment of essential hypertension and cardiovascular disease in youth and adults. *Curr Hypertens Rev* 2006; 2(3): 207-218.
4. Bennett MT, Ignaszewski A, Lear SA. Lifestyle modifications in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rev* 2008; 4(4): 266-274.
5. Bhatt S, Luqman-Arafath T, Guleria R. Non-pharmacological management of hypertension. *Indian J Med Sci* 2007; 61(11): 616-624.
6. Bonadonna R. Meditation's impact on chronic illness. *Holist Nurs Pract* 2003; 17(6): 309-319.
7. Chockalingam A, Campbell N. Management of hypertension: diagnosis and lifestyle modification. *Indian Heart J* 2005; 57(6): 639-643.
8. Cohen D, Townsend RR. Yoga and hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9(10): 800-801.
9. Dickey RA, Janick JJ. Lifestyle modifications in the prevention and treatment of hypertension. *Endocr Pract* 2001; 7(5): 392-399.
10. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Beyer FR, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: reply. *J Hypertens* 2006; 24(10): 2116-2117.
11. Elliott WJ, Izzo JL Jr. Device-guided breathing to lower blood pressure: case report and clinical overview. *MedGenMed* 2006; 8(3).
12. Ernst E. Complementary/alternative medicine for hypertension: a mini-review. *Wien Med Wochenschr* 2005; 155(17-18): 386-391.
13. Giardino ND, McGrady A, Andrasik P. Stress management and relaxation therapies for somatic disorders. In: Lehrer PM, Woolfork RL, Sime WE (Ed). *Principles and practice of stress management*. New York: Guilford Press; 2007. S. 682-702.
14. Gilbert C. Clinical applications of breathing regulation: beyond anxiety management. *Behav Modif* 2003; 27(5): 692-709.

15. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NRC et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension; part 2: therapy. *Can J Cardiol* 2010; 26(5): 249-258.
16. Innes KE, Selfe TK, Taylor AG. Menopause, the metabolic syndrome, and mind-body therapies. *Menopause* 2008; 15(5): 1005-1013.
17. Keast ML, Adamo KB. The Finnish sauna bath and its use in patients with cardiovascular disease. *J Cardpulm Rehabil* 2000; 20(4): 225-230.
18. Kerr K. Relaxation techniques: a critical review. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine* 2000; 12(1): 51-89.
19. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, Bell CM, Mahon JL, Leiter LA et al. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension; part 2: therapy. *Can J Cardiol* 2009; 25(5): 287-298.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. King MS, Carr T, D'Cruz C. Transcendental meditation, hypertension and heart disease. *Aust Fam Physician* 2002; 31(2): 164-168.
25. Kondwani KA, Lollis CM. Is there a role for stress management in reducing hypertension in African Americans? *Ethn Dis* 2001; 11(4): 788-792.
26. Labarthe D, Ayala C. Nondrug interventions in hypertension prevention and control. *Cardiol Clin* 2002; 20(2): 249-263.
27. Lopes AA, James SA, Port FK, Ojo AO, Agodoa LY, Jamerson KA. Meeting the challenge to improve the treatment of hypertension in blacks. *J Clin Hypertens* 2003; 5(6): 393-401.

28. Maizes V. Integrative approaches to hypertension. *Clinics in Family Practice* 2002; 4(4): 895-910.
29. Mamtani R, Mamtani R. Ayurveda and yoga in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev* 2005; 13(3): 155-162.
30. Matthis M. Metaanalyse: Transzendente Meditation (TM) senkt den Blutdruck. *MMW Fortschr Med* 2008; 150(21): 25.
31. Moravec CS. Biofeedback therapy in cardiovascular disease: rationale and research overview. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(Suppl 2): S35-S38.
32. Nahas R. Complementary and alternative medicine approaches to blood pressure reduction: an evidence-based review. *Can Fam Physician* 2008; 54(11): 1529-1533.
33. Parati G, Steptoe A. Stress reduction and blood pressure control in hypertension: a role for transcendental meditation? *J Hypertens* 2004; 22(11): 2057-2060.
34. Parrella A, Merlin T. RESPeRATE: self guided breathing device for the treatment of hypertension in the home [online]. 05.2004 [Zugriff: 03.05.2011]. (Horizon Scanning Prioritising Summaries; Band 5(2)).  
URL: [http://www.health.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/07C77EB22AFF5C91CA2575AD0080F2F3/\\$File/v5\\_2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/07C77EB22AFF5C91CA2575AD0080F2F3/$File/v5_2.pdf).
35. Pickering TG. Behavioral treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3(2): 115-117.
36. Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI, Gaylord-King C, Salerno JW, Anderson JW. Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(6): 520-528.
37. Schneider RH, Walton KG, Salerno JW, Nidich SI. Cardiovascular disease prevention and health promotion with the transcendental meditation program and Maharishi consciousness-based health care. *Ethn Dis* 2006; 16(3 Suppl 4). S4-15-S4-26.
38. Schwickert M, Langhorst J, Paul A, Michalsen A, Dobos GJ. Stressmanagement: Entspannung für Hypertoniker; aktiv oder meditativ. *MMW Fortschr Med* 2006; 148(47): 40-42.
39. Tejada T, Fornoni A, Lenz O, Materson BJ. Nonpharmacologic therapy for hypertension: does it really work? *Curr Cardiol Rep* 2006; 8(6): 418-424.
40. Terathongkum S, Pickler RH. Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *J Vasc Nurs* 2004; 22(3): 78-82.

41. Touyz RM, Campbell N, Logan A, Gledhill N, Petrella R, Padwal R. 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.

42. Walton KG, Schneider RH, Nidich S. Review of controlled research on the transcendental meditation program and cardiovascular disease: risk factors, morbidity, and mortality. *Cardiol Rev* 2004; 12(5): 262-266.

#### **S4: Übersicht im Volltext nicht verfügbar**

1. Hayes. *Biofeedback for the treatment of hypertension*. Landsdale: Hayes; 2006.

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

1. Morales AJ. Effects of psychosocial interventions in chronic diseases: a review of the available literature. *Rev Colomb Psiquiatr* 2007; 36(3): 530-541.

#### **S7: Suche oder Studienselektion nicht valide**

1. Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette ECD, Georgiades A, Tweedy D. Biobehavioral approaches to the treatment of essential hypertension. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70(3): 569-589.

2. Chiesa A. Zen meditation: an integration of current evidence. *J Altern Complement Med* 2009; 15(5): 585-592.

3. Eastridge DK. An integrative review of interventions to reduce peripheral arterial disease risk factors in African Americans. *J Vasc Nurs* 2009; 27(2): 31-45.

4. Innes KE, Bourguignon C, Taylor AG. Risk indices associated with the insulin resistance syndrome, cardiovascular disease, and possible protection with yoga: a systematic review. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18(6): 491-519.

5. Jayasinghe SR. Yoga in cardiac health (a review). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11(5): 369-375.

6. Kranitz L, Lehrer P. Biofeedback applications in the treatment of cardiovascular diseases. *Cardiol Rev* 2004; 12(3): 177-181.

7. Raub JA. Psychophysiologic effects of Hatha Yoga on musculoskeletal and cardiopulmonary function: a literature review. *J Altern Complement Med* 2002; 8(6): 797-812.

8. Stetter F, Kupper S. Autogenic training: a meta-analysis of clinical outcome studies. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002; 27(1): 45-98.

9. Walton KG, Schneider RH, Nidich SI, Salerno JW, Nordstrom CK, Bairey Merz CN. Psychosocial stress and cardiovascular disease; part 2: effectiveness of the Transcendental Meditation program in treatment and prevention. *Behav Med* 2002; 28(3): 106-123.
10. 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.
11. Yucha CB. Problems inherent in assessing biofeedback efficacy studies. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002; 27(1): 99-106.



**Anhang D – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen****RCTs aus systematischen Übersichten der Haupt- und Evidenzsammlung****E1: Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien des Rapid Reports**

1. Castillo-Richmond A, Schneider RH, Alexander CN, Cook R, Myers H, Nidich S et al. Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. *Stroke* 2000; 31(3): 568-573.

**E3: Vergleichsbehandlung entspricht nicht den Einschlusskriterien des Rapid Reports**

1. Agras WS, Schneider JA, Taylor CB. Relaxation training in essential hypertension: a failure of retraining in relaxation procedures. *Behav Ther* 1984; 15(2): 191-196.

2. Amigo I, Gonzalez A, Herrera J. Comparison of physical exercise and muscle relaxation training in the treatment of mild hypertension. *Stress Med* 1997; 13(1): 59-65.

3. Bennett P, Wallace L, Carroll D, Smith N. Treating type a behaviours and mild hypertension in middle-aged men. *J Psychosom Res* 1991; 35(2-3): 209-223.

4. Blanchard EB, Khramelashvili VV, McCoy GC, Aivazyan TA, McCaffrey RJ, Salenko BB et al. The USA-USSR collaborative cross-cultural comparison of autogenic training and thermal biofeedback in the treatment of mild hypertension. *Health Psychol* 1988; 7(Suppl): 175-192.

5. Blanchard EB, Eisele G, Vollmer A, Payne A, Gordon M, Cornish P et al. Controlled evaluation of thermal biofeedback in treatment of elevated blood pressure in unmedicated mild hypertension. *Biofeedback Self Regul* 1996; 21(2): 167-190.

6. Blanchard EB, McCoy GC, Musso A, Gerardi MA, Pallmeyer TP, Gerardi RJ et al. A controlled comparison of thermal biofeedback and relaxation training in the treatment of essential hypertension; I: short-term and long-term outcome. *Behav Ther* 1986; 17: 563-579.

7. Blanchard EB, Miller ST, Abel GG, Haynes MR, Wicker R. Evaluation of biofeedback in the treatment of borderline essential hypertension. *J Appl Behav Anal* 1979; 12(1): 99-109.

8. Calderon R Jr. Effects of nonpharmacological approaches on cholesterol levels in mild hypertensive African Americans: a pilot study of the Transcendental Meditation program and a health education program. Fairfield: Maharishi International University; 2000.

9. Irvine MJ, Logan AG. Relaxation behavior therapy as sole treatment for mild hypertension. *Psychosom Med* 1991; 53(6): 587-597.

10. Jacob RG, Shapiro AP, O'Hara P, Portser S, Kruger A, Gatsonis C et al. Relaxation therapy for hypertension: setting-specific effects. *Psychosom Med* 1992; 54(1): 87-101.

11. Johnston DW, Gold A, Kentish J, Smith D, Vallance P, Shah D et al. Effect of stress management on blood pressure in mild primary hypertension. *BMJ* 1993; 306(6883): 963-966.

12. Kondwani K, Schneider RH, Alexander CN, Sledge C, Staggers F, Clayborne M et al. Left ventricular mass regression with the Transcendental Meditation technique and a health education program in hypertensive African Americans. *J Soc Behav Pers* 2005; 17(1): 181-200.

13. Kondwani KA. Nonpharmacologic treatment of hypertensive heart disease in African Americans: a trial of the Transcendental Meditation program and a health education program. Fairfield: Maharishi University of Management; 1998.

14. Schneider RH, Alexander CN, Staggers F, Orme-Johnson DW, Rainforth M, Salerno JW et al. A randomized controlled trial of stress reduction in African Americans treated for hypertension for over one year. *Am J Hypertens* 2005; 18(1): 88-98.

15. Van Montfrans GA, Karemaker JM, Wieling W, Dunning AJ. Relaxation therapy and continuous ambulatory blood pressure in mild hypertension: a controlled study. *BMJ* 1990; 300(6736): 1368-1372.

16. Wadden TA. Relaxation therapy for essential hypertension: specific or nonspecific effects? *J Psychosom Res* 1984; 28(1): 53-61.

17. Zurawski RM, Smith TW, Houston BK. Stress management for essential hypertension: comparison with a minimally effective treatment, predictors of response to treatment, and effects on reactivity. *J Psychosom Res* 1987; 31(4): 453-462.

#### **E4: keine berichteten Endpunkte im Sinne des Rapid Reports**

1. Latha DR, Kaliappan KV. Yoga, pranayama, thermal biofeedback techniques in the management of stress and high blood pressure. *Indian J Psychol* 1991; 9(1-2): 36-46.

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

1. Paran E, Amir M, Yaniv N. Evaluating the response of mild hypertensives to biofeedback-assisted relaxation using a mental stress test. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1996; 27(2): 157-167.

#### **E6: Beobachtungsdauer < 24 Wochen**

1. Achmon J, Granek M, Golomb M, Hart J. Behavioral treatment of essential hypertension: a comparison between cognitive therapy and biofeedback of heart rate. *Psychosom Med* 1989; 51(2): 152-164.

2. Canino E, Cardona R, Monsalve P, Perez Acuna F, Lopez B, Fragachan F. A behavioral treatment program as a therapy in the control of primary hypertension. *Acta Cient Venez* 1994; 45(1): 23-30.
3. Irvine MJ, Johnston DW, Jenner DA, Marie GV. Relaxation and stress management in the treatment of essential hypertension. *J Psychosom Res* 1986; 30(4): 437-450.
4. Jurek IE, Higgins JT Jr, McGrady A. Interaction of biofeedback-assisted relaxation and diuretic in treatment of essential hypertension. *Biofeedback Self Regul* 1992; 17(2): 125-141.
5. McGrady A. Effects of group relaxation training and thermal biofeedback on blood pressure and related physiological and psychological variables in essential hypertension. *Biofeedback Self Regul* 1994; 19(1): 51-66.
6. Schneider RH, Staggers F, Alexander CN, Sheppard W, Rainforth M, Kondwani K et al. A randomised controlled trial of stress reduction for hypertension in older African Americans. *Hypertension* 1995; 26(5): 820-827.

## **RCTs aus der Ergänzungsrecherche**

### **E1: Patienten entsprechen nicht den Einschlusskriterien des Rapid Reports**

1. Jorgensen RS, Kolodziej ME. Suppressed anger, evaluative threat, and cardiovascular reactivity: a tripartite profile approach. *Int J Psychophysiol* 2007; 66(2): 102-108.
2. Richeson NE, Spross JA, Lutz K, Peng C. Effects of reiki on anxiety, depression, pain, and physiological factors in community-dwelling older adults. *Res Gerontol Nurs* 2010; 3(3): 187-199.
3. 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.
4. Taylor CB, Conrad A, Wilhelm FH, Strachowski D, Khaylis A, Neri E et al. Does improving mood in depressed patients alter factors that may affect cardiovascular disease risk? *J Psychiatr Res* 2009; 43(16): 1246-1252.
5. Toomey M. The effects of the Transcendental Meditation Program on carotid atherosclerosis and cardiovascular disease risk factors in Native Hawaiians. *Dissertation Abstracts International; Section B: the Sciences and Engineering* 2007; 68(6-B): 4169.

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

1. Bosworth HB, Olsen MK, Dudley T, Orr M, Goldstein MK, Datta SK et al. Patient education and provider decision support to control blood pressure in primary care: a cluster randomized trial. *Am Heart J* 2009; 157(3): 450-456.

2. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, Neary AM, Orr MM, Powers BJ et al. Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151(10): 687-695.
3. Bosworth HB, Olsen MK, McCant F, Harrelson M, Gentry P, Rose C et al. Hypertension Intervention Nurse Telemedicine Study (HINTS): testing a multifactorial tailored behavioral/educational and a medication management intervention for blood pressure control. *Am Heart J* 2007; 153(6): 918-924.
4. Burke V, Mansour J, Mori TA, Beilin LJ, Cutt HE, Wilson A. Changes in cognitive measures associated with a lifestyle program for treated hypertensives: a randomized controlled trial (ADAPT). *Health Educ Res* 2008; 23(2): 202-217.
5. 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.
6. Maloni HW. An intervention to effect hypertension, glycemic control, diabetes self-management, self-efficacy, and satisfaction with care in type 2 diabetic VA health care users with inadequate functional health literacy skills. *Dissertation Abstracts International; Section B: the Sciences and Engineering* 2007; 68(4-B): 2253.
7. Petrella RJ, Lattanzio CN, Shapiro S, Overend T. Improving aerobic fitness in older adults: effects of a physician-based exercise counseling and prescription program. *Can Fam Physician* 2010; 56(5): e191-e200.
8. Pugliese R, Zanella MT, Blay SL, Plavinik F, Andrade MA, Galvao R. Efficacy of lifestyle change psychological intervention in coronary risk reduction. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89(4): 225-230.
9. Reed SD, Li Y, Oddone EZ, Neary AM, Orr MM, Grubber JM et al. Economic evaluation of home blood pressure monitoring with or without telephonic behavioral self-management in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2010; 23(2): 142-148.
10. Schulz U, Pischke CR, Weidner G, Daubenmier J, Elliot-Eller M, Scherwitz L et al. Social support group attendance is related to blood pressure, health behaviours, and quality of life in the Multicenter Lifestyle Demonstration Project. *Psychol Health Med* 2008; 13(4): 423-437.
11. Svetkey LP, Pollak KI, Yancy WS, Dolor RJ, Batch BC, Samsa G et al. Hypertension improvement project: randomized trial of quality improvement for physicians and lifestyle modification for patients. *Hypertension* 2009; 54(6): 1226-1233.

**E3: Vergleichsbehandlung entspricht nicht den Einschlusskriterien des Rapid Reports**

1. Neves A, Alves AJ, Ribeiro F, Gomes JL, Oliveira J. The effect of cardiac rehabilitation with relaxation therapy on psychological, hemodynamic, and hospital admission outcome variables. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29(5): 304-309.

**E7: Publikationssprache entspricht nicht den Einschlusskriterien des Rapid Reports**

1. Wang GQ, Zhang YL. Randomly control study on nonage hypertension with the combined Tao cognition therapy with medication. *Chinese Journal of Clinical Psychology* 2007; 15(3): 326-328.

**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<br>flaws       |                          | major<br>flaws           |                          | minor<br>flaws           |                          | minimal<br>flaws         |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        | 7                        |

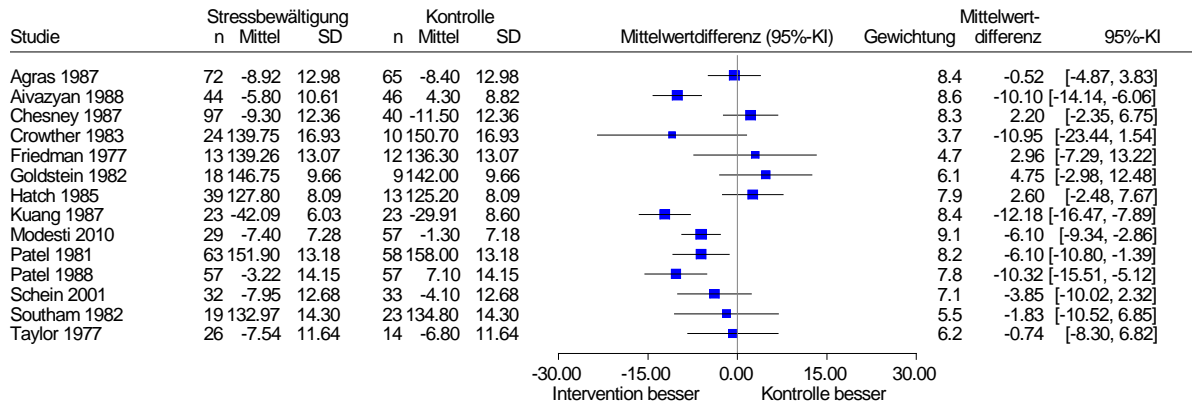
**Anhang F – Erläuterungen zur Nutzenbewertung auf Sekundärliteraturebene**

Tabelle 27: 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>1. 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>2. 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>1. 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>2. 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 – Meta-Analysen (Sensitivitätsanalysen)**

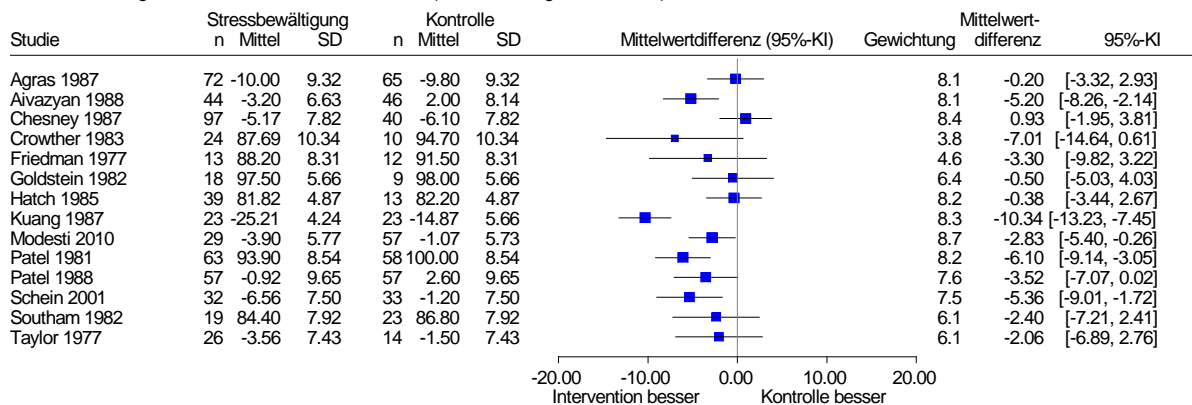
Stressbewältigung vs. Kontrolle  
 Systolischer Blutdruck - ITT - nopool  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=54.76$ ,  $df=13$ ,  $p<0.001$ ,  $I^2=76.3\%$

Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt systolischer Blutdruck (Sensitivitätsanalyse ITT-Ansatz, zum konkreten methodischen Vorgehen siehe Erläuterungen in Abschnitt 5.8.3.3)

Stressbewältigung vs. Kontrolle  
 Diastolischer Blutdruck - ITT - nopool  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=47.15$ ,  $df=13$ ,  $p<0.001$ ,  $I^2=72.4\%$

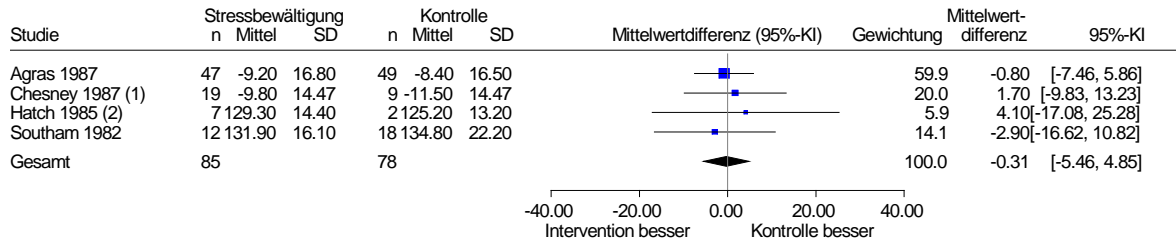
Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt diastolischer Blutdruck (Sensitivitätsanalyse ITT-Ansatz, zum konkreten methodischen Vorgehen siehe Erläuterungen in Abschnitt 5.8.3.3)



**Anhang H – Subgruppen-Analysen**

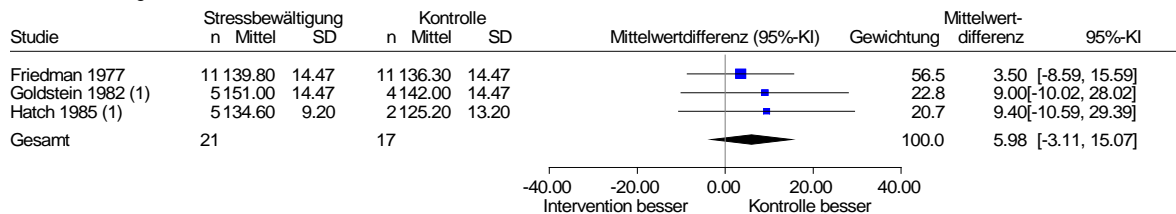
**Systolischer Blutdruck**

Stressbewältigung vs. Kontrolle  
Systolischer Blutdruck - PMR  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



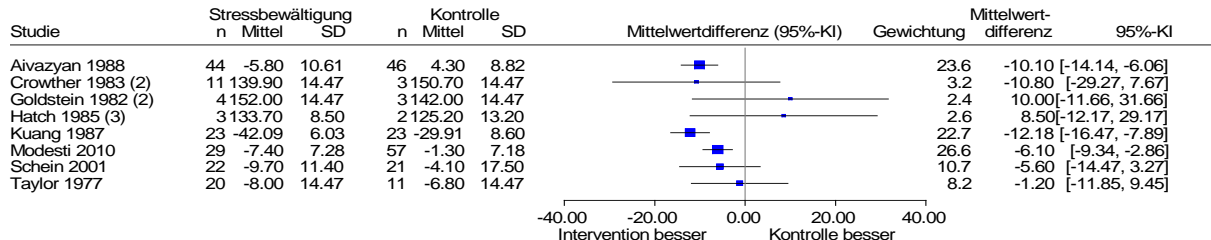
Heterogenität:  $Q=0.44$ ,  $df=3$ ,  $p=0.932$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.12,  $p=0.908$ , Tau=0

Systolischer Blutdruck - BF  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



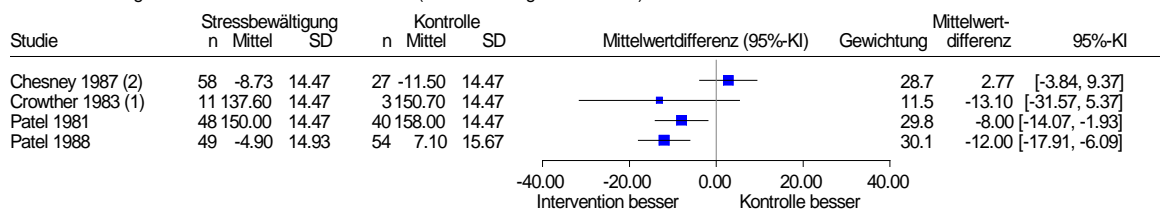
Heterogenität:  $Q=0.37$ ,  $df=2$ ,  $p=0.831$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.29,  $p=0.198$ , Tau=0

Systolischer Blutdruck - andere  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=13.04$ ,  $df=7$ ,  $p=0.071$ ,  $I^2=46.3\%$

Systolischer Blutdruck - Kombination  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



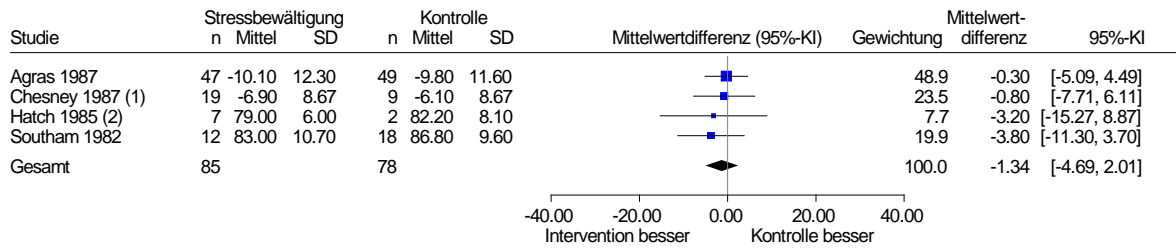
Heterogenität:  $Q=11.61$ ,  $df=3$ ,  $p=0.009$ ,  $I^2=74.2\%$

BF: Biofeedback; PMR: Postisometrische Muskelrelaxation

Abbildung 8: Meta-Analyse zum systolischen Blutdruck mit entsprechend des Charakters der Intervention gebildeten Subgruppen (Interaktionstest:  $p = 0,085$ )

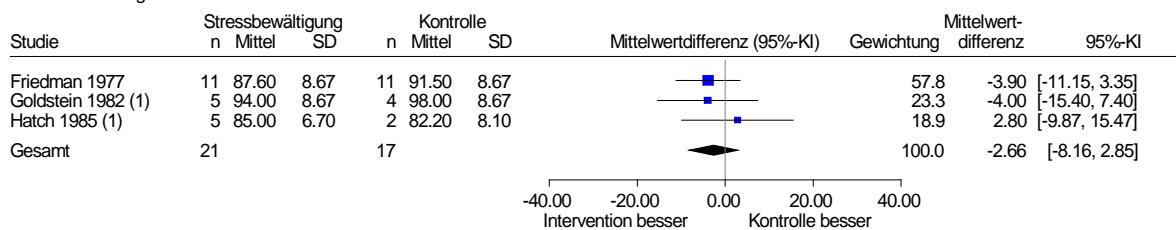
### Diastolischer Blutdruck

Stressbewältigung vs. Kontrolle  
 Diastolischer Blutdruck - PMR  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



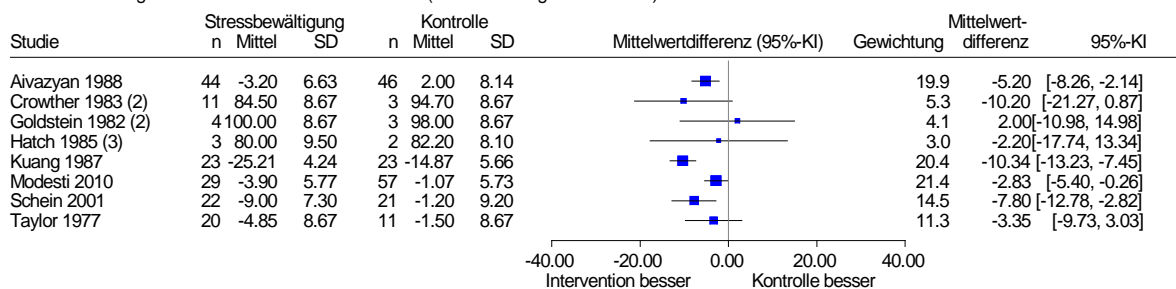
Heterogenität:  $Q=0.71$ ,  $df=3$ ,  $p=0.871$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-0.78,  $p=0.434$ , Tau=0

Stressbewältigung vs. Kontrolle  
 Diastolischer Blutdruck - BF  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



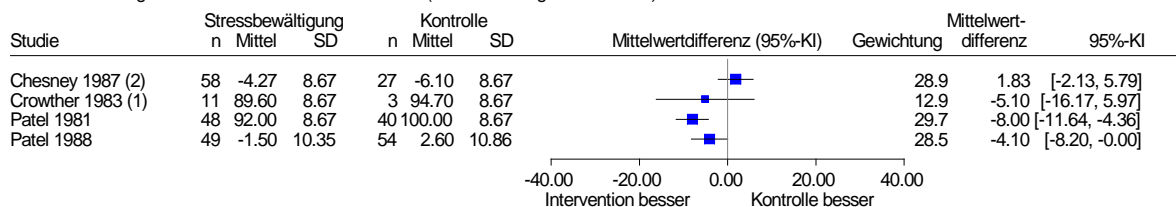
Heterogenität:  $Q=0.88$ ,  $df=2$ ,  $p=0.644$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-0.95,  $p=0.344$ , Tau=0

Stressbewältigung vs. Kontrolle  
 Diastolischer Blutdruck - andere  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=18.12$ ,  $df=7$ ,  $p=0.011$ ,  $I^2=61.4\%$

Stressbewältigung vs. Kontrolle  
 Diastolischer Blutdruck - Kombination  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=12.97$ ,  $df=3$ ,  $p=0.005$ ,  $I^2=76.9\%$

BF: Biofeedback; PMR: Postisometrische Muskelrelaxation

Abbildung 9: Meta-Analyse zum diastolischen Blutdruck mit entsprechend des Charakters der Intervention gebildeten Subgruppen (Interaktionstest:  $p = 0,537$ )

## 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

| Name                         | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Karl Horvath                 | Nein    | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    |
| Klaus Jeitler                | Ja      | Nein    | Nein    | Ja      | Nein    | Nein    |
| Eva Matyas                   | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    |
| Ursula Püringer              | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Thomas Semlitsch             | Nein    | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    |
| Andrea Siebenhofer-Kroitzsch | Nein    | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    |

### Externer Reviewer

| Name                      | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Christoph Herrmann-Lingen | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | 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.