

IQWiG-Berichte · Jahr: 2006 Nr. 12

Nutzenbewertung
nichtmedikamentöser
Behandlungsstrategien bei
Patienten mit Bluthochdruck:
Gewichtsreduktion

Abschlussbericht

Auftrag A05/21A
Version 1.0
Stand: 31.08.2006

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema:

Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: A-Gewichtsreduktion

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05/21-A

Anschrift des Herausgebers:

IQWiG
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Telefon (02 21) 3 56 85-0

Telefax (02 21) 3 56 85-1

berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN

1864-2500

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

Externe Sachverständige:

1. An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Univ.-Doz. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Med. Universitätsklinik Graz, Österreich
- Dr. Karl Horvath, Med. Universitätsklinik Graz, Österreich
- Dr. Klaus Jeitler, Med. Universitätsklinik Graz, Österreich

2. Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. Gerd Bönner, MEDIAN-Kliniken, Bad Krozingen
- Prof. Dr. Friedrich C. Luft, Charité, Berlin

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Der vorliegende Abschlussbericht sollte wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion. Abschlussbericht A05/21-A. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). August 2006.

KURZFASSUNG

Fragestellung

Ziel dieses Berichts ist die Nutzenbewertung gewichtsreduzierender therapeutischer Maßnahmen als Behandlungsstrategie bei Patienten mit Bluthochdruck.

Die Ziele der Untersuchung, basierend auf der Auftragsformulierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), waren

- die Nutzenbewertung einer Gewichtsreduktion durch medikamentöse Maßnahmen im Vergleich zu keiner speziellen gewichtsreduzierenden Intervention jeweils bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle,
- die Nutzenbewertung von Interventionen mit der Intention einer Gewichtsreduktion durch nichtmedikamentöse Maßnahmen (z. B. Diät) im Vergleich zu keiner speziellen gewichtsreduzierenden Intervention jeweils bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle,
- die Nutzenbewertung einer Gewichtsreduktion durch invasive Maßnahmen im Vergleich zu keiner speziellen gewichtsreduzierenden Intervention jeweils bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle und
- die vergleichende Nutzenbewertung unterschiedlicher medikamentöser und/oder nichtmedikamentöser Interventionen mit der Intention einer Gewichtsreduktion sowie Kombinationen solcher Interventionen bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle.

Die Bewertung des Nutzens einer Gewichtsreduktion bei anderen Erkrankungen als der Hypertonie oder die Bewertung des Nutzens einer Gewichtsreduktion zur Prävention von Erkrankungen sind nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung.

Methoden

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele wie Reduktion der Gesamtmortalität, Reduktion kardialer, zerebraler und gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Mortalität und Morbidität ermöglichen. Als Surrogatparameter wurden zusätzlich die Dauer und das Ausmaß der Blutdruckreduktion sowie andere Parameter der Blutdruckkontrolle wie z. B. Absetzen/Reduktion von vorbestehender antihypertensiver Medikation herangezogen.

Im Zeitraum vom August bis November 2005 erfolgte die Erstrecherche nach relevanten Arbeiten in den elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, BIOSIS und CINAHL. Daraus resultierten nach Duplikatausschluss 3.639 Abstracts. In einer Nach- und einer Ergänzungsrecherche im Mai und Juni 2006 wurden nach Duplikatausschluss zusätzlich 882 Abstracts identifiziert. Des Weiteren wurden 34 zusätzliche Publikationen in den Literaturangaben der gefundenen Sekundärliteratur und der relevanten RCTs sowie auch durch die Anfrage bei den Herstellern gewichtsreduzierender Pharmaka identifiziert. Davon wurden insgesamt 382 potenziell relevante Veröffentlichungen im Volltext beschafft, von denen 50 Publikationen zu 17 Studien als relevant eingestuft und im Abschlussbericht berücksichtigt wurden.

Hiervon beziehen sich 41 Publikationen, entsprechend zehn Studien, auf Untersuchungen von nichtmedikamentösen gewichtssenkenden Interventionen und neun Publikationen zu sieben Studien auf medikamentöse gewichtssenkende Interventionen.

Es wurden keine relevanten den Einschlusskriterien entsprechenden Untersuchungen zu invasiven Maßnahmen zur Gewichtsreduktion identifiziert.

Ergebnisse

Medikamentöse Gewichtsreduktion:

Mittels der oben beschriebenen Recherche wurden sieben relevante Studien identifiziert. Zu diesen Untersuchungen lagen neun Publikationen vor. In vier Studien wurde Orlistat mit Placebo, in zwei Studien Sibutramin mit Placebo und in einer Studie Orlistat mit Sibutramin verglichen.

In einer Studie zu Orlistat bestanden in Bezug auf die biometrische Qualität grobe Mängel, während in den drei weiteren Studien nur leichte Mängel festgestellt wurden. Für alle Arbeiten zu Sibutramin versus Placebo wurden grobe Mängel in der biometrischen Qualität festgestellt. Bei der einzigen Vergleichsstudie Sibutramin versus Orlistat bestanden leichte Mängel in Bezug auf die biometrische Qualität.

Da keine der Untersuchungen darauf ausgelegt war, den Effekt der entsprechenden Substanzen hinsichtlich der Verhinderung von Folgekomplikationen wie z. B. Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität zu untersuchen, bleibt unklar, ob Orlistat oder Sibutramin diesbezüglich einen Nutzen für Patienten mit arterieller Hypertonie erbringen.

Sowohl Orlistat wie Sibutramin führten in allen Untersuchungen im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikant stärkeren Reduktion des Körpergewichts. Diese Reduktion zeigt auch die Meta-Analyse (Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten, Orlistat versus kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des Gewichts -3,74 kg [-4,70; -2,78,]; Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten, Sibutramin versus kein Sibutramin

hinsichtlich der Änderung des Gewichts -3,40 kg [-5,63; -1,16]). Der direkte Vergleich von Orlistat mit Sibutramin zeigte keinen Unterschied in der gewichtsreduzierenden Potenz beider Interventionen.

Alle Untersuchungen zeigen für Orlistat eine Reduktion des Blutdrucks (in zwei Studien statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo für den systolischen und diastolischen Blutdruck, in einer weiteren Studie statistisch signifikant nur für den diastolischen Blutdruck). Die Ergebnisse werden durch die Meta-Analysen für den systolischen und diastolischen Blutdruck bestätigt (Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten, Orlistat versus kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des systolischen Blutdrucks -2,24 mm Hg [-4,03; -0,45]; Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten, Orlistat versus kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des diastolischen Blutdrucks -1,92 mm Hg [-2,99; -0,85]).

Die Studien zu Sibutramin versus Placebo zeigen ein uneinheitliches Bild, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede. Eine Studie zeigte zwar eine Reduktion des Blutdrucks sowohl in der Sibutramin-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe, allerdings war die Blutdruckreduktion unter Placebo stärker ausgeprägt. Die zweite Untersuchung fand zwar eine stärkere Reduktion des systolischen Blutdrucks unter Sibutramin, aber einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks unter Sibutramin, wohingegen unter Placebo der diastolische Blutdruck abnahm. In einem direkten Vergleich von Orlistat mit Sibutramin kommt es in der Orlistat-Gruppe sowohl für den systolischen als auch diastolischen Blutdruck zu einer Reduktion, während der Blutdruck in der Sibutramin-Gruppe unverändert bleibt. Die Reduktion des systolischen Blutdrucks in der Orlistat-Gruppe im Vergleich zur Sibutramin-Gruppe ist statistisch signifikant.

Unerwünschte Nebenwirkungen traten unter beiden Interventionen häufig auf. Unter der Therapie mit Orlistat war vor allem das gastrointestinale System betroffen. Sibutramin führte häufig zu Mundtrockenheit und Kopfschmerzen.

Für die gewichtsreduzierende Therapie bei hypertensiven, übergewichtigen Patienten fehlt für Sibutramin in Hinblick auf die Blutdrucksenkung der Nachweis einer Wirksamkeit. Die vorliegenden Studien geben diesbezüglich vielmehr Hinweise auf ungünstige Effekte dieser Substanz. Orlistat reduziert bei Patienten mit Hypertonie das Körpergewicht und den Blutdruck bei einer Behandlungsdauer von bis zu vier Jahren.

Nichtmedikamentöse Gewichtsreduktion (Diät):

Es wurden zehn relevante Studien identifiziert. Zu diesen lagen 41 Publikationen vor. Sieben Studien verglichen den Effekt von gewichtsreduzierenden Diäten mit dem Fehlen einer solchen Intervention (38 Publikationen). Drei Studien (drei Publikationen) untersuchten verschiedene diätetische Interventionen zur Gewichtsabnahme untereinander.

Mit Ausnahme von zwei Untersuchungen (TAIM 1989–1994, TONE 1995–2002) wurden für alle Studien grobe Mängel in der methodischen Qualität festgestellt.

Für die Intervention einer gewichtsreduzierenden Diät im Vergleich zum Fehlen einer solchen Diät wurde eine Effektivität im Sinne einer Reduktion des Körpergewichts gezeigt. Diese Ergebnisse werden durch die Meta-Analysen unterstützt (Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten, Diät versus keine Diät hinsichtlich der Änderung des Gewichts -4,14 kg [-4,98; -3,30]).

Da bis auf die TONE-Studie 1995-2002 keine der Untersuchungen darauf ausgelegt war, den Effekt der entsprechenden Intervention hinsichtlich der Verhinderung von Folgekomplikationen wie Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität zu untersuchen, bleibt unklar, ob eine nichtmedikamentöse Gewichtsreduktion diesbezüglich einen Nutzen für Patienten erbringt. Die TONE-Studie 1995-2002 zeigt hinsichtlich dieser Endpunkte Hinweise auf einen Nutzen im Vergleich zu keiner oder einer anderen gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahme.

Von den sieben Studien, die eine Diät mit gewichtsreduzierender Intention gegenüber dem Fehlen einer solchen Diät untersuchten, zeigten vier eine vorteilhafte Wirkung der Intervention auf die Blutdruckentwicklung (Croft 1986, ODES 1993-2001, Ruvolo 1994, TAIM 1989-1994). Die Ergebnisse werden durch die Meta-Analysen bestätigt (Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten, Diät versus keine Diät hinsichtlich der Änderung des systolischen Blutdrucks -6,26 mm Hg [-9,82; -2,70]; Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten, Diät versus keine Diät hinsichtlich der Änderung des diastolischen Blutdrucks -3,41 mm Hg [-5,55; -1,27]). Lediglich in einer Studie war die Senkung des systolischen Blutdrucks in der Kontrollgruppe ohne Diät ausgeprägter (Jalkanen 1991). Aus der DISH-Studie 1984-1985 und der TONE-Studie 1995-2002 können keine Informationen zum Blutdruck für die jeweiligen Behandlungsgruppen abgeleitet werden.

Von den drei Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen untereinander sind lediglich für zwei Studien valide Aussagen bezüglich der Blutdruckentwicklung möglich. In der Publikation von Metz 2000 wurde eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks zugunsten der Interventionsgruppe mit vorgefertigtem Ernährungsplan im Vergleich zur Gruppe mit einer Standardtherapie entsprechend den amerikanischen Ernährungs- und Diabetologischen Gesellschaften erreicht. Der diastolische Blutdruck unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. In der Arbeit von Ramsay 1978 zeigte sich zwischen den drei Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied in der erreichten Blutdrucksenkung. Allerdings wurde in der Interventionsgruppe Arztempfehlung in zehn Fällen eine Dosiserhöhung der antihypertensiven Medikation vorgenommen, während dies in der Interventionsgruppe Diätberater nur in drei und in der Interventionsgruppe Informationsblatt nur in zwei Fällen notwendig war.

Die vorliegenden Informationen zur Beeinflussung der Lebensqualität durch diätetische gewichtsreduzierende Maßnahmen reichen für eine valide Beurteilung nicht aus.

Aussagen zu unerwünschten Nebenwirkungen können aufgrund der größtenteils fehlenden Angaben in den Berichten nicht getroffen werden.

Aus der gegenwärtig vorliegenden relevanten Literatur ergeben sich deutliche Hinweise auf eine Effektivität der Diäten mit Intention einer Gewichtsreduktion in Hinblick auf eine Blutdrucksenkung. Aufgrund der unzureichenden Studienqualität der meisten vorliegenden Untersuchungen bleibt diese Aussage jedoch mit Unsicherheit behaftet. Für den Einsatz nichtmedikamentöser, diätetischer Maßnahmen zur Gewichtsreduktion in der antihypertensiven Therapie übergewichtiger Patienten mit essentiell Bluthochdruck ist ein Nutzen demzufolge derzeit nicht sicher belegt.

Invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion:

Bei der systematischen Recherche wurden keine Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien des Berichts (Magenband (sog. gastric banding), endoskopische Verfahren zur invasiven Behandlung von Patienten mit krankhaftem Übergewicht durch das Einbringen eines Magenballons, Gastroplastik, Magenbypass sowie Biliopancreatic Diversion mit duodenalem Switch) entsprechen. Aussagen zu einer Nutzenbewertung einer Gewichtsreduktion bezüglich dieser Maßnahmen bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle können daher nicht getroffen werden.

Fazit

Es fehlen Studien, die den Nutzen einer nichtmedikamentösen und medikamentösen Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck auf patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität belegen. Diäten mit der Intention einer Gewichtsreduktion reduzieren das Gewicht und den Blutdruck systolisch um ca. drei bis zehn mm Hg und diastolisch um ca. ein bis sechs mm Hg über eine Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr. Orlistat reduziert bei Patienten mit Hypertonie das Körpergewicht und den Blutdruck systolisch um ca. null bis vier mm Hg und diastolisch um ca. ein bis drei mm Hg. Sibutramin senkt trotz Gewichtsreduktion den Blutdruck nicht und kann ihn in höherer, in Deutschland nicht zugelassener Dosierung erhöhen.

Schlüsselworte:

Hypertonie, Gewichtsreduktion, Orlistat, Sibutramin, Diät, Magenband, Magenballon, Gastroplastik, Magenbypass, Systematisches Review

INHALTSVERZEICHNIS

KURZFASSUNG	V
INHALTSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XVI
1 HINTERGRUND	1
2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	3
3 PROJEKTABLAUF	5
3.1 Verlauf des Projekts	5
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	5
4 METHODEN	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in den Bericht	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	7
4.1.3 Zielgrößen.....	7
4.1.4 Studientypen.....	8
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	8
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien.....	9
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Literaturrecherche.....	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	11
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	12
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	12
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht.....	12
4.3 Informationsbewertung	13
4.4 Informationssynthese und -analyse	14
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	14
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	15
4.4.3 Meta-Analyse.....	16
4.4.4 Sensitivitätsanalyse.....	16
4.4.5 Subgruppenanalyse.....	16
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	17
4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	17
4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	18

5	ERGEBNISSE	19
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	19
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	19
5.1.2	Studienregister.....	21
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	21
5.1.4	Anfrage an Hersteller	21
5.1.5	Anfrage an Autoren.....	22
5.1.6	Informationen aus Stellungnahmen und Erörterung	22
5.1.7	Resultierender Studienpool „Medikamente zur Gewichtsreduktion“	23
5.1.8	Resultierender Studienpool „nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“	24
5.1.9	Resultierender Studienpool „invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“	27
5.2	Medikamente zur Gewichtsreduktion	28
5.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....	28
5.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	28
5.2.1.2	Studien- und Publikationsqualität	42
5.2.2	Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf.....	50
5.2.2.1	Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf	52
5.2.3	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	55
5.2.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität.....	55
5.2.3.2	Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf	55
5.2.3.3	Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit	61
5.2.3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme.....	61
5.2.4	Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse.....	66
5.2.5	Zusammenfassung.....	69
5.3	Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion.....	71
5.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....	71
5.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	71
5.3.1.2	Studien- und Publikationsqualität	91
5.3.2	Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf.....	98
5.3.2.1	Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf	101
5.3.3	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	103
5.3.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität.....	103
5.3.3.2	Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf	105
5.3.3.3	Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit	111
5.3.3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme.....	112
5.3.4	Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse.....	112
5.3.5	Zusammenfassung.....	115

5.4	Invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion	118
5.5	Zusammenfassung.....	119
6	DISKUSSION	120
7	FAZIT	126
8	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	127
8.1	Studien zu medikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion.....	127
8.2	Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion	128
9	LITERATUR.....	133

ANHÄNGE

Anhang A: Suchstrategien.....	141
Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, ausgeschlossenen Studien.....	167
Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärliteratur.....	196
Anhang D: Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	200
Anhang E: Stellungnahmen.....	216

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Studienpool medikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion.....	23
Tabelle 2:	Studienpool nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion.....	25
Tabelle 3:	Medikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion – Übersicht der bewerteten Studien.....	30
Tabelle 4:	Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion	33
Tabelle 5:	Gewichtssenkende Behandlung in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion	36
Tabelle 6:	Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion	37
Tabelle 7:	Basisdaten der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion.....	40
Tabelle 8:	Studien- und Publikationsqualität der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion	46
Tabelle 9:	Körpergewicht (kg) im Studienverlauf in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion	51
Tabelle 10:	Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion	59
Tabelle 11:	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion	64
Tabelle 12:	Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion - Übersicht der bewerteten Studien	74
Tabelle 13:	Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion	78
Tabelle 14:	Gewichtssenkende Behandlung in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion	81
Tabelle 15:	Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion	84
Tabelle 16:	Basisdaten in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion	88
Tabelle 17:	Studien- und Publikationsqualität der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion	94
Tabelle 18:	Körpergewicht (kg) im Studienverlauf der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion	99

Tabelle 19: Mortalität in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion	103
Tabelle 20: Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion	108
Tabelle 21: Anzahl der Patienten mit erfolgreichem Aussetzen der antihypertensiven Medikation im Studienverlauf (TONE-Studie und DISH-Studie).....	111
Tabelle 22: Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf in den Studien McMahon 2002 und 2000	124

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche	20
Abbildung 2: Gewichtsabnahme (kg) und Therapieabbruchraten (%) in der Xendos-Studie	43
Abbildung 3: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit festen Effekten	53
Abbildung 4: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit zufälligen Effekten.....	53
Abbildung 5: Meta-Analyse Sibutramin vs. Placebo, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit festen Effekten.....	54
Abbildung 6: Meta-Analyse Sibutramin vs. Placebo, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit zufälligen Effekten	54
Abbildung 7: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des systolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit festen Effekten.....	66
Abbildung 8: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des systolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit zufälligen Effekten	67
Abbildung 9: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit festen Effekten.....	68
Abbildung 10: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit zufälligen Effekten	68
Abbildung 11: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit festen Effekten	102
Abbildung 12: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit zufälligen Effekten	102
Abbildung 13: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen, Veränderung des systolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit festen Effekten.....	113
Abbildung 14: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen, Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit festen Effekten	114
Abbildung 15: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen, Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit zufälligen Effekten.....	114

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
BD	Blutdruck
BMI	Body Mass Index
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DBD	diastolischer Blutdruck
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMEA	European Medicines Agency
ESH	European Society of Hypertension
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHQ	General Health Questionnaire
HASPP	Harter Adult Self-Perception Profile
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LOCF	last observation carried forward
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
pP-Analyse	Per-Protokoll-Analyse
RCT	randomised controlled trial
RR	relatives Risiko

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS (Fortsetzung)

Abkürzung	Bedeutung
SBD	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36
SLC-90	Symptom Check-List-90
SPEQ	Self-Perception in Physical Exercise Questionnaire
WHO	World Health Organization
WHR	Waist-to-Hip-Ratio
WMD	weighted mean difference

1 HINTERGRUND

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen bei Frauen und Männern die meisten Todesfälle in Deutschland [1]. Die essentielle Hypertonie ist dabei einer ihrer behandelbaren kausalen Risikofaktoren. Auf Basis der im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 erhobenen Daten beträgt die Hypertonieprävalenz in Deutschland bei Erwachsenen 55 Prozent (Frauen 50 %, Männer 60 %) [2,3]. Mehr als 90 Prozent dieser Patienten haben dabei eine essentielle Hypertonie. Eine essentielle Hypertonie wird diagnostiziert, wenn bei mindestens zwei Gelegenheitsblutdruckmessungen an zwei unterschiedlichen Tagen Blutdruckwerte von ≥ 140 mm Hg systolisch und/oder ≥ 90 mm Hg diastolisch ohne bekannte organische Ursache vorliegen [4,5].

Für die blutdrucksenkende Behandlung stehen im Wesentlichen direkt medikamentös blutdrucksenkende Wirkstoffe – so genannte Antihypertensiva – sowie verschiedene nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien zur Verfügung.

Aus den Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen ist eine Vielzahl von Assoziationen zwischen Lebensgewohnheiten und erhöhtem Blutdruck bekannt. So ist beispielsweise die Höhe der täglichen Salzaufnahme mit dem Blutdruck sowohl zwischen Populationen als auch innerhalb von Populationen positiv korreliert [6,7]. Ähnliche Zusammenhänge sind unter anderem für ein erhöhtes Körpergewicht, die abdominelle Adipositas, die verminderte tägliche Kalium-, Kalzium- und Magnesiumaufnahme, eine faserarme Ernährung, verminderte körperliche Aktivität, Nikotinkonsum und gesteigerten Alkoholkonsum in epidemiologischen Beobachtungsstudien beschrieben worden [8-10].

Maßnahmen zur Modifikation des individuellen Lebensstils sind, neben der Behandlung mit bewiesenermaßen effektiven und verträglichen blutdrucksenkenden Medikamenten, Eckpfeiler der modernen antihypertensiven Therapie. Die konsequente und langfristige Umsetzung von nichtmedikamentösen Maßnahmen wird von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften im Rahmen der antihypertensiven Behandlung empfohlen [4,5,11-13]. Die Umsetzung von nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Senkung des Blutdrucks könnte auch mit einer Veränderung der Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit einhergehen.

Der Abschlussbericht zum Auftrag „A05/21-A Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion“ ist der erste Bericht in einer Reihe von Nutzenbewertungen unterschiedlicher nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck. Unter nichtmedikamentösen Behandlungsstrategien werden alle diejenigen Strategien zur Behandlung des Bluthochdrucks verstanden, die nicht mit unmittelbar blutdrucksenkenden Arzneimitteln (Antihypertensiva) durchgeführt werden. Zu den nichtmedikamentösen Behandlungsstrategien zählen daher auch medikamentöse Strategien zur Gewichtsreduktion. In den Berichten A05/21-B bis A05/21-H werden folgende nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien bewertet:

- A05/21-B: Kochsalzreduktion
- A05/21-C: Spezielle Ernährungsformen und Ernährungszusätze ohne primär körperrgewichts- oder kochsalzreduzierende Intention
- A05/21-D: Steigerung der körperlichen Aktivität
- A05/21-E: Reduktion des Alkoholkonsums
- A05/21-F: Stressbewältigungsmaßnahmen
- A05/21-G: Rauchverzicht
- A05/21-H: Kombination verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen

Im Bericht A05/09 erfolgt darüber hinaus eine vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Die Bewertung des Nutzens verschiedener medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 erfolgt unter anderem in den Aufträgen A05/01 bis A05/04 sowie A05/06 bis A05/08.

Der Bericht kann bei ärztlicher Beratung der Patienten zur Änderung der Lebensgewohnheiten Berücksichtigung finden.

2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Ziel dieses Berichts ist die Nutzenbewertung gewichtsreduzierender therapeutischer Maßnahmen bei Patienten mit Bluthochdruck.

Die Ziele der Untersuchung, basierend auf der Auftragsformulierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), waren

- die Nutzenbewertung einer Gewichtsreduktion durch medikamentöse Maßnahmen im Vergleich zu keiner speziellen gewichtsreduzierenden Intervention jeweils bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle,
- die Nutzenbewertung von Interventionen mit der Intention einer Gewichtsreduktion durch nichtmedikamentöse Maßnahmen (z. B. Diät) im Vergleich zu keiner speziellen gewichtsreduzierenden Intervention jeweils bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle,
- die Nutzenbewertung einer Gewichtsreduktion durch invasive Maßnahmen im Vergleich zu keiner speziellen gewichtsreduzierenden Intervention jeweils bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle und
- die vergleichende Nutzenbewertung unterschiedlicher medikamentöser und/oder nichtmedikamentöser Interventionen mit der Intention einer Gewichtsreduktion sowie Kombinationen solcher Interventionen bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle.

Als „Medikamente zur Gewichtsreduktion“ werden folgende derzeit in Deutschland zugelassene und erhältliche Wirkstoffe bewertet:

- Als Sättigungskomprimata
 - Alginate
 - Carmellose oder Carboxymethylcellulose
 - Lyophilisiertes Kollagen
- Als Appetithemmer
 - Amfepramon
 - Cathin
 - (Fenfluramin, Dexfenfluramin)¹
 - Phenylpropanolamin

¹ In Deutschland nicht erhältlich.

- Sibutramin
- Als Lipasehemmer
 - Orlistat

Unter „nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“ ist Folgendes zu verstehen:

- Interventionen mit dem primären Ziel einer Gewichtsreduktion unter Durchführung einer Ernährungsumstellung, auch in Kombination mit anderen Maßnahmen (Sport etc.), sofern diese Maßnahmen ausschließlich mit dem Ziel der Unterstützung der Gewichtsreduktion durchgeführt werden. Körperliche Aktivität wird hier nur unter dem Aspekt der Gewichtsreduktion betrachtet, eine eigene Bewertung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit Bluthochdruck wird im Auftrag A05/21-D und die Kombination im Auftrag A05/21-H untersucht. Eine Ernährungsumstellung ohne das primäre Ziel einer Gewichtsreduktion (wie z. B. die DASH-Diät [14]) wird im Auftrag A05/21-C behandelt.

Unter „invasiven Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“ ist Folgendes zu verstehen:

- Magenband (sog. gastric banding)
- Endoskopische Verfahren zur invasiven Behandlung von Patienten mit krankhaftem Übergewicht durch das Einbringen eines Magenballons
- Gastroplastik
- Magenbypass
- Biliopancreatic Diversion mit duodenalem Switch

3 PROJEKTABLAUF

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung verschiedener nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck beauftragt. Hierzu gehören neben anderen nichtmedikamentösen Maßnahmen verschiedene Interventionen zur Gewichtsreduktion (z. B. medikamentöse Gewichtsreduktion, Gewichtsreduktion durch Diät). Die Auftragskonkretisierung erfolgte vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der Version vom 24.08.2005 wurde am 01.09.2005 im Internet veröffentlicht. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, erschien am 10.05.2006 im Internet. Zu diesem Vorbericht konnten bis zum 24.05.2006 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Patientenvertretern, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Substantielle Stellungnahmen wurden am 27.06.2006 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Ein Protokoll dieser Erörterung befindet sich in Anhang D. Die eingegangenen Stellungnahmen finden sich in Anhang E. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Anhörung hat das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht erstellt, der acht Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Stellungnahmen, das externe Review des Berichts sowie eine neue Informationslage ergaben sich folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Nach der Bereitstellung von zusätzlichen Daten und Informationen durch die Firma Roche wurde der Vergleich Orlistat versus Placebo für die Subgruppe der Hypertoniker in der Studie BM 139008/Xendos (Torgerson 2001 und 2004 [15,16], Roche 2006 [17]) in der Bewertung berücksichtigt.
- Die beiden Studien von McMahon 2000 und 2002 [18,19] zur medikamentösen Gewichtsreduktion wurden aus der Bewertung herausgenommen, da die dort untersuchte Dosierung von 20 mg Sibutramin in Deutschland nicht zugelassen ist.

- Die Studie von Cohen 1991 [20] aus dem Studienpool der nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion wurde aus der Bewertung ausgeschlossen, da sie mit einer Gewichtsreduktion von weniger als zwei Prozent in der Interventionsgruppe nicht den Einschlusskriterien des Berichts entspricht (vgl. Abschnitt 4.1.6).
- Die Studie Masuo 2001 [21] wurde aus der Liste der potenziell relevanten Studien mit einem Vergleich gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen gestrichen. Die Studie untersucht eine Kombinationsbehandlung verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen zur Blutdruckbehandlung ohne Möglichkeit zur isolierten Bestimmung der Effekte und widerspricht somit den Einschlusskriterien des Berichts (vgl. Abschnitt 4.1.6).
- Im Rahmen einer Anfrage an die Autoren der ODES-Studie 1993-2001 wurden zwei weitere Volltextpublikationen (Sørensen 1997 und 1999 [22,23]) zur ODES-Studie 1993-2001 identifiziert und in der Bewertung berücksichtigt.
- Die Studie Ruvolo 1994 [24] mit einem Vergleich gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen wurde nach Erhalt der deutschen Übersetzung und Prüfung der Relevanz in die Bewertung aufgenommen.
- Die Suche zu invasiven Maßnahmen zur Gewichtsreduktion wurde um eine Recherche zu folgenden Verfahren ergänzt: Gastroplastik, Magenbypass sowie Biliopancreatic Diversion mit duodenalem Switch.

4 METHODEN

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in den Bericht

Im Berichtsplan wurden die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien definiert.

4.1.1 Population

Patienten (Alter bei Studienbeginn ≥ 18 Jahre) mit essentieller (primärer) arterieller Hypertonie, also mit dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten, definiert als mehrfach und an verschiedenen Tagen erhöhter systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg [4] ohne bekannte organische Ursache, oder Patienten, welche bereits vor Studienbeginn eine medikamentöse antihypertensive Therapie wegen essentieller Hypertonie erhielten. Bei Selbstmessung oder 24-Stunden-Blutdruck-Monitoring galten die von der European Society of Hypertension (ESH) 2003 definierten niedrigeren diagnostischen Grenzwerte (Selbstmessung: systolischer Blutdruck ≥ 135 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 85 mm Hg; 24-Stunden-RR-Monitoring: systolischer Blutdruck ≥ 125 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 80 mm Hg) [5].

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen stellten medikamentöse, nichtmedikamentöse und invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion dar. Als Vergleichsbehandlung galt das Fehlen einer entsprechenden Intervention oder eine andere gewichtsreduzierende Intervention. Im Falle einer Kombinationsbehandlung der Prüfintervention mit einer medikamentösen blutdrucksenkenden Behandlung musste diese zusätzliche medikamentöse blutdrucksenkende Therapie auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung und in Deutschland zugelassen und verfügbar sein. Studien, in denen eine Gewichtsreduktion als primäre Intervention mit einer anderen, nicht auf Gewichtsreduktion abzielenden antihypertensiven Behandlung als primäre Intervention verglichen wurde (z. B. Diät versus medikamentöse Blutdrucksenkung), wurden nicht berücksichtigt.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Reduktion der Gesamtmortalität
- Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität
- Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität
- Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität
- Vermeidung von Krankenhausaufenthalten, generell

- Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und der Therapiezufriedenheit
- Vermeidung bzw. Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme

Als weitere Zielgrößen der Untersuchung wurden folgende Surrogatparameter herangezogen:

- Dauer und Ausmaß der Blutdruckreduktion
- Andere Parameter der Blutdruckkontrolle (z. B. Absetzen/Reduktion von vorbestehender antihypertensiver Medikation; Versagen eines Auslassversuchs) als Maß für die langfristige Blutdrucksenkung, soweit diese durch Erreichen eines bestimmten Blutdruckziels definiert waren

4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den Bericht wurden daher als relevante wissenschaftliche Literatur ausschließlich RCTs berücksichtigt.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Die vorliegende Untersuchung soll, dem Versorgungsalltag folgend, explizit den Nutzen und die Wirksamkeit einer Gewichtsreduktion darlegen. Bezüglich Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind eventuell auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die blutdrucksenkende Wirkung über mehrere Monate hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Reduktion von Arzneimittelnebenwirkungen, Abnahme körperlicher Beschwerden) gegenübergestellt werden kann [25]. In die vorliegende Untersuchung flossen daher nur Studien mit einer minimalen Laufzeit von 24 Wochen ein. Auch im Fall von Cross-Over-Studien wurde eine Beobachtungsdauer von jeweils 24 Wochen Dauer für jeden Studienarm gefordert.

Bei einer Studienpopulation, die sich aus normotonen und hypertensiven Patienten zusammensetzt, ist die Stärke des Effekts der Intervention auf den Blutdruck bei hypertensiven Patienten in einer zusammenfassenden Darstellung nicht abbildbar. Deshalb wurden Studien ohne prädefinierte Subgruppenanalyse der hypertensiven Patienten ausgeschlossen, falls die Studienpopulation sowohl normotone als auch hypertensive Patienten einschloss.

Da der vorliegende Bericht die Gewichtsreduktion als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie bei Hypertonie betrachtet, wurden Studien ausgeschlossen, bei denen kein Unterschied in der Gewichtsreduktion zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt wurde. Weiter wurden Studien ausgeschlossen, bei denen die erzielte Gewichtsreduktion in der Interventionsgruppe geringer als zwei Prozent des Ausgangsgewichtes war. Ebenso wurden Studien ausgeschlossen, deren Differenz zur Vergleichsgruppe ohne eine gewichtsreduzierende Intervention geringer als zwei Prozent des Körpergewichts war. Ausgenommen davon waren Vergleichsstudien mit unterschiedlichen gewichtsreduzierenden Interventionen.

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien

- | | |
|-----|--|
| E 1 | Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie in Abschnitt 4.1.1 definiert. |
| E 2 | Prüfintervention: Reduktion des Körpergewichts – als primäre Intention – mit nichtmedikamentösen Maßnahmen, medikamentösen Maßnahmen oder invasiven Maßnahmen wie in Abschnitt 2 und in Abschnitt 4.1.2 definiert. |
| E 3 | Vergleichsbehandlung: Fehlen einer entsprechenden gewichtsreduzierenden Intervention oder eine andere gewichtsreduzierende Intervention (wie in Abschnitt 2 und in Abschnitt 4.1.2 definiert). |
| E 4 | Angaben zu Zielgrößen, die sich aus den im Abschnitt 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten lassen. |
| E 5 | Randomisierte kontrollierte Studie. |
| E 6 | Beobachtungsdauer \geq 24 Wochen. |
| E 7 | Patientenalter \geq 18 Jahre. |
| E 8 | Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch. |

Ausschlusskriterien

- | | |
|-----|---|
| A 1 | Studie bei Patienten mit sekundärer Hypertonie (Bluthochdruck mit organischer Ursache). |
| A 2 | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. |

- | | |
|-----|--|
| A 3 | Abstract-Publikationen ohne Volltextpublikation ^a . |
| A 4 | Studie mit schwangeren Patientinnen. |
| A 5 | Studie ohne prädefinierte Subgruppenanalyse der hypertensiven Patienten, falls die Studienpopulation sowohl normo- als auch hypertensive Patienten einschloss. |
| A 6 | Kein Unterschied in der Gewichtsreduktion zwischen den beiden Behandlungsgruppen außer bei Vergleichsstudien unterschiedlicher gewichtsreduzierender Interventionen. Die erzielte Gewichtsreduktion in der Interventionsgruppe ist geringer als zwei Prozent vom Ausgangsgewicht, ebenso ist die Differenz zur Vergleichsgruppe ohne eine gewichtsreduzierende Intervention geringer als zwei Prozent des Körpergewichts außer bei Vergleichsstudien unterschiedlicher gewichtsreduzierender Interventionen. |
| A 7 | Tierexperimentelle Studien. |
| A 8 | Kombinationsbehandlung verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen zur Blutdruckbehandlung ohne Möglichkeit zur isolierten Bestimmung der Effekte der jeweiligen Einzelmaßnahme. |

a: Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [26] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, vollständig publizierte und nicht publizierte randomisierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Gewichtsreduktion bei Patienten mit Bluthochdruck wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Bibliographische Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), CINAHL, BIOSIS
- Literaturverzeichnisse relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte

Alle Suchstrategien sind im Anhang A aufgeführt. Die Suche in den bibliographischen Datenbanken erfolgte in den folgenden Schritten:

- Erstrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL am 22.08.2005
- Erstrecherche in der Datenbank CINAHL am 29.09.2005

- Erstrecherche in der Datenbank BIOSIS am 14.11.2005
- Nachrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, BIOSIS für den Zeitraum 8/2005 bis 5/2006 am 17.05.2006
- Ergänzungsrecherche nach Studien zu weiteren invasiven Maßnahmen der Gewichtsreduktion am 12.06.2006 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL und BIOSIS

Am 13.10.2005 erfolgte die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) in den Datenbanken MEDLINE, CENTRAL und EMBASE, am 19.10.2005 in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und HTA Database (HTA).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Ziel des IQWiG ist es, die Nutzenbewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis vorzunehmen. Deshalb wurden zusätzlich zur Suche in bibliographischen Datenbanken folgende Schritte zur Identifizierung publizierter und unpublizierter Studien unternommen:

- Anfrage bei Herstellern von in Deutschland zugelassenen Präparaten zur Gewichtsreduktion
 - Schriftliche Anfrage an die Firma Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen (Orlistat/Xenical®) am 26.09.2005
 - Schriftliche Anfrage an die Firma Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen (Sibutramin/Reductil®) am 26.09.2005

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gebeten [27].

- Suche nach Studienberichten abgeschlossener Studien in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern der Hersteller (Roche: <http://www.roche-trials.com/results.html>, Zugriff am 05.09.2005), des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA, <http://www.clinicalstudyresults.org>, Zugriff am 05.09.2005) und des US National Institutes of Health (www.clinicaltrials.gov, Zugriff am 05.09.2005)
- Suche auf den Internetseiten der European Medicines Agency (EMA, <http://www.emea.eu.int>, Zugriff am 05.09.2005) und der U.S. Food and Drug Administration (FDA, <http://www.fda.gov>, Zugriff am 05.09.2005)

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die von beiden Reviewern als potenziell relevant erachtet wurden, sind anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft worden. Zitate, die nur von einem Reviewer als potenziell relevant erachtet wurden, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

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

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von zwei Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. durch weitere relevante Studien ergänzt, die durch die unter 4.2.2 beschriebene Strategie identifiziert wurden. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Darüber hinaus wurden Autoren von Publikationen und Sponsoren von Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen und wissenschaftlicher Erörterung, die sich u. a. auch auf die

Vollständigkeit der Informationsbeschaffung bezog. Relevante Informationen aus dieser Anhörung wurden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)
- Verblindung
- Fallzahlplanung
- Definition und Umsetzung der Intention-to-treat(ITT)-Analyse
- Beschreibung der Studienabbrucher

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen an, die zusätzlich durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3 beschriebene Strategie gewonnen wurden. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines vier Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ wäre es denkbar, dass das Ergebnis der Untersuchung ein anderes ist, wenn diese Mängel nicht vorliegen würden.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Ebenso wurden die Hypertoniekriterien für den Einschluss der Patienten in die Studie sowie die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt.

Darüber hinaus wurden die in der Interventions- und der Kontrollgruppe durchgeführten Interventionen aufgeführt. Das Gleiche gilt für die antihypertensive Medikation am Beginn der Studie, die Gründe für die Änderung der blutdrucksenkenden Therapie und die detaillierten Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie während der Studie.

Die Studienpopulationen wurden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht) und studienrelevante Charakteristika (Körpergewicht, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck jeweils zu Beginn der Studie) beschrieben und Unterschiede bezüglich der Studienpopulationen oder Behandlungsgruppen dargestellt.

Für die Beurteilung der methodischen Qualität wurde unter anderem die Randomisierung und Zuteilungsverdeckung, die Verblindung, die Fallzahlplanung, die Zahl der Studienabbrecher, die Durchführung einer ITT-Analyse und die Datenkonsistenz betrachtet.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende in den relevanten Studien berichtete Zielgrößen berücksichtigt:

Therapieziel	Zielgröße
Reduktion der Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität
Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere kardiovaskuläre Komplikationen
Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere zerebrovaskuläre Komplikationen
Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Komplikationen
Vermeidung von Krankenhausaufenthalten, generell	<ul style="list-style-type: none"> • Krankenhausbehandlung, Häufigkeit und Dauer
Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> • Life Satisfaction Scale • Symptom Check List • Physical Complaint Inventory • General Health Questionnaire (GHQ) • Angst-Subskala der Symptom Check-List-90 (SCL-90) • Harter Adult Self-Perception Profile (HASPP) • Self-Perception in Physical Exercise Questionnaire (SPEQ) • Verschiedene Skalen zur Erhebung der Lebensqualität
Vermeidung bzw. Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Gastrointestinale Nebenwirkungen • Studienabbruch wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen • Muskuloskeletale Nebenwirkungen • Weitere unerwünschte Nebenwirkungen

Weitere Zielgrößen (Surrogatparameter)	
Dauer und Ausmaß der Blutdruckreduktion	<ul style="list-style-type: none">• Veränderung des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf in mm Hg• Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf in mm Hg
Andere Parameter der Blutdruckkontrolle	<ul style="list-style-type: none">• Scheitern des Auslassversuchs der antihypertensiven Medikation• Wiederbeginn der antihypertensiven Medikation aus anderen Gründen

4.4.2 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch zulässt, war eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts geplant.

Grundsätzlich sollte die Auswertung getrennt für die nichtmedikamentösen und die medikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion erfolgen.

Die weitere Auswertung der Zielgrößen der Blutdruckreduktion und weiterer Parameter der Blutdruckkontrolle sollte getrennt erfolgen. Gegebenenfalls sollte eine Subgruppenanalyse innerhalb dieser Gruppen durchgeführt werden.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren insbesondere geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

4.4.4 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen innerhalb der Studien mit den Zielgrößen der Blutdruckreduktion und jener mit den Zielgrößen der Blutdruckkontrolle waren – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht

- Alter
- Begleiterkrankungen (z. B. KHK, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz)
- Normal- versus übergewichtige Patienten (wie in der Studie definiert) oder bezogen auf den Body-Mass-Index (BMI)
- Ethnische Zugehörigkeit
- Sozioökonomischer Status
- Bluthochdruckdefinitionen am Studienbeginn (z. B. $\geq 160/95$ oder $\geq 140/90$ mm Hg)
- Blutdruckzielvorgaben (z. B. $< 140/90$ oder $< 150/85$ mm Hg)
- Zusätzliche blutdrucksenkende Therapie
- Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I^2 -Wert $> 50\%$ [28] bzw. $p < 0,2$ bei einem statistischen Interaktionstest [29]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Laufe der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik.

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Während der Erstellung des Vorberichts wurden folgende Änderungen an der im Berichtsplan beschriebenen Vorgehensweise vorgenommen:

- Aufnahme des Ausschlussgrundes A8 „Kombinationsbehandlung verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen zur Blutdruckbehandlung ohne Möglichkeit zur isolierten Bestimmung der Effekte der jeweiligen Einzelmaßnahme“ in den Berichtsplan. Diese Präzisierung wurde notwendig, da Kombinationstherapien im Instituts-Auftrag „A05/21-H: Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Kombination verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen“ bearbeitet werden. Diese Änderung ist in einem Amendement zum Berichtsplan vom 13. Februar 2006 dokumentiert, der auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht wurde.
- Veränderung des Einschlusskriteriums E6 „Interventionsdauer ≥ 24 Wochen“ in „Beobachtungsdauer ≥ 24 Wochen“. Da im vorliegenden Bericht auch Studien zu invasiven Maßnahmen der Gewichtsreduktion Gegenstand der Untersuchung waren, wurde diese Veränderung notwendig.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Im Berichtsplan wurde festgelegt, dass unter „invasiven Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“ Folgendes zu verstehen ist:

- Magenband (sog. gastric banding)
- Endoskopische Verfahren zur invasiven Behandlung von Patienten mit krankhaftem Übergewicht durch das Einbringen eines Magenballons

Nach den Stellungnahmen zum Vorbericht und der wissenschaftlichen Erörterung wurde die Suche zu invasiven Maßnahmen zur Gewichtsreduktion um eine Recherche zu folgenden Verfahren ergänzt:

- Gastroplastik
- Magenbypass
- Biliopancreatic Diversion mit duodenalem Switch

5 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien sowie zusätzlicher Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien an. Es folgen Angaben dazu, ob vorab geplante Meta-Analysen sowie Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien und das Literaturscreening gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien.

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 3.639 Treffer. Von diesen wurden 3.343 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend als nicht relevant eingestuft. Eine Nachrecherche vom 17.05.2006, die den Zeitraum von August 2005 bis zum Recherchedatum abdeckte, sowie eine Ergänzungsrecherche vom 12.06.2006 zu invasiven Maßnahme der Gewichtsreduktion ergaben nach Ausschluss von Duplikaten 882 Treffer. Von diesen wurden nach Durchsicht der Titel und Abstracts von zwei Reviewern 828 ausgeschlossen. Zwei der über die Ergänzungsrecherche zu den invasiven Verfahren nach dem Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossenen Studien konnten nicht im Volltext beschafft werden (Bestellung über den Dokumentlieferdienst Subito nicht möglich; Bestellung über den Dokumentlieferdienst Infotrieve bis zur Erstellung des Abschlussberichts ohne Ergebnis). Weitere 34 Publikationen wurden über Literaturangaben in der Sekundärliteratur, Literaturangaben aus RCTs, die Nennung durch Hersteller und die Nennung durch Autoren identifiziert.

Insgesamt wurden damit 382 Volltexte überprüft. Die Zitate der 329 im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Aufgrund fehlender relevanter Angaben wurden drei weitere potenziell relevante Publikationen nicht in die Bewertung eingeschlossen. 17 Studien mit 50 Publikationen wurden in den Bericht eingeschlossen (vgl. Kapitel 8).

Bei den medikamentösen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion fanden sich lediglich Studien zu den Wirkstoffen Orlistat und Sibutramin. Zu den weiteren in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen zur Gewichtsreduktion wurden keine Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprachen.

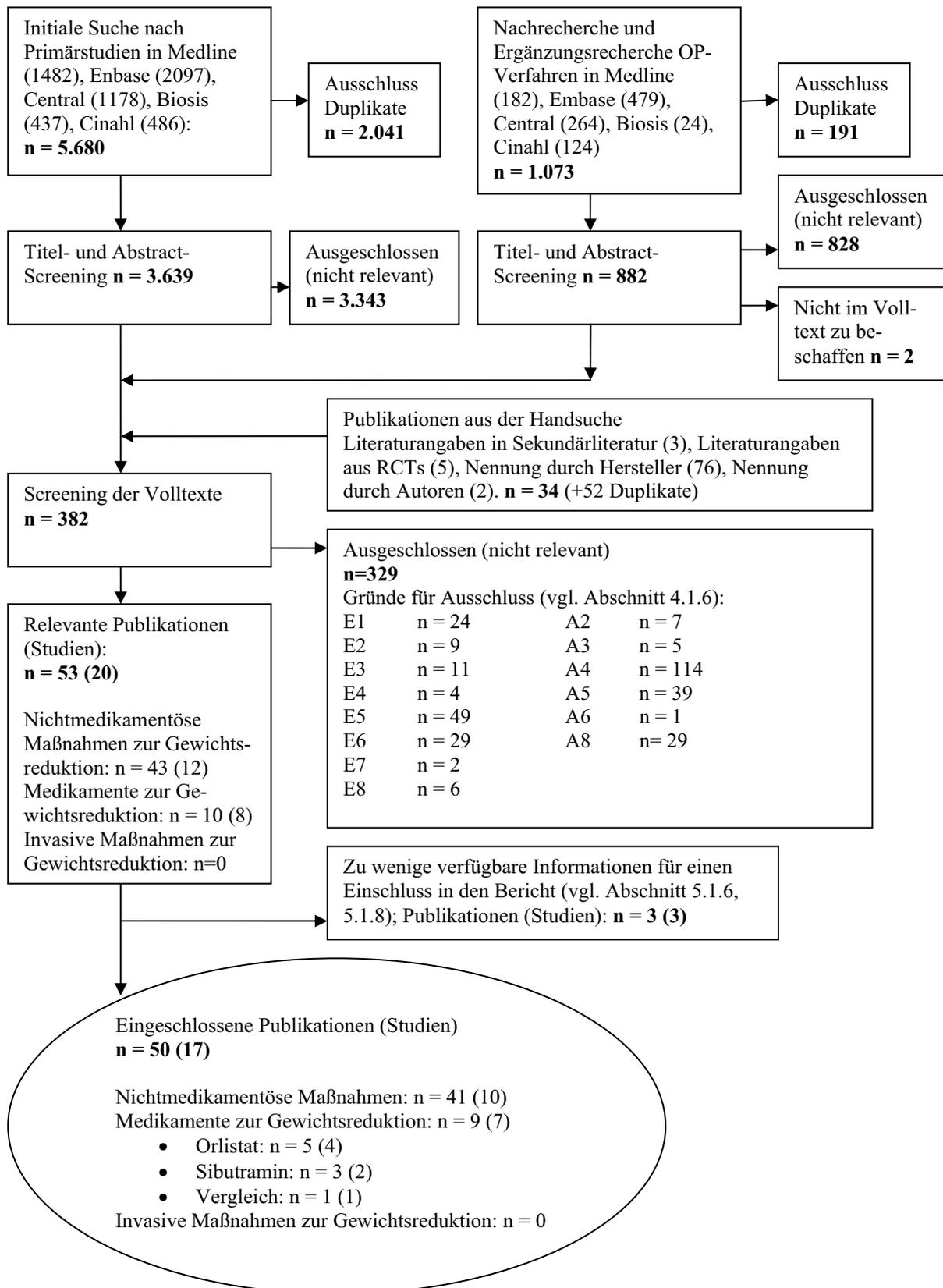


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche

5.1.2 Studienregister

Unter <http://www.roche-trials.com/results.html>, <http://www.clinicaltrials.gov> und unter <http://www.clinicalstudyresults.org> fanden sich für die Wirkstoffe Orlistat und Sibutramin keine Hinweise auf weitere für den Bericht relevante Dokumente. Der Zugriff erfolgte jeweils am 05.09.2005.

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Die Recherche auf der Internetseite der EMEA (<http://www.emea.eu.int>, Zugriff am 05.09.2005) und der FDA (<http://www.fda.gov> Zugriff am 05.09.2005) ergab für die Wirkstoffe Orlistat und Sibutramin keine Hinweise auf weitere zusätzliche Informationen oder Dokumente, die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen und nicht bereits über die Recherche in den Literaturdatenbanken identifiziert wurden.

5.1.4 Anfrage an Hersteller

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Präparate zur Gewichtsreduktion angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Das IQWiG strebt eine Nutzenbewertung auf einer vollständigen Datenbasis an und sieht deshalb für die Informationsübermittlung durch Hersteller einen zweistufigen Prozess vor. In der ersten Stufe wird eine vollständige Übersicht der (veröffentlichten und unveröffentlichten) Studien mit dem zu bewertenden Präparat bei den Unternehmen angefragt. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe bittet das IQWiG die Hersteller dann um Detailinformationen zu den relevanten Studien. Voraussetzung für die Übermittlung und Nutzung der Unterlagen ist der Abschluss einer Vereinbarung zwischen Herstellern und IQWiG über den Umfang, die Art und die Möglichkeit der Veröffentlichung der übermittelten Unterlagen.

Hoffmann-La Roche AG

Hoffmann-La Roche hat mit dem IQWiG für die vorliegende Nutzenbewertung eine Vereinbarung zur Übermittlung und Nutzung von Studienunterlagen abgeschlossen. Im Rahmen dieser Vereinbarung übermittelte Hoffmann-La Roche im November 2005 den Expert Report des Zulassungsdossiers für Orlistat sowie eine Liste der Studien, die nach der Zulassung durchgeführt wurden (Stufe 1 der Informationsübermittlung). Der Expert Report enthielt Hinweise auf eine gepoolte Analyse der Patienten mit Hypertonie aus sieben Zulassungsstudien. Eine Anfrage, ob für die sieben Zulassungsstudien Subgruppenanalysen der Patienten mit Hypertonie im Prüfplan prädefiniert waren und ob diese Analysen auch für die Einzelstudien durchgeführt wurden, wurde von Hoffmann-La Roche nicht abschließend

beantwortet. Aus der Liste der Studien nach Zulassung wurden keine Studien identifiziert, die nicht bereits in der bibliographischen Literaturrecherche gefunden worden waren.

In einer Veröffentlichung von Jacob 2004 [30] fand sich der Hinweis auf nicht veröffentlichte Auswertungen im Rahmen der Xendos-Studie [16], die möglicherweise den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen. Auf Anfrage stellte die Fa. Hoffmann-La Roche im Februar und Mai 2006 weitergehende Informationen und eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie zu dieser Studie zur Verfügung (Stufe 2 der Informationsübermittlung). Aus diesen Informationen ging hervor, dass die Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie im Prüfplan prädefiniert worden war, sodass die Auswertung dieser Subgruppe in den Bericht einging.

Abbott GmbH & Co. KG

Die Firma Abbott war nicht bereit, eine Vereinbarung für die Übermittlung und Nutzung von Studienunterlagen abzuschließen. Von Abbott wurden lediglich Nachdrucke verschiedener veröffentlichter Studien zur Verfügung gestellt. Diese enthielten keine Hinweise auf zusätzliche Informationen oder Dokumente, die den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen und nicht bereits über die Recherche in Literaturdatenbanken identifiziert wurden. Es bleibt deshalb unklar, ob über die publizierten Studien hinaus weitere relevante unveröffentlichte Studien zu Sibutramin vorliegen.

5.1.5 Anfrage an Autoren

Es wurden insgesamt 17 Autoren angeschrieben, zehn Autoren von Studien zur nichtmedikamentösen und sieben Autoren von Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion. Antworten mit im Bericht verwertbaren Informationen lagen zu den folgenden Studien vor:

Medikamente zur Gewichtsreduktion:

- Cocco 2005 [31]
- Faria 2005 [32,33]

Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion:

- Croft 1986 [34]
- ODES 1993-2001 [22,23,35-40]

5.1.6 Informationen aus Stellungnahmen und Erörterung

Aus den Stellungnahmen ergaben sich folgende für die Nutzenbewertung relevante Informationen:

In den Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass die in den beiden Studien McMahon 2000 und 2002 zur medikamentösen Gewichtsreduktion untersuchte Dosierung von 20 mg Sibutramin in Deutschland nicht zugelassen ist.

Weitere im Rahmen der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Anhörung vorgebrachten Aspekte werden im Kapitel 6 „Diskussion“ aufgegriffen.

5.1.7 Resultierender Studienpool „Medikamente zur Gewichtsreduktion“

Tabelle 1 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool von Studien sicherer oder potenzieller Relevanz für den Berichtsteil „Medikamente zur Gewichtsreduktion“.

Tabelle 1: Studienpool medikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion

Studien	relevant	Volltextpublikation	Einschluss in den Bericht
Orlistat vs. Placebo			
Bakris, 2002	ja	Bakris, 2002 [41]	ja
Cocco, 2005	ja	Cocco, 2005 [31]	ja
Guy-Grand, 2004	ja	Guy-Grand, 2004 [42]	ja
Xendos-Studie, BM 15421D	ja	Torgerson, 2001 [15] Torgerson, 2004 [16] Bericht der Fa. Hoffmann-La Roche (Eingang am 26.05.2006) [17] ^a	ja
Sibutramin vs. Placebo			
Fanghänel, 2003	ja	Fanghänel, 2003 [43]	ja
Faria, 2005	ja	Faria, 2002 [32] Faria, 2005 [33]	ja
Hauner, 2004	potenziell	Hauner, 2004 [44]	nein ^b
Orlistat vs. Sibutramin			
DeRosa, 2005	ja	DeRosa, 2005 [45]	ja
a: Bisher unveröffentlichte Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie der Xendos-Studie. b: Begründung siehe nachfolgender Text.			

In die Bewertung eingeschlossen und jeweils den einzelnen Interventionen zugeordnet wurden alle durch die Suche identifizierten, relevanten und vollständig publizierten und beurteilbaren Studien.

Bezüglich der Studien zur Gewichtsreduktion durch medikamentöse Maßnahmen im Vergleich zu keiner speziellen gewichtsreduzierenden Intervention fanden sich zu Orlistat vier potenziell relevante Studien, von denen alle in den vorliegenden Bericht eingingen. Dazu zählt auch die Studie BM 15421D (Xendos-Studie), die in den Bericht eingeschlossen wurde, nachdem die Herstellerfirma Hoffmann-La Roche im Februar und Mai 2006 weitergehende Informationen und eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie zu dieser Studie zur Verfügung gestellt hat.

Zu Sibutramin fanden sich drei potenziell relevante Studien, wovon die Studie Hauner 2004 nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurde, weil die dafür notwendigen Informationen (Baseline-Charakteristika, Endpunktdaten zu Körpergewicht und Blutdruck jeweils für die Subgruppe der Patienten mit Hypertonie) nicht in der Publikation enthalten sind und der Autor die Übermittlung zusätzlicher Informationen verweigerte (Anfrage an den Autor am 24.11.2005). In dieser doppelblinden, randomisierten Studie mit übergewichtigen Patienten mit einer Studiendauer von 54 Wochen fanden sich lediglich die Ergebnisse einer Analyse der Subgruppe der Probanden mit arterieller Hypertonie. Sämtliche weiteren Angaben zu dieser Subgruppe, bezüglich z. B. der Baseline-Angaben, der Zahl der Studienabbrecher und der entsprechenden Gründe, fehlen.

Zur vergleichenden Nutzenbewertung unterschiedlicher medikamentöser Interventionen mit der Intention einer Gewichtsreduktion wurde eine relevante Studie mit dem Vergleich Orlistat und Sibutramin für den Bericht identifiziert und eingeschlossen.

5.1.8 Resultierender Studienpool „nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“

Tabelle 2 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool von Studien sicherer oder unklarer Relevanz für den Berichtsteil „nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“.

Tabelle 2: Studienpool nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion

Studien	relevant	Volltextpublikation	Einschluss in den Bericht
Gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen			
Croft, 1986	ja	Croft, 1986 [34]	ja
Curzio, 1989	potenziell	Curzio, 1989 [46]	nein ^a
DISH, 1984-1985	ja	Blaufox, 1984 [47] Langford, 1984 [48] Langford, 1985 [49]	ja
Haynes, 1984	potenziell	Haynes, 1984 [50]	nein ^a
Jalkanen, 1991	ja	Jalkanen, 1981 [51]	ja
ODES, 1993-2001	ja	Anderssen, 1995 [35] Anderssen, 1995A [36] Anderssen, 1996 [37] Holme, 1996 [38] ODES Investigators, 1993 [52] Reseland, 2001 [39] Torjesen, 1997 [40] Sørensen, 1997 [22] Sørensen, 1999 [23]	ja
Ruvolo, 1994	ja	Ruvolo, 1994 [24]	ja
TAIM, 1989-1994	ja	Blaufox, 1992 [53] Davis, 1989 [54] Davis, 1992 [55] Davis, 1993 [56] Davis, 1994 [57] Langford, 1991 [58] Oberman, 1990 [59] Wassertheil-Smoller, 1991 [60] Wassertheil-Smoller, 1991A [61] Wassertheil-Smoller, 1992 [62] Wassertheil-Smoller, 1992A [63] Wylie-Rosett, 1993 [64]	ja

Tabelle 2 (Fortsetzung): Studienpool nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion

Studien	relevant	Volltextpublikation	Einschluss in den Bericht
TONE, 1995-2002	ja	Appel, 1995 [65] Appel, 2001 [66] Bahnson, 1997 [67] Chao, 2000 [68] Espeland, 1986 [69] Fessler, 1998 [70] Kostis, 1998 [71] Kostis, 2002 [72] Kumanyika, 2002 [73] Whelton, 1997 [74] Whelton, 1998 [75]	ja
Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen			
Jones, 1999	ja	Jones, 1999 [76]	ja
Metz, 2000	ja	Metz, 2000 [77]	ja
Ramsay, 1978	ja	Ramsay, 1978 [78]	ja
a: Begründung siehe Text.			

In die Bewertung eingeschlossen und jeweils den einzelnen Interventionen zugeordnet wurden alle durch die Suche identifizierten, relevanten und vollständig publizierten und beurteilbaren Studien.

Es fanden sich zu Studien mit der Intention einer Gewichtsreduktion durch nichtmedikamentöse Maßnahmen im Vergleich zu keiner speziellen gewichtsreduzierenden Intervention neun potenziell relevante Studien, wovon sieben in den vorliegenden Bericht eingingen. Die Studie von Curzio 1989 fand im vorliegenden Bericht keine Berücksichtigung, da sich in dieser Publikation nur unzureichende Informationen zur Beurteilung der Studie insbesondere bezüglich einer Gewichts- und Blutdruckänderung fanden. Eine entsprechende Autorenanfrage vom 24.11.2005 blieb bis zur Erstellung des Abschlussberichts unbeantwortet.

In der Studie von Haynes 1984 an übergewichtigen Patienten mit einer Studiendauer von sechs Monaten fanden sich lediglich die Ergebnisse einer Analyse der Subgruppe der Probanden mit arterieller Hypertonie. Sämtliche weiteren Angaben zu dieser Subgruppe bezüglich der Anzahl der in diese Subgruppe randomisierten Patienten fehlen. Eine Anfrage an den Autor zur Erhebung der fehlenden Daten wurde bis zur Erstellung des Abschlussberichts nicht beantwortet.

Die Studie TAIM 1989-1994 gliedert sich in zwei Studienphasen (siehe auch Beschreibung des Studiendesigns unter 5.3.1.1). Aufgrund eines für die Fragestellung des Berichts methodisch nicht adäquaten Vorgehens in der Phase II der TAIM-Studie ist eine Bewertung der Ergebnisse der zweiten Studienphase nicht möglich. Teilnehmer der Phase II wurden von Phase I rekrutiert. Dabei handelte es sich um Patienten, die an der Vorgängerstudie bis zum Ende teilnahmen. Sie mussten erneut ihr Einverständnis an der Studienteilnahme bestätigen. So wurden von insgesamt 296 Patienten der Phase I 198 Patienten der „usual care“-Gruppe in Phase II auf zwei Behandlungsgruppen („usual care“-Gruppe und Gewichtsreduktionsgruppe) randomisiert. Problematisch dabei für die Fragestellung des Berichts ist, dass lediglich 64 Prozent bzw. 71 Prozent der Patienten der Phase I die zweite Phase begonnen haben. In diesen Bericht wurde daher nur die Phase I dieser Untersuchung aufgenommen.

Zur vergleichenden Nutzenbewertung unterschiedlicher nichtmedikamentöser Interventionen mit der Intention einer Gewichtsreduktion wurden drei relevante Studien publiziert, welche auch in den Bericht eingeflossen sind.

5.1.9 Resultierender Studienpool „invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“

Zur Frage des möglichen Nutzens von invasiven Verfahren zur Gewichtsreduktion (Magenband (sog. gastric banding), endoskopische Verfahren zur invasiven Behandlung von Patienten mit krankhaftem Übergewicht durch das Einbringen eines Magenballons, Gastroplastik, Magenbypass sowie Biliopancreatic Diversion mit duodenalem Switch) fanden sich keine den Einschlusskriterien entsprechenden randomisierten, kontrollierten Studien.

5.2 Medikamente zur Gewichtsreduktion

5.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 3 bis Tabelle 7 sind Angaben zum Design der sieben eingeschlossenen Studien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt. Alle eingeschlossenen Studien und Publikationen zu medikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion werden in Kapitel 8.1 aufgeführt. Alle im Volltext geprüften, aber ausgeschlossenen Studien werden mit Ausschlussgrund in Anhang B genannt.

In vier Studien (Bakris 2002, Cocco 2005, Guy-Grand 2004, Xendos 2001-2006) wurde in einem doppelblinden und parallelen Studiendesign die Wirkung von Orlistat (120 mg dreimal täglich) im Vergleich mit Placebo untersucht, wobei die Probanden in beiden Gruppen zusätzlich jeweils eine hypokalorische Diät einhalten sollten. In den Studien von Bakris 2002, Cocco 2005 und Xendos 2001-2006 wurden die Patienten überdies zu einer Lebensstilmodifikation und vermehrter körperlicher Bewegung angehalten. Alle eingeschlossenen Probanden in Bakris 2002 und Cocco 2005 waren jeweils übergewichtig und hypertensiv (jeweilige Definition in den Studien siehe Tabelle 4). In der Untersuchung von Cocco 2005 waren alle Patienten auch an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. Arterielle Hypertonie war in der Studie von Cocco 2005 kein Einschlusskriterium, tatsächlich aber waren alle eingeschlossenen Probanden hypertensiv. Die Studie von Guy-Grand 2004 berichtet die Ergebnisse von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie bzw. Hypertonie. Alle weiteren Angaben des Berichts beziehen sich jeweils nur auf die prädefinierte Subgruppe hypertensiver Patienten. Auch in dieser Studie waren sämtliche Probanden übergewichtig. In die Xendos-Studie 2001-2006 wurden sowohl normotone als auch hypertensive adipöse Patienten eingeschlossen. Daten liegen für zwei prädefinierte Subgruppen hypertensiver Patienten vor (erste Subgruppe: diastolischer Blutdruck (DBD) bei Studienbeginn ≥ 90 mm Hg; zweite Subgruppe: systolischer Blutdruck (SBD) bei Studienbeginn ≥ 140 mm Hg). Patienten der einen Subgruppe können auch in der jeweils anderen Subgruppe vertreten sein. Die Daten für die beiden Subgruppen werden in diesem Bericht jeweils getrennt dargestellt. Die Studie von Bakris 2002 wurde in den USA durchgeführt, die drei anderen (Cocco 2005, Guy-Grand 2004, Xendos 2001-2006) in Europa.

Zwei Studien vergleichen die Wirkung von Sibutramin mit Placebo (Fanghänel 2003 und Faria 2005). Beide Untersuchungen wurden parallel und doppelblind durchgeführt. In allen Studien wurde die jeweilige Intervention von einer hypokalorischen Ernährung begleitet. Alle eingeschlossenen Probanden waren übergewichtig und hypertensiv. Beide Studien wurden in Lateinamerika durchgeführt. Die tägliche Dosis von Sibutramin in den Untersuchungen von Fanghänel 2003 und Faria 2005 betrug jeweils 10 mg.

Weiter fand sich eine relevante Studie zu einer parallel und doppelblind durchgeführten Studie, die die Wirkung von Orlistat (120 mg dreimal täglich) mit Sibutramin (10 mg Tagesdosis) verglich (Derosa 2005). Parallel zur medikamentösen Intervention wurden Schulungen zu Gewichtsreduktionsstrategien durchgeführt. Zudem sollten die Patienten eine hypokalorische Diät einhalten und vermehrt körperlich aktiv sein. Auch in dieser Untersuchung, die in Europa durchgeführt wurde, waren sämtliche teilnehmenden Probanden übergewichtig und hypertensiv.

Tabelle 3: Medikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion – Übersicht der bewerteten Studien

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der ran-domisierten Patienten	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien ^a
Orlistat vs. Placebo						
Bakris, 2002	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: keine Behandlungsphase: 52 Wochen	278 [O] 276 [P]	USA Ethnie: 85-86 % Kaukasier 11-12 % Afroamerikaner 1-4 % Lateinamerikaner 0-1 % andere	primär: Körpergewicht DBD weitere: Änderung der AH unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Cocco, 2005	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: keine Behandlungsphase: 6 Monate	45 [O] 45 [P]	Schweiz Ethnie: 100 % Kaukasier	primär: k. A. weitere: Körpergewicht Blutdruck unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Guy-Grand, 2004 ^b	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: keine Behandlungsphase: 6 Monate	304 [O] 310 [P]	Frankreich Ethnie: k. A.	primär: DBD weitere: SBD Körpergewicht Änderung der AH unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Tabelle 3 (Fortsetzung): Medikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion – Übersicht der bewerteten Studien

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien ^a
Xendos, 2001-2006	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: keine Behandlungsphase: 4 Jahre	408 [OD] ^c 441 [PD] ^c 516 [OS] ^c 509 [PS] ^c	Schweden Ethnie: k. A.	primär: Zeit bis zum Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 Körpergewicht weitere: Zeit bis zum Auftreten einer Hypertonie Änderung des Blutdrucks unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Sibutramin vs. Placebo						
Fanghänel, 2003	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: ≥2 Wochen Behandlungsphase: 6 Monate	29 [S] ^d 28 [P] ^d	Mexiko Ethnie: Lateinamerikaner	primär: Körpergewicht weitere: Blutdruck Änderung der AH unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Faria, 2005	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	56 [S] 53 [P]	Brasilien Ethnie: k. A.	primär: k. A. weitere: Körpergewicht Blutdruck Änderung der antihypertensiven Therapie unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Tabelle 3 (Fortsetzung): Medikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion – Übersicht der bewerteten Studien

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien ^a
Sibutramin vs. Orlistat						
Derosa, 2005	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: 4 Wochen Behandlungsphase: 12 Monate	55 [O] 58 [S]	Italien Ethnie: k. A.	primär: Körpergewicht. Weitere: Blutdruck unerwünschte Arzneimittelwirkungen
<p>a: Unter Berücksichtigung der im Abschnitt Methodik genannten patientenrelevanten Therapieziele (Operationalisierung siehe Ergebnistabellen) sowie zusätzlich des Körpergewichts, um die Annahme der Gewichtsreduktion als Maßnahme zur Behandlung der Hypertonie zu überprüfen.</p> <p>b: Diese Studie berichtet die Ergebnisse von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie oder Hypertonie. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die prädefinierte Subgruppe hypertensiver Patienten.</p> <p>c: Daten ergänzt aus einer bisher unveröffentlichten Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie der Xendos-Studie.</p> <p>d: Entspricht nicht der Anzahl der 66 randomisierten Patienten. Nach Randomisierung wurden weitere neun Patienten ausgeschlossen, bei denen nicht klar war, in welche Gruppe sie ursprünglich zugeordnet wurden.</p> <p>[O]: Orlistat. [P]: Placebo. [S]: Sibutramin. [OD]: Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg. [OS]: Orlistat und SBD ≥ 140 mm Hg. [PS]: Orlistat und SBD ≥ 140 mm Hg. DBD: diastolischer Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck. RCT: randomisierte kontrollierte Studie. k. A.: keine Angaben. AH: Antihypertensiva.</p>						

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Hypertonie-Kriterien für Einschluss	wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien ^a
Orlistat vs. Placebo		
Bakris, 2002	mindestens ein Antihypertensivum und DBD von 96-106 mm Hg <i>und</i> stabile Dosis der Antihypertensiva innerhalb der letzten 12 Wochen	<p>E: Alter \geq 40 Jahre BMI 28-43 kg/m²</p> <p>A: instabile somatische oder psychiatrische Erkrankungen Beginn oder Veränderung einer Diuretikatherapie in den letzten 12 Wochen Gastrointestinaler chirurgischer Eingriff mit Ziel der Gewichtsreduktion Gastrointestinale Erkrankung außer milde Laktoseintoleranz, Diarrhöe oder Obstipation Bulimie oder Laxantienabusus Substanzmissbrauch inkl. Alkoholabusus Nikotinersatztherapie Appetitzügler Fischölpräparate orale Retinoide Antidepressiva, Anxiolytika, systemische Steroidgabe</p>
Cocco, 2005	k. A. ^b	<p>E: Typ 2 Diabetiker Alter > 35 Jahre BMI 31-40 kg/m² LVEF 42-50 %</p> <p>A: schwere Erkrankungen Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen Unfähigkeit der Glukose- u. Blutdruckselbstmessung Medikamente zur Gewichtsreduktion</p>
Guy-Grand, 2004 ^c	unbehandelte Hypertoniker mit DBD 90-110 mm Hg <i>oder</i> unzureichende antihypertensive Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate (stabile Dosis innerhalb der letzten 6 Wochen)	<p>E: 18-65 Jahre alt BMI 28-40 kg/m²</p> <p>A: signifikante kardiale, renale, gastrointestinale, psychiatrische oder endokrine Erkrankungen koronare Herzerkrankung sekundäre Hypertonie</p>

Tabelle 4 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Hypertonie-Kriterien für Einschluss	wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien ^a
Xendos, 2001-2006 ^d	Erste prädefinierte Subgruppe: DBD \geq 90 mm Hg Zweite prädefinierte Subgruppe: SBD \geq 140 mm Hg	E: 30-60 Jahre alt BMI \geq 30 kg/m ² normale Glukosetoleranz (NGT) oder gestörte Glukosetoleranz (IGT) A: SBD > 165 mm Hg oder DBD > 105 mm Hg Diabetes mellitus Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten symptomatische Gallensteine gastrointestinale Operation mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion signifikante gastrointestinale, psychiatrische oder endokrine Erkrankungen Tumorerkrankung
Sibutramin vs. Placebo		
Fanghänel, 2003	Nach 2-wöchiger Auswaschphase: DBD 90-109 mm Hg oder SBD \geq 140 mm Hg	E: BMI > 27 kg/m ² A: endokrine Erkrankungen außer DM Typ 2 unkontrollierter Bluthochdruck Autoimmunerkrankungen KHK oder kardiale Arrhythmien Zentralnervös wirkende Medikamente Schilddrüsenhormone, Diuretika
Faria, 2005	SBD \geq 140 mm Hg; 90 mm Hg < DBD < 110 mm Hg ^e	E: arterielle Hypertonie UND Taille/Hüft-Verhältnis \geq 0,85 bei Frauen, \geq 0,95 bei Männern UND BMI \geq 30 kg/m ^{2e} A: alle Diabetiker, schwere Dyslipidämie (Gesamtcholesterin \geq 7,74 mmol/L und Triglyzeride \geq 4,51 mmol/L) ^e Einnahme psychotroper Medikation Antidepressiva oder von Steroiden ^e Herzinsuffizienz, KHK, kardiale Arrhythmien, schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung ^e

Tabelle 4 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Hypertonie-Kriterien für Einschluss	wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien ^a
Orlistat vs. Sibutramin		
Derosa, 2005	anihypertensive Medikation > 6 Monate (gemäß den WHO-Kriterien)	<p>E: > 18 Jahre BMI > 30 kg/m²</p> <p>A: Hinweise auf KHK, Herzinsuffizienz, Insult Herzfrequenz in Ruhe \geq 100/min SBD \geq 150 mm Hg und DBD \geq 100 mm Hg Gewichtsreduktion > 3 kg in den vorangehenden 3 Monaten Diabetes mellitus maligne Erkrankungen, signifikante neurologische oder psychiatrische oder renale, hepatische oder gastrointestinale Erkrankungen div. Komedikationen</p>
<p>a: Für alle Studien gilt der Ausschlussgrund Schwangerschaft, stillende Frauen und Frauen ohne adäquate Kontrazeption.</p> <p>b: Hypertonie war kein explizites Einschlusskriterium, jedoch wurde berichtet, dass alle Patienten hypertensiv waren und eine antihypertensive Therapie erhielten.</p> <p>c: Diese Studie berichtet die Ergebnisse von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie oder Hypertonie. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die prädefinierte Subgruppe hypertensiver Patienten.</p> <p>d: Daten aus einer bisher unveröffentlichten Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie der Xendos-Studie.</p> <p>e: Z. T. leicht diskrepante Angaben in der Publikation Faria 2002 (z. B. > statt \geq).</p> <p>E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien. BMI: Body-Mass-Index. DBD: diastolischer Blutdruck. KHK: Koronare Herzkrankheit. SBD: systolischer Blutdruck. k. A.: keine Angaben. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion. WHO: World Health Organisation.</p>		

Tabelle 5: Gewichtssenkende Behandlung in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Medikamentöse Intervention	Sonstige gewichtssenkende Maßnahmen in beiden Gruppen
Orlistat vs. Placebo		
Bakris, 2002	3 x tgl. Orlistat 120 mg vs. 3 x tgl. Placebo	hypokalorische Diät Lebensstilmodifikation gesteigerte körperliche Aktivität
Cocco, 2005	3 x tgl. Orlistat 120 mg vs. 3 x tgl. Placebo	hypokalorische Diät Schulung zur Lebensstilmodifikation gesteigerte körperliche Aktivität
Guy-Grand, 2004 ^a	3 x tgl. Orlistat 120 mg vs. 3 x tgl. Placebo	Hypokalorische Diät
Xendos, 2001-2006	3 x tgl. Orlistat 120 mg vs. 3 x tgl. Placebo	hypokalorische Diät Schulung zur Lebensstilmodifikation gesteigerte körperliche Aktivität
Sibutramin vs. Placebo		
Fanghänel, 2003	1 x tgl. Sibutramin 10 mg vs. 1 x tgl. Placebo	hypokalorische Diät
Faria, 2005	1 x tgl. Sibutramin 10 mg vs. 1 x tgl. Placebo	hypokalorische Diät
Orlistat vs. Sibutramin		
Derosa, 2005	3 x tgl. Orlistat 120 mg vs. 1 x tgl. Sibutramin 10 mg und 2 x tgl. Placebo	hypokalorische Diät ^b mehrfache Schulungseinheiten zu Gewichtsreduktionsstrategie gesteigerte körperliche Aktivität
<p>a: Diese Studie berichtet die Ergebnisse von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie oder Hypertonie. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die prädefinierte Subgruppe hypertensiver Patienten.</p> <p>b: Schulung bezüglich einer hypokalorischen Diät wurde in der run-in Phase durchgeführt; dass diese hypokalorische Diät auch in der Behandlungsphase fortgeführt wurde, ist wahrscheinlich, geht jedoch aus den Angaben nicht sicher hervor.</p>		

Tabelle 6: Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Detaillierte Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie während der Studie
Orlistat vs. Placebo			
Bakris, 2002	100 % ^a	SBD > 179 und/oder DBD > 109 mm Hg: zusätzliches AH außer Diuretikum 16 Wochen nach Beginn BD > 159/95: zusätzliches AH außer Diuretikum	k. A. ^b
Cocco, 2005	100 %	k. A.	keine detaillierten Angaben ^c
Guy-Grand, 2004 ^d	70 % ^e	eine Anpassung erfolgte nur, wenn eine medizinische Notwendigkeit bestand	keine detaillierten Angaben ^f
Xendos, 2001-2006 ^{gh}	Betablocker: 70 (17%) [OD], vs. 57 (13 %) [PD] Diuretika: 27 (7 %) [OD] vs. 48 (11 %) [PD] ACE-Hemmer: 28 (7 %) [OD] vs. 32 (7 %) [PD] Kalziumantagonisten: 24 (6 %) [OD] vs. 31 (7 %) [PD] Agiotensin-II Antagonisten: 7 (2 %) [OD] vs. 6 (1 %) [PD] Betablocker: 72 (14 %) [OS] vs. 68 (13 %) [PS] Diuretika: 42 (8 %) [OS] vs. 53 (10 %) [PS] ACE-Hemmer: 33 (6 %) [OS] vs. 39 (8 %) [PS] Kalziumantagonisten: 33 (6 %) [OS] vs. 39 (8 %) [PS] Agiotensin-II Antagonisten: 8 (2 %) [OS] vs. 8 (2 %) [PS]	k. A.	k. A.

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Detaillierte Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie während der Studie
Sibutramin vs. Placebo			
Fanghänel, 2003	100 % (mit mindestens 2 mg Trandolapril tgl.)	Steigerung: SBD > 140 mm Hg oder DBD > 90 mm Hg Reduktion: BD < 120/80 mm Hg	Studienende: kein AH: 5 P [S] vs. 4 P [P] T 2 mg: 12 P [S] vs. 14 P [P] T 4 mg: 2 P [S] vs. 1 P [P] T 2 mg+V 180 mg: 3 P [S] vs. 3 P [P] V 180 mg: 1 P [S] vs. 2 P [P]
Faria, 2005	81,4 % [S] und 81,4 % [P]	Steigerung: SBD > 159 mm Hg oder DBD > 95 mm Hg oder Anzeichen einer unkontrollierten Hypertonie (z. B. Proteinurie) ^j Reduktion: SBD < 120 mm Hg oder DBD < 79 mm Hg oder Anzeichen einer Hypotonie ^j	Reduktion: 16,2 % [S] vs. 27,9 % [P] Erhaltung: 53,5 % [S] vs. 39,5 % [P] Steigerung: 30,2 % [S] vs. 32,5 % [P]
Orlistat vs. Sibutramin			
Derosa, 2005	100 %	k. A.	Nur bei 2 Patienten in der Sibutramin-Gruppe erfolgte eine Änderung der antihypertensiven Therapie

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

- a: Einschlusskriterium ist die Gabe mindestens eines AH. Abweichende Angabe in Tabelle 3 der Studie: Danach erhalten 15 (5 %) [O] bzw. 16 (6 %) [P] zu Beginn der Studie kein AH.
- b: Keine Transparenz in den Angaben. Bei ca. 20 % erfolgte eine Anpassung der AH, eine unterschiedliche antihypertensive Begleitmedikation in den beiden Gruppen kann daher nicht ausgeschlossen werden.
- c: Lt. Angabe der Autoren waren während der Behandlung die Veränderungen minimal und konnten sich nicht auf das Ergebnis auswirken.
- d: Diese Studie berichtet die Ergebnisse von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie oder Hypertonie. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die prädefinierte Subgruppe hypertensiver Patienten.
- e: Angaben fanden sich nur zur Gesamtgruppe aller Hypertoniker.
- f: Am Studienende wurden 88 % der Patienten antihypertensiv behandelt und lt. Angaben in der Publikation war die Veränderung der Medikation in beiden Gruppen gleich.
- g: Daten aus einer bisher unveröffentlichten Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie der Xendos-Studie.
- h: Zur Gesamtzahl der Patienten, die zu Studienbeginn eine antihypertensive Medikation erhielten, liegen keine Daten vor.
- j: Information aus Autorenanfrage.

AH: Antihypertensivum. BD: Blutdruck. DBD: diastolischer Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck. [S]: Sibutramin. [P]: Placebo. [OD]: Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg [OS]: Orlistat und SBD ≥ 140 mm Hg. [PS]: Orlistat und SBD ≥ 140 mm Hg. T: Trandolapril V: Verapamil. k. A.: keine Angaben

Tabelle 7: Basisdaten der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	N	Alter in Jahren ^a	Geschlecht w (%) m (%)		Körpergewicht in kg ^a	Systolischer BD in mm Hg ^a	Diastolischer BD in mm Hg ^a
Orlistat vs. Placebo							
Bakris, 2002							
Orlistat	278 ^b	53 (1) ^c	63	37	101 (1) ^c	154 (13)	98 (4)
Placebo	276 ^b	53 (1) ^c	59	41	102 (1) ^c	151 (13)	98 (-) ^d
Cocco, 2005							
Orlistat	45	55 (5)	51	49	107 (6)	146 (10)	88 (7)
Placebo	45	55 (5)	51	49	106 (6)	142 (6)	85 (6)
Guy-Grand, 2004 ^e							
Orlistat	304	49 (1) ^c	69	31	94 (1) ^c	150 (1) ^c	97 (0,3) ^c
Placebo	310	50 (1) ^c	65	35	94 (1) ^c	152 (1) ^c	97 (0,3) ^c
Xendos, 2001-2006 ^f							
Orlistat (DBD ≥ 90)	407 ^g	46 (7)	38	62	116 (17)	146 (13)	95 (5)
Placebo (DBD ≥ 90)	437 ^g	46 (7)	44	56	114 (18)	146 (12)	95 (5)
Orlistat (SBD ≥ 140)	513 ^g	47 (7)	42	58	116 (17)	149 (10)	91 (9)
Placebo (SBD ≥ 140)	508 ^g	47 (7)	42	58	115 (18)	149 (8)	91 (8)
Sibutramin vs. Placebo							
Fanghänel, 2003							
Sibutramin	29 ^h	49 (6)	83	17	75 (10)	139 (9)	93 (7)
Placebo	28 ^h	46 (7)	75	25	78 (9)	139 (13)	92 (8)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Basisdaten der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	N	Alter in Jahren ^a	Geschlecht w (%) m (%)		Körpergewicht in kg ^a	Systolischer BD in mm Hg ^a	Diastolischer BD in mm Hg ^a
Faria, 2005							
Sibutramin	43 ^j	46 (8)	83	17	100 (19)	150 (18)	91 (12)
Placebo	43 ^j	51 (8)	88	12	97 (14)	150 (15)	94 (12)
Orlistat vs. Sibutramin							
Derosa, 2005							
Orlistat	55	50 (4) ^k	53 ^h	47 ^k	95 (6) ^l	144 (3) ^l	96 (3) ^l
Sibutramin	58	51 (5) ^k	52 ^h	48 ^k	97 (6) ^l	145 (4) ^l	95 (4) ^l
<p>a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet mit Angabe der Standardabweichung in Klammern. b: Orlistat: 278 Patienten wurden randomisiert, exponiert wurden 276 Patienten; Placebo: 276 Patienten wurden randomisiert, exponiert wurden 275 Patienten. c: In der Publikation wird als Varianzmaß die Standardabweichung angegeben. Diese ist allerdings auffällig gering, sodass es sich möglicherweise auch um den Standardfehler handeln könnte. d: In der Tabelle 1 der Publikation Bakris 2002 ist eine Standardabweichung von 35 angegeben, wahrscheinlich war 3,5 gemeint. e: Diese Studie berichtet die Ergebnisse von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie oder Hypertonie. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die prädefinierte Subgruppe hypertensiver Patienten. f: Daten aus einer bisher unveröffentlichten Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie der Xendos-Studie. g: Randomisiert wurden in der Gruppe DBD \geq 90 mm Hg in der Interventionsgruppe 408, in der Kontrollgruppe 441 Patienten. Basisdaten liegen vor für 407 Patienten in der Interventions- und 437 Patienten in der Kontrollgruppe. Randomisiert wurden in der Gruppe SBD \geq 140 mm Hg 516 Patienten in der Interventions- und 509 Patienten in der Kontrollgruppe. Basisdaten liegen vor für 513 Patienten in der Interventions- und 508 Patienten in der Kontrollgruppe. h: Entspricht nicht der Anzahl randomisierter Patienten (66). Nach Randomisierung wurden weitere 9 Patienten ausgeschlossen, bei denen nicht klar war, in welche Gruppe sie ursprünglich zugeordnet wurden. j: Ursprünglich wurden 56 Patienten zu Sibutramin und 53 Patienten zu Placebo (gesamt 109 Patienten) randomisiert. In der Analyse wurden aber nur jeweils 43 Patienten jeder Gruppe berücksichtigt, die an der Studie bis zum Ende teilgenommen haben (Completers Analyse). Sämtliche Angaben in der Publikation, auch die zu den Baseline-Charakteristika, beziehen sich auf diese 86 Patienten. k: Angaben beziehen sich auf den Rekrutierungszeitpunkt. l: Aus den Angaben geht nicht klar hervor, ob sich die hier angegebenen Werte auf alle randomisierten Patienten beziehen (vgl. Tabelle 2 in Derosa 2005).</p> <p>BD: Blutdruck. w: weiblich. m: männlich.</p>							

5.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- respektive Publikationsqualität gibt Tabelle 8.

Grundsätzlich anzumerken ist, dass in den Studien, in denen Studienabbrecher auftraten und die ITT-Strategie beschrieben war, ein Ersetzen der fehlenden Daten mittels des Prinzips „last observation carried forward“ (LOCF) erfolgte. Inwieweit dieses Prinzip die beobachteten Therapieeffekte beeinflusst, hängt von vielen Faktoren ab: unter anderem von der Anzahl der Abbrecher, vom Unterschied der Abbruchraten pro Gruppe, vom zeitlichen Verlauf der Zielkriterien und von der Verteilung der Follow-up-Zeiten der Abbrecher. Die Anwendung des LOCF-Prinzips kann, abhängig von diesen Faktoren, zu einer Über- oder Unterschätzung des Therapieeffekts oder auch zu unverzerrten Schätzungen führen. Da die oben genannten Faktoren nie in ausreichender Weise angegeben wurden, bleibt die Adäquatheit des LOCF-Prinzips unklar.

Orlistat versus Placebo

Der Randomisierungsprozess war in den Publikationen von Cocco 2005, Guy-Grand 2004 und Xendos 2001-2006 adäquat beschrieben, während sich bei Bakris 2002 dazu keine Angaben finden. Die Zuteilungsverdeckung wird nur bei Guy-Grand 2004 beschrieben.

Alle Studien bezeichnen sich als doppelblind. Jedoch liegen nur für die Studien Cocco 2005 und Xendos 2001-2006 sichere Informationen darüber vor, dass sowohl Patienten als auch Studienmitarbeiter verblindet wurden. Ob die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, bleibt bis auf die Studie Cocco 2005 unklar.

Ausreichende Angaben zur Fallzahlplanung finden sich bei Bakris 2002, Guy-Grand 2004 und Xendos 2001-2006, während diese in Cocco 2005 fehlen.

Der Anteil der Patienten, die die Studie Bakris 2002 vorzeitig abbrachen, betrug in der Orlistatgruppe 42 Prozent und in der Placebogruppe 61 Prozent und war damit außerordentlich hoch. Es wurden viele der Studienabbrecher nach dem LOCF Prinzip für die „intention-to-treat“(ITT)-Analyse berücksichtigt. Aufgrund der hohen Abbruchrate und der unklaren Verweildauer der Patienten in der Studie kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Keine vorzeitigen Studienabbrüche gab es in der Untersuchung von Cocco 2005. Für die Subgruppe der hypertensiven Patienten in der Studie von Guy-Grand 2004 gibt es keine diesbezüglichen Angaben. Bezogen auf das Studiengesamtkollektiv brachen in der Orlistatgruppe 8,4 Prozent (n = 42) und in der Placebogruppe 9,3 Prozent (n = 47) der Patienten die Studie vorzeitig ab.

Für die Xendos-Studie war der Anteil der Studienabbrecher im Gegensatz zu den Therapieabbrechern nicht genau zu bestimmen. Dieser liegt aber in jedem Fall über fünf Prozent, da dies der Anteil der Patienten mit „failure to return“ war. Die Zahl der Therapieabbrecher der Xendos-Studie 2001-2006 in der Subgruppe der Patienten mit einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mm Hg bei Studienbeginn beträgt 45 Prozent in der

Interventions- und 61 Prozent in der Kontrollgruppe. In der Subgruppe mit einem systolischen Blutdruck ≥ 140 mm Hg brechen in der Interventionsgruppe 42 Prozent und in der Kontrollgruppe 60 Prozent der Patienten die Therapie vorzeitig ab. Zu beachten ist hier die mit vier Jahren deutlich längere Laufzeit der Xendos-Studie 2001-2006.

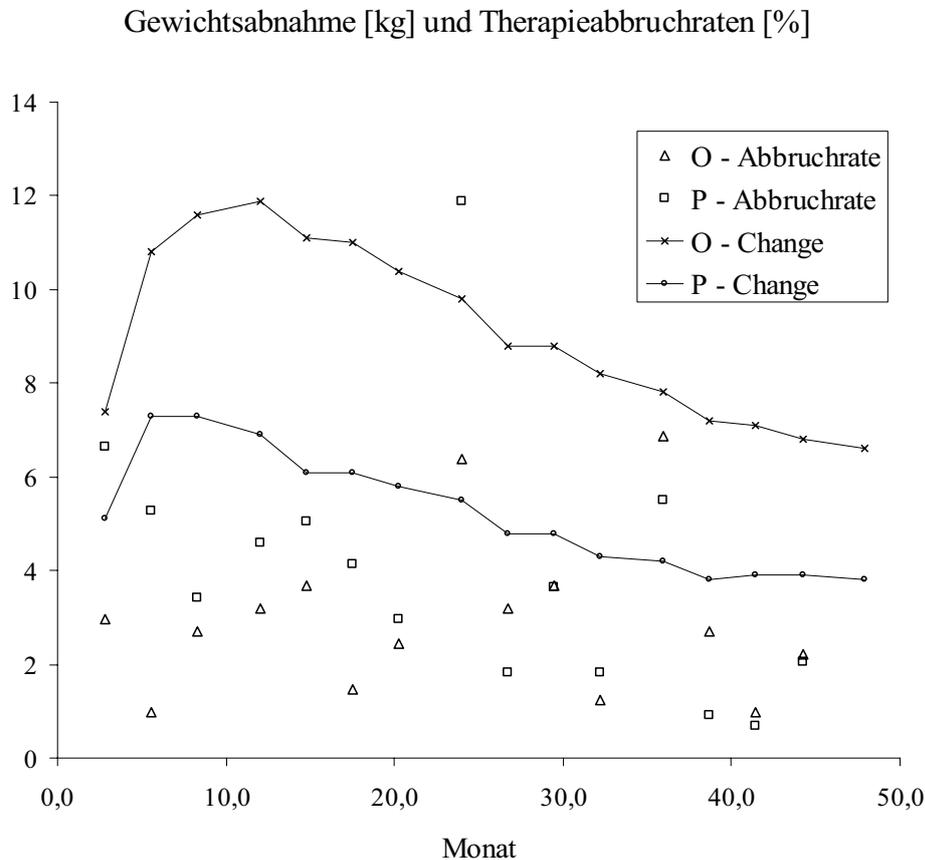


Abbildung 2: Gewichtsabnahme (kg) und Therapieabbruchraten (%) in der Xendos-Studie

O-Abbruchrate: Therapieabbruchrate in % in der Subgruppe Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg bei Studienbeginn.

P-Abbruchrate: Therapieabbruchrate in % in der Subgruppe Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg bei Studienbeginn.

O-Change: Veränderung des Gewichts in kg in der Subgruppe Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg bei Studienbeginn.

P-Change: Veränderung des Gewichts in kg in der Subgruppe Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg bei Studienbeginn.

Bezüglich der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, lagen detaillierte Angaben über die Abbruchzeiten vor. Die Abbildung 2 zeigt beispielhaft die Gewichtsabnahme und die Rate der Therapieabbrecher im Zeitverlauf in Intervallen von etwa drei Monaten für die Patienten mit einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mm Hg bei Studienbeginn. Für die andere Subgruppe (systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg) zeigt sich ein ähnliches Bild. In beiden Gruppen ist nach drei Monaten die durchschnittliche Gewichtsabnahme bereits größer als am Ende der Studie (nach 48 Monaten). Für den Wert nach 48 Monaten gilt deshalb, dass Patienten, die drei Monate nach Studienbeginn oder später ihre letzte Nachbeobachtung hatten, zu einer Überschätzung des Therapieeffekts in der jeweiligen Gruppe führen. Die Gewichtsabnahme

fällt unter Orlistat im Vergleich zu Placebo vom maximalen Effekt bei acht bis zwölf Monaten bis zum Ende hin (48 Monate) stärker ab, sodass für die Abbrecher in dieser Gruppe das LOCF-Prinzip tendenziell zu einer größeren Einschätzung der Gewichtsabnahme führt. Demgegenüber steht, dass unter Placebo fast kontinuierlich mehr Patienten die Therapie abbrechen, was aus den oben genannten Gründen zur Einschätzung einer verstärkten Gewichtsabnahme in dieser Gruppe führt. Inwieweit diese Mechanismen den Therapieeffekt – sprich den Gruppenunterschied am Ende – beeinflussen, lässt sich nicht eruieren, da der stärkere Abfall der Gewichtsabnahme unter Orlistat tendenziell die Orlistat-Gruppe bevorzugt, während die höhere Abbruchrate unter Placebo dem entgegenwirkt. Da es keine weiteren Anhaltspunkte für oder wider eine Verzerrung der Effekte durch die Anwendung des LOCF-Prinzips gibt, werden die dargestellten Ergebnisse bei nennenswerten Abbruchraten mit Vorsicht interpretiert, jedoch als potenziell nicht verzerrt angesehen.

In allen Veröffentlichungen war weitgehend Datenkonsistenz innerhalb der jeweiligen Publikation gegeben.

In der Publikation von Bakris 2002 bestehen somit in Bezug auf die biometrische Qualität grobe Mängel, während in den Untersuchungen von Cocco 2005, Guy-Grand 2004 und Xendos 2001-2006 nur leichte Mängel festgestellt wurden.

Sibutramin versus Placebo

Der Randomisierungsprozess war in der Publikation von Fanghänel 2003 adäquat beschrieben, während sich bei Faria 2005 dazu keine Angaben finden. Die Zuteilungsverdeckung wird ebenfalls nur von Fanghänel 2003 adäquat beschrieben. In der Publikation Faria 2005 fehlen auch hierzu Angaben.

Beide Studien bezeichnen sich als doppelblind. Nur in der Studie von Fanghänel 2003 wird aber explizit erwähnt, dass die Patienten und Studienmitarbeiter verblindet wurden. Ob die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, bleibt jeweils unklar.

Angaben zur Fallzahlplanung finden sich lediglich bei Fanghänel 2003, wobei diese jedoch nicht vollständig sind (keine Angaben zu α - und β -Fehler); für Faria 2005 fehlen sie vollständig.

Der Anteil der Patienten, die in der Studie Faria 2005 ihre Teilnahme vorzeitig abbrechen, betrug zwischen 19 Prozent und 51 Prozent und war damit sehr hoch. Bei Fanghänel 2003 werden nach erfolgter Randomisierung neun Patienten ausgeschlossen, ohne dass für acht Patienten deren Gruppenzugehörigkeit genannt wird. Genauere Angaben finden sich nur zu den verbleibenden 57 Probanden.

In Fanghänel 2003 wird eine ITT-Analyse beschrieben, Drop-outs und Lost-to-follow-up-Patienten werden in dieser Analyse aber nicht berücksichtigt, was der Definition einer ITT-

Analyse wesentlich widerspricht. Die Auswertung in Faria 2005 entspricht einer Per-Protokoll-Analyse.

In den Veröffentlichungen von Faria 2002 und 2005 sowie der Publikation Fanghänel 2003 besteht weitgehend Datenkonsistenz.

Für beide Studien zu Sibutramin versus Placebo wurden in der Gesamtschau grobe Mängel in der biometrischen Qualität festgestellt.

Orlistat versus Sibutramin

In Derosa 2005 werden sowohl der Randomisierungsprozess als auch die Zuteilungsverdeckung adäquat beschrieben. Die Patienten und die Studienmitarbeiter waren gegenüber der Behandlung verblindet. Keine Angaben gibt es zu einer eventuell verblindeten Endpunkterhebung. Eine Fallzahlplanung wird nicht berichtet. Die Rate der die Studie vorzeitig abbrechenden Patienten betrug in der Orlistatgruppe lediglich fünf Prozent und in der Sibutramingruppe zwei Prozent. Eine ITT-Analyse erfolgte. Wieweit jedoch die Studienabbrecher adäquat in den Analysen berücksichtigt wurden, bleibt unklar. Die Datenangaben innerhalb der Publikation sind konsistent. Es bestehen leichte Mängel in Bezug auf die biometrische Qualität.

Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Art der Randomisierung/ Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher ----- Therapieabbrecher	ITT Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung					
Orlistat vs. Placebo									
Bakris, 2002	k. A./ k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	adäquat	Studienabbrecher: Mind. 17 % in beiden Gruppen (n > 48 bzw. n > 47) ----- Therapieabbrecher Orlistat: 42 %. Gründe für alle Patienten genannt Placebo: 61 %. Gründe für alle Patienten genannt 96 % in beiden Gruppen ausgewertet	ITT: ja ^a Studienabbrecher berücksichtigt: LOCF ^a	nein ^b	grobe Mängel (insb. aufgrund fehlender Beschreibung des Randomisierungsprozesses und der Zuteilungsverdeckung sowie unklarer Verweildauer in der Studie)
Cocco, 2005	adäquat/ adäquat	ja ^c	ja ^c	ja ^c	k. A.	Studienabbrecher Orlistat: 0 % Placebo: 0 % ----- Therapieabbrecher: unklar	ITT: ja keine Studienabbrecher	nein ^d	leichte Mängel
Guy-Grand, 2004	adäquat/ adäquat	k. A.	k. A.	k. A.	adäquat	Studienabbrecher: Mind. 1 % in beiden Gruppen (n > 5) ----- Therapieabbrecher: Orlistat: 8,4 % ^e (n = 42) Placebo: 9,3 % ^e (n = 47)	ITT: ja Studienabbrecher berücksichtigt: LOCF	nein ^f	leichte Mängel

Tabelle 8 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Art der Randomisierung/ Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher	ITT Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung		Therapieabbrecher			
Xendos, 2001-2006	adäquat/ adäquat	ja	ja	k. A.	adäquat ^g	Studienabbrecher: OD: mind. 5 % (n = 22) ^h PD: mind. 5 % (n = 20) ^h OS: mind. 4 % (n = 25) ^h PS: mind. 5 % (n = 22) ^h ----- Therapieabbrecher: OD: 45 % (n = 183) ^h PD: 61 % (n = 268) ^h OS: 42 % (n = 215) ^h PS: 60 % (n = 307) ^h	ITT: ja ^l Studienabbrecher berücksichtigt: LOCF ^l	ja	leichte Mängel
Sibutramin vs. Placebo									
Fanghänel, 2003	adäquat/ adäquat	ja	ja	k. A.	inadäquat ^k	Nach Randomisierung wurden 9 der initial 66 Patienten ausgeschlossen. Es bleibt unklar, welcher Gruppe sie zugeordnet waren. Für die restlichen 57 (29 [S] vs. 28 [P]) Patienten werden folgende Angaben gemacht: Studienabbrecher: Sibutramin: 3 % (n = 1) Placebo: 14 % (n = 4) ----- Therapieabbrecher: Sibutramin: 21 % (n = 6) Placebo: 14 % (n = 4) Gründe für alle Patienten genannt	ITT: ja ^l Studienabbrecher berücksichtigt: LOCF ^l	nein ^m	grobe Mängel (insb. aufgrund intransparenten Patientenflusses)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Art der Randomisierung/ Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher	ITT Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkt erhebung		Therapieabbrecher			
Faria, 2005	k. A./ k. A.	ja ^c	ja ^c	ja ^c	k. A.	Studienabbrecher: Gründe für alle Patienten genannt Sibutramin: 23 % (n = 13) Placebo: 19 % (n = 10) ----- Therapieabbrecher: entsprechen hier den Studienabbrechern	ITT: nein Studienabbrecher berücksichtigt: Completers Analyse	ja ⁿ	grobe Mängel (insb. aufgrund fehlender ITT-Analyse und eingeschränkter Vergleichbarkeit der Interventions- und Kontrollgruppe)
Orlistat vs. Sibutramin									
Derosa, 2005	adäquat/ adäquat	ja	ja	k. A.	k. A.	Studienabbrecher: Gründe genannt Orlistat: 5 % (n = 3) Sibutramin: 2 % (n = 1) ----- Therapieabbrecher: entsprechen hier den Studienabbrechern	ITT: unklar Studienabbrecher berücksichtigt: unklar	ja	leichte Mängel
<p>a: Aufgrund hoher Abbruchrate und unklarer Verweildauer in der Studie ist eine Verzerrung der Ergebnisse dennoch möglich.</p> <p>b: Inkonsistente Angaben zwischen Text und Flow Chart bezüglich Zahl der Patienten, die die Studie beendeten, sowie inkonsistente Angaben zur hypertensiven Begleitmedikation in Tabelle 3 der Originalpublikation.</p> <p>c: Information aus Autorenanfrage.</p> <p>d: Diskrepanz zwischen den Angaben zur mittleren Gewichtsänderung in der Tabelle und im Text im Vergleich zu den errechneten Angaben aus der Tabelle.</p> <p>e: Angaben nur für Gesamtzahl, nicht für Subgruppe der hypertonen Patienten, lt. Angabe in der Publikation war die Rate der Studienabbrecher in allen drei Patientengruppen vergleichbar.</p> <p>f: In Fig. 1 S. 380 der Publikation ergibt sich aus den Angaben der Zahl der in die Orlistat Gruppe randomisierten Patienten minus den Studienabbrechern (499-42 = 457), dass 457 Patienten in dieser Gruppe die Studie beendeten. In der Fig. 1 wird diese Zahl jedoch mit 458 angegeben.</p> <p>g: Powerberechnung erfolgte für das primäre Zielkriterium der Gesamtpopulation, nicht für die Subgruppe der Hypertoniker.</p> <p>h: Daten aus einer bisher unveröffentlichten Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie der Xendos-Studie.</p>									

Tabelle 8 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

- j: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Follow-up-Untersuchung vorliegt.
- k: Es fehlen Angaben zum α - und β -Fehler.
- l: In die als ITT bezeichnete Analyse gingen die Drop-outs und die Lost-to-follow-up-Patienten nicht ein, was der ursprünglichen Definition einer ITT widerspricht. Zusätzlich wird eine LOCF-Analyse für alle randomisierten Patienten (ohne die 9 nach der Randomisierung ausgeschlossenen Patienten) dargestellt.
- m: Angaben zum Patientenfluss divergieren innerhalb des Textes.
- n: Divergierende Angaben zwischen den Veröffentlichungen aus 2002 und 2005.
- o: Es wurden nur jene Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens einmal die Studienmedikation erhielten und einen Untersuchungstermin wahrgenommen haben. Aus den Angaben geht jedoch nicht hervor, wie viele der insgesamt vier Studienabbrecher in die Analyse mit einbezogen wurden.

ITT: Intention-to-treat-Analyse. k. A.: keine Angaben. LFU: Lost-to-follow-up. LOCF: last observation carried forward. [S]: Sibutramin [P]: Placebo. [OD]: Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg. [OS]: Orlistat und SBD ≥ 140 mm Hg. [PS]: Orlistat und SBD ≥ 140 mm Hg.

5.2.2 Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf

Da die Gewichtsreduktion, erzielt durch verschiedene Interventionen, als erklärender Einflussfaktor auf die essentielle Hypertonie untersucht wird, werden vor Ergebnisdarstellung der vorab definierten patientenrelevanten Therapieziele die Ergebnisse zur Gewichtsreduktion präsentiert.

In sämtlichen Untersuchungen zu Orlistat bzw. Sibutramin versus Placebo wurde eine statistisch signifikant stärkere Absenkung des Körpergewichts unter der aktiven Therapie beschrieben. Detaillierte Angaben hierzu finden sich in Tabelle 9.

Die Gewichtsabnahme reichte von 5,4 kg bis 6,8 kg unter Orlistattherapie und von 5,5 kg bis 6,8 kg unter Sibutramintherapie. Auch die Ergebnisse der Meta-Analysen replizieren diese Befunde (Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten, Orlistat versus Placebo hinsichtlich der Änderung des Gewichts -3,74 kg [-4,70; -2,78]; Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten, Sibutramin versus Placebo hinsichtlich der Änderung des Gewichts -3,40 kg [-5,63; -1,16]) und werden in Kapitel 5.2.2.1 dargestellt.

Allerdings wurden in einigen Studien die meist zahlreichen Studienabbrecher mittels LOCF-Prinzip in den Analysen berücksichtigt. Wie bereits unter 5.2.1.2 beschrieben, besteht bei vielen Studienabbrechern die Gefahr der Effektverzerrung. Beim Vergleich der Abbruchraten und der beobachteten Therapieeffekte zwischen den Studien ergaben sich keine Hinweise darauf, dass generell höhere oder unterschiedlich hohe Raten zwischen den Gruppen mit größeren Effekten korrespondieren.

Für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung ist die Frage, ob die Kalorienzufuhr in der Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar war. In der Studie Cocco 2005 wird berichtet, dass die Reduktion der täglichen Kalorienzufuhr in der Verumgruppe deutlich ausgeprägter war als in der Placebogruppe. Es ist denkbar, dass diese Änderung der Verhaltensweise der Patienten auf eine verminderte Fettaufnahme zur Vermeidung von gastrointestinalen Beschwerden von Orlistat zurückzuführen ist. In den anderen Studien finden sich keine systematischen Angaben zur Kalorienzufuhr.

Unterschiedlich ausgeprägt war die Wirksamkeit der Begleittherapien „hypokalorische Diät, Lebensstilmodifikationen und vermehrte körperliche Aktivität“ in den einzelnen Studien zu Orlistat und Sibutramin. Der durch diese Maßnahmen in den Placebogruppen erreichte Gewichtsverlust bewegte sich zwischen 1,8 kg und 3,4 kg.

Keinen Unterschied zwischen den gewichtsreduzierenden Effekten von Orlistat und Sibutramin fand die einzige Studie (Derosa 2005), die beide Substanzen als aktive Therapie verglich.

Zur Nachhaltigkeit der gefundenen Effekte über die Studiendauer hinaus können keine abschließenden Angaben gemacht werden. Nur in der Xendos-Studie 2001-2006 betrug die Studiendauer vier Jahre, in den anderen eingeschlossenen Arbeiten maximal 52 Wochen. Mit

11,9 kg Gewichtsreduktion wurde in der Xendos-Studie in der Subgruppe der Patienten mit einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mm Hg bei Studienbeginn nach einer Studiendauer von einem Jahr in der Interventionsgruppe die größte Gewichtsreduktion erreicht (Kontrollgruppe nach einem Jahr -6,9 kg; $p < 0,001$). Betrag der Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe nach einem Jahr Studiendauer noch 5 kg, so reduziert sich der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen nach vier Jahren auf 2,8 kg ($p < 0,001$).

Tabelle 9: Körpergewicht (kg) im Studienverlauf in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	48 Monate ^a	Gewichtsänderung bei Studienende ^a
Orlistat vs. Placebo					
Bakris, 2002 ^b					
Orlistat	101 (1) ^c	k. A.	k. A.	-	-5,4 (6,4) vs.
Placebo	102 (1) ^c	k. A.	k. A.	-	-2,7 (6,4); $p < 0,001$
Cocco, 2005					
Orlistat	107 (6)	102 (4)	-	-	-5,4 ^{d,e} vs.
Placebo	106 (6)	104 (5)	-	-	-2,5 ^{d,e} ; $p < 0,001$
Guy-Grand, 2004 ^f					
Orlistat	94 (1) ^c	k. A.	-	-	-5,8 (0,3) vs.
Placebo	94 (1) ^c	k. A.	-	-	-1,8 (0,2); $p < 0,0001$
Xendos, 2001-2006 ^g					
Orlistat [OD]	117 (18)	106 (17)	105 (18)	110 (19)	-6,6 (8,6) vs.
Placebo [PD]	115 (18)	108 (18)	108 (19)	111 (20)	-3,8 (7,8); $p < 0,001$
Orlistat [OS]	117 (17)	106 (17)	105 (17)	110 (18)	-6,8 (8,7) vs.
Placebo [PS]	116 (18)	109 (18)	110 (19)	113 (19)	-3,2 (7,4); $p < 0,001$
Sibutramin vs. Placebo					
Fanghänel, 2003					
Sibutramin	75 (10)	70 (10)	-	-	-5,5 (-3,8; -7,1) ^h
Placebo	78 (9)	75 (9)	-	-	vs. -3,4 (-1,9; -5,0) ^h ; sign. ^j
Faria, 2005					
Sibutramin	100 (19)	93 (18)	-	-	-6,8 (2,3) vs.
Placebo	97 (14)	94 (15)	-	-	-2,4 (4,2); $p < 0,001$

Tabelle 9 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg) im Studienverlauf in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	48 Monate ^a	Gewichtsänderung bei Studienende ^a
Orlistat vs. Sibutramin					
Derosa, 2005					
Orlistat	95 (6)	89 (5)	86 (3)	-	-8,4 (3,6) vs.
Sibutramin	97 (6)	91 (5)	88 (4)	-	-8,3 (3,2); ns.
<p>a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.</p> <p>b: Es wurden sowohl am Studienanfang als auch am Studienende nur zu 267 von 278 randomisierten Patienten in der Orlistatgruppe und zu 265 von 276 randomisierten Patienten in der Placebogruppe Angaben gemacht.</p> <p>c: In der Publikation wird als Varianzmaß die Standardabweichung angegeben. Diese ist allerdings auffällig gering, sodass es sich möglicherweise auch um den Standardfehler handeln könnte.</p> <p>d: Keine Angaben zur Varianzmessung.</p> <p>e: Divergenz zwischen den angegebenen Werten und den errechneten Werten in der Tabelle 2 der Publikation Cocco 2005. Angegeben ist der laut Autorenanfrage korrekte Wert.</p> <p>f: Diese Studie berichtet die Ergebnisse von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie oder Hypertonie. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die prädefinierte Subgruppe hypertensiver Patienten.</p> <p>g: Daten aus einer bisher unveröffentlichten Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie der Xendos-Studie.</p> <p>h: 95 % Konfidenzintervall.</p> <p>j: Lt. Angaben in der Legende der Tabelle 2 der Publikation Fanghänel 2003 war der Unterschied statistisch signifikant.</p> <p>[OD]: Orlistat und DBD \geq 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD \geq 90 mm Hg. [OS]: Orlistat und SBD \geq 140 mm Hg. [PS]: Orlistat und SBD \geq 140 mm Hg. k. A.: keine Angaben. ns: nicht signifikant. sign: signifikant.</p>					

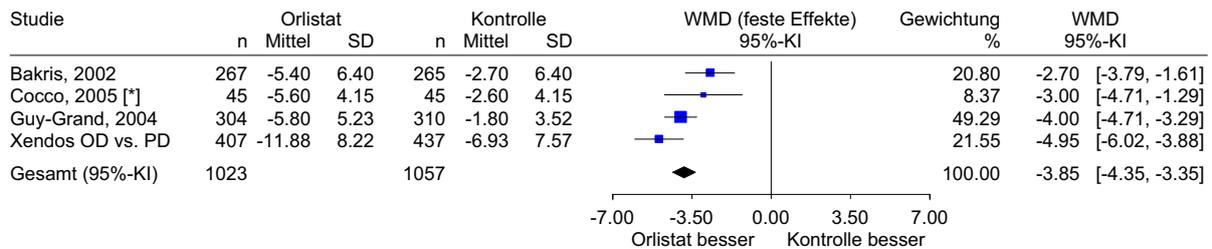
5.2.2.1 Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf

Für eine Meta-Analyse zur Änderung des Körpergewichts durch Orlistat waren aufgrund des Designs, der Zielkriterien und der vorhandenen Angaben die Studien Bakris 2002, Cocco 2005, Guy-Grand 2004 und Xendos 2001-2006 geeignet. Das Design dieser Studien war hinreichend geeignet, um eine Meta-Analyse der Daten zur Änderung des Körpergewichts durchzuführen.

Bei Bakris 2002 betrug die Studiendauer 52 Wochen sowie bei Cocco 2005 und bei Guy-Grand 2004 sechs Monate. Um eine einheitliche Datengrundlage sicherzustellen, wurden aus der Xendos-Studie 2001-2006 die Ergebnisse nach einer Studiendauer von zwölf Monaten für die Meta-Analyse genutzt. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analyse sind die unterschiedliche Studiendauer sowie die geringe biometrische Qualität bei Bakris 2002 zu beachten.

Dargestellt werden die Ergebnisse der Meta-Analyse unter Berücksichtigung der Subgruppe derjenigen Patienten der Xendos-Studie 2001-2006, die bei Studienbeginn einen diastolischen Blutdruck von ≥ 90 mm Hg besitzen. Die Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts zugunsten der Interventionsgruppe (Abbildung 3).

Vergleich Orlistat vs. kein Orlistat
 Endpunkt: Gewichtsänderung (kg)
 [*] SDs aus p-Wert=0.001 berechnet

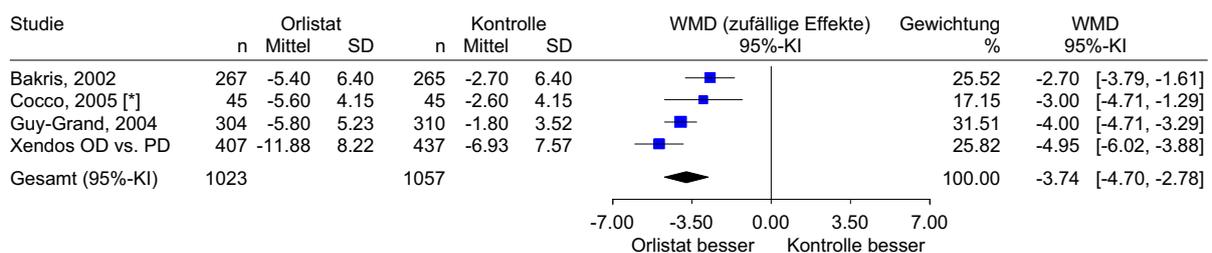


Heterogenität: $Q=9.48$, $df=3$ ($p=0.024$), $I^2=68.4\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-15.22 ($p=0.000$)

Abbildung 3: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit festen Effekten [OD]: Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg. SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall. Xendos-Studie 2001-2006: Berücksichtigung der Ergebnisse nach einer Studiendauer von 12 Monaten.

Aufgrund der Heterogenität der Studien ($p = 0,024$; $I^2 = 68,4 \%$) wurde ergänzend eine Meta-Analyse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten gerechnet (Abbildung 4). Die Ergebnisse sind im Vergleich zum Modell mit festen Effekten ähnlich.

Vergleich Orlistat vs. kein Orlistat
 Endpunkt: Gewichtsänderung (kg)
 [*] SDs aus p-Wert=0.001 berechnet



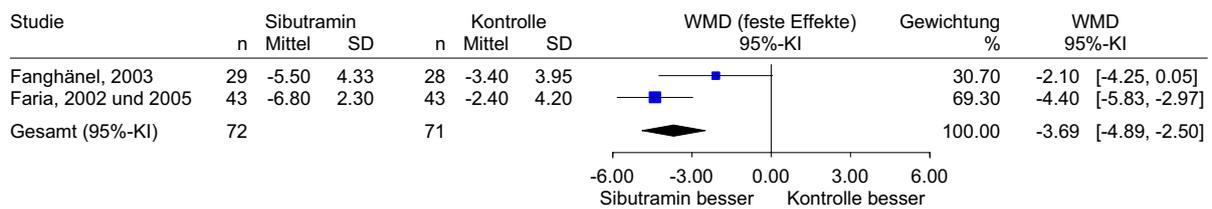
Heterogenität: $Q=9.48$, $df=3$ ($p=0.024$), $I^2=68.4\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-7.65 ($p=0.000$), $\tau^2=0.629$

Abbildung 4: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit zufälligen Effekten [OD]: Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg. SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall. Xendos-Studie 2001-2006: Berücksichtigung der Ergebnisse nach einer Studiendauer von 12 Monaten.

Ergänzend wurde eine Meta-Analyse unter Berücksichtigung der Subgruppe der Patienten der Xendos-Studie 2001-2006 gerechnet, die bei Studienbeginn einen systolischen Blutdruck von ≥ 140 mm Hg besitzen. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten (-3,92 kg [-4,40; -3,44]) und zufälligen Effekten (-3,76 kg [-4,74; -2,78]) entsprechen den Ergebnissen in Abbildung 3 und Abbildung 4.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten hinsichtlich der Gewichtsreduktion durch Sibutramin (Abbildung 5) ähneln denen der Gewichtsreduktion durch Orlistat.

Vergleich Sibutramin vs. kein Sibutramin
 Endpunkt: Gewichtsänderung (kg)
 [*] SDs aus p-Wert=0.05 berechnet

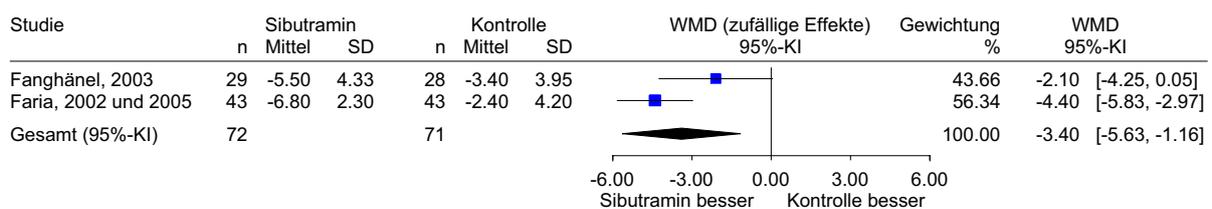


Heterogenität: $Q=3.05$, $df=1$ ($p=0.081$), $I^2=67.2\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-6.08 ($p=0.000$)

Abbildung 5: Meta-Analyse Sibutramin vs. Placebo, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit festen Effekten
 SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.

Aufgrund der Heterogenität der Studien ($p = 0,081$; $I^2 = 67,2 \%$) wurde ergänzend eine Meta-Analyse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten gerechnet (Abbildung 6).

Vergleich Sibutramin vs. kein Sibutramin
 Endpunkt: Gewichtsänderung (kg)
 [*] SDs aus p-Wert=0.05 berechnet



Heterogenität: $Q=3.05$, $df=1$ ($p=0.081$), $I^2=67.2\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.98 ($p=0.003$), $\tau^2=1.776$

Abbildung 6: Meta-Analyse Sibutramin vs. Placebo, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit zufälligen Effekten
 SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.

5.2.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.2.3.1 Folgekomplikationen und Mortalität

Keine der eingeschlossenen Studien war darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit Orlistat oder Sibutramin versus Placebo in Hinblick auf Folgekomplikationen der arteriellen Hypertonie wie Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität u. a. zu bewerten. Auch die Untersuchung zum direkten Vergleich der beiden Substanzen war nicht zur Beantwortung der Frage nach Überlegenheit einer Substanz in Hinblick auf oben genannte Endpunkte geplant.

Lediglich Bakris 2002, Cocco 2005 und Xendos 2001-2006 machen Angaben zur Gesamtmortalität. In der Subgruppe derjenigen Hypertoniker in der Xendos-Studie mit einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mm Hg haben sich während der Studienlaufzeit von vier Jahren zwei Todesfälle, in der Subgruppe mit einem systolischen Blutdruck ≥ 140 mm Hg hat sich ein Todesfall ereignet. In den Studien Bakris 2002 und Cocco 2005 sowie in den Kontrollgruppen der Xendos-Studie 2001-2006 haben sich während der Studienlaufzeit keine Todesfälle ereignet.

Es bleibt daher für die untersuchten Substanzen Orlistat und Sibutramin unklar, ob sie diesbezüglich positiv, negativ oder neutral im Vergleich zu Placebo oder zur jeweilig anderen Substanz abschneiden.

5.2.3.2 Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf

In allen eingeschlossenen Publikationen gab es Angaben zum Blutdruck, die eine ausreichende Beurteilung der Blutdruckänderung im Studienverlauf erlauben. Detaillierte Angaben hierzu finden sich in Tabelle 10.

Orlistat versus Placebo

Sowohl Bakris 2002 als auch Guy-Grand 2004 fanden in ihren Untersuchungen eine ausgeprägte Reduktion der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte – sowohl in den jeweiligen Orlistatgruppen (SBD: -13,3 mm Hg bzw. -9,8 mm Hg; DBD: -11,4 mm Hg bzw. -7,5 mm Hg) als auch in den Placebogruppen (SBD: -11,0 mm Hg bzw. -9,8 mm Hg; DBD: -9,2 mm Hg bzw. -7,3 mm Hg). Auch für die Xendos-Studie 2001-2006 wird eine Blutdruckreduktion sowohl für die Interventions- als auch für die Kontrollgruppe berichtet, wobei die Blutdruckreduktion in den Interventionsgruppen jeweils größer als in der Kontrollgruppe ausfällt (Subgruppe mit einem diastolischen Blutdruck bei Studienbeginn ≥ 90 mm Hg nach vier Jahren: SBD: -8,8 mm Hg bzw. -6,4 mm Hg; DBD: -8,1 mm Hg bzw. -6,2 mm Hg; Subgruppe mit einem systolischen Blutdruck bei Studienbeginn ≥ 140 mm Hg nach vier Jahren: SBD: -11,5 mm Hg bzw. -8,6 mm Hg; DBD: -5,0 mm Hg bzw. -3,0 mm Hg). In der Xendos-Studie 2001-2006 kommt es insbesondere in den ersten sechs Monaten zu

einer schnellen Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks, die im Langzeitverlauf wieder leicht rückläufig ist. Die Änderungen des Blutdrucks über den Studienverlauf waren in der Untersuchung von Cocco 2005 wesentlich geringer ausgeprägt (SBD -4,3 mm Hg und DBD -3,6 mm Hg in der Orlistatgruppe). Vor allem die Blutdruckreduktion in der Placebogruppe war nur sehr gering (SBD -0,9 mm Hg und DBD -0,8 mm Hg). Folgende Charakteristika, in denen sich die Untersuchung von Cocco von den drei anderen unterscheidet, könnten für diese Unterschiede verantwortlich sein: (1) In Cocco 2005 war Hypertonie kein primäres Einschlusskriterium. Alle eingeschlossenen Probanden mussten an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt, aber nicht unbedingt hypertensiv sein. Da aber tatsächlich alle eingeschlossenen Patienten erhöhte Blutdruckwerte aufwiesen, wurde diese Publikation dennoch für die vorliegende Untersuchung als relevant erachtet. (2) Die Blutdruckausgangswerte waren in der Untersuchung von Cocco 2005 deutlich niedriger als in den drei anderen Studien. Ob auch ein Unterschied in der begleitenden, antihypertensiven Therapie die unterschiedlichen Ergebnisse erklären kann, bleibt aufgrund der mangelhaften Berichterstattung zur antihypertensiven Therapie in allen vier Publikationen unklar (s. u.). Der Gewichtsverlust kann die unterschiedlichen Ergebnisse ebenso nicht erklären, da er in allen drei Studien vergleichbar war.

Im Vergleich Orlistat versus Placebo waren in der Xendos-Studie 2001-2006 und in der Untersuchung von Cocco 2005 die größten Differenzen in der Blutdruckänderung zu sehen. Diese betragen bei Cocco 2005 nach sechs Monaten -3,4 mm Hg beim systolischen und -2,8 mm Hg beim diastolischen Blutdruck zugunsten von Orlistat und zeigten jeweils eine statistische Signifikanz. In der Subgruppe diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg der Xendos-Studie 2001-2006 betrug der Unterschied nach vier Jahren für den systolischen Blutdruck 2,4 mm Hg und für den diastolischen 1,9 mm Hg zugunsten von Orlistat. In der Subgruppe systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg wurde ein Unterschied beim systolischen Blutdruck von 2,9 mm Hg und beim diastolischen Blutdruck von 2 mm Hg, jeweils zugunsten von Orlistat, berichtet. Alle Gruppenunterschiede zeigten statistische Signifikanz. Demgegenüber wurde in der Studie von Bakris 2002 durch Orlistat nur der diastolische Blutdruck statistisch signifikant gegenüber Placebo gesenkt. Bei Guy-Grand 2004 war die Absenkung des systolischen Blutdrucks in der Placebogruppe identisch mit jener der Orlistatgruppe, und der diastolische Blutdruck konnte durch Orlistat nur um -0,2 mm Hg stärker als in der Placebogruppe gesenkt werden (jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied). Als Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse in diesen Studien könnten wiederum die bereits angeführten Gründe gelten.

Die antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit wird in Tabelle 6 dargestellt. Für die Studien Bakris 2002 und Xendos 2001-2006 fehlen Angaben zur Änderung der antihypertensiven Begleittherapie im Studienverlauf. Eine unterschiedliche antihypertensive Begleitmedikation in den Interventions- und Kontrollgruppen kann daher für diese Studien nicht ausgeschlossen werden. Für Cocco 2005 und Guy Grand 2004 fehlen detaillierte Angaben zur antihypertensiven Begleitmedikation. Laut Autoren gab es jedoch keine (Guy

Grand 2004) bzw. nur minimale (Cocco 2005) Unterschiede in der antihypertensiven Begleittherapie in den Interventions- und Kontrollgruppen.

Ein Problem ergibt sich aus der schlechten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die tägliche Praxis, da die Resultate aus Cocco 2005 im strengen Sinne nur auf hypertensive, übergewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit bereits guter Blutdruckkontrolle übertragbar sind.

Orlistat reduziert im Vergleich zu Placebo – immer jeweils in Kombination mit hypokalorischer Diät bzw. vermehrter körperlicher Aktivität oder Lebensstilmodifikationen – bei Patienten mit Hypertonie das Körpergewicht und den Blutdruck bei einer Behandlungsdauer von bis zu vier Jahren.

Die Ergebnisse der Meta-Analysen (vgl. Kapitel 5.2.4) bestätigen den Effekt im Hinblick auf die Blutdrucksenkung durch Orlistat im Vergleich zu Placebo (Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten Orlistat versus kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des systolischen Blutdrucks -2,24 mm Hg [-4,03; -0,45]; Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten Orlistat versus kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des diastolischen Blutdrucks -1,92 mm Hg [-2,99; -0,85]).

Sibutramin versus Placebo

Fanghänel 2003 und Faria 2005 finden in ihren Untersuchungen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Blutdrucksenkung zwischen Sibutramin und Placebo. Im Trend ist die Blutdrucksenkung in der Placebogruppe bei Fanghänel stärker ausgeprägt. Während Faria 2005 eine tendenziell stärkere Absenkung des systolischen Blutdrucks unter Sibutramin findet, steigt in derselben Untersuchung der diastolische Blutdruck unter Therapie mit Sibutramin sogar gering an und sinkt unter Placebo deutlich ab.

In der Studie Fanghänel 2003 finden sich keine Hinweise auf eine unterschiedliche antihypertensive Begleittherapie in der Sibutramin- und Placebogruppe. Faria 2005 berichtet, dass fast doppelt so viele Patienten in der Placebo- im Vergleich zur Sibutramin-Gruppe die antihypertensive Begleitmedikation reduzieren konnten (Reduktion der antihypertensiven Begleitmedikation: 16,2 % Sibutramin vs. 27,9 % Placebo). Dagegen ist der Anteil derjenigen Studienteilnehmer, bei denen eine Steigerung der antihypertensiven Begleitmedikation erfolgte, in beiden Gruppen mit 30,2 Prozent (Sibutramin) und 32,5 Prozent (Placebo) fast identisch. Bei 53,5 Prozent (Sibutramin) und 39,5 Prozent (Placebo) der Patienten erfolgte keine Änderung der antihypertensiven Begleitmedikation (Tabelle 6).

Diese für Sibutramin ungünstigen Resultate ergeben sich trotz stärkerer Gewichtsreduktion durch die Sibutramintherapie. Diese bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung von Sibutramin wird auch in der Arzneimittelinformation beschrieben.

Sowohl Fanghänel 2003 als auch Faria 2005 treffen Aussagen zum Verhältnis vom Taillen- zum Hüftumfang (Waist-to-Hip-Ratio, WHR) zu Studienbeginn. Bei Fanghänel 2003 beträgt das WHR 0,9 (Standardabweichung (SD) 0,1) für beide Gruppen, bei Faria 2005 liegt der Wert bei 1,0 (SD 0,1). Auf Basis der vorliegenden Daten können keine Aussagen darüber gemacht werden, ob unterschiedliche Formen der Adipositas die Veränderung der Blutdruckwerte beeinflussen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen lassen für die Therapie hypertensiver, übergewichtiger Patienten auf einen fehlenden Nutzen bzw. sogar auf einen Nachteil in Hinblick auf die Blutdruckkontrolle durch die Gabe von Sibutramin schließen.

Orlistat versus Sibutramin

Im einzigen direkten Vergleich von Orlistat versus Sibutramin blieben der systolische und der diastolische Blutdruck in der Sibutramingruppe im Studienverlauf unverändert, während es unter Orlistat zu einer Absenkung kam. Der Gruppenunterschied für den systolischen Blutdruck war statistisch signifikant.

Auch Derosa 2005 macht Aussagen zum Verhältnis von Taillen- zum Hüftumfang (WHR 0,9 (SD 0,2) in der Orlistat- und WHR 0,9 (SD 0,1) in der Kontrollgruppe). Auf Basis der vorliegenden Daten können jedoch keine Aussagen darüber gemacht werden, ob unterschiedliche Formen der Adipositas die Veränderung der Blutdruckwerte beeinflussen.

Bei zwei Patienten der Sibutramingruppe wurde im Studienverlauf auf eine Steigerung des Blutdrucks (systolisch und diastolisch) mit einer nicht näher beschriebenen antihypertensiven Therapie reagiert (Tabelle 6).

Das Ergebnis der vorliegenden Studie spricht für eine Überlegenheit von Orlistat (dreimal täglich 120 mg) gegenüber Sibutramin (einmal täglich 10 mg) in der Therapie hypertensiver, übergewichtiger Patienten in Hinblick auf die Blutdruckkontrolle bei vergleichbarer Gewichtsreduktion.

Tabelle 10: Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	48 Monate ^a	BD-Änderung ^a
Orlistat vs. Placebo					
Bakris, 2002 ^b	154 (13) [O] vs. 151 (13) [P]	k. A.	k. A.	-	-13,3 (15,2) [O] vs. -11,0 (15,0) [P]; ns ^c
DBD	98 (4) [O] vs. 98 (4 ^d) [P]	k. A.	k. A.	-	-11,4 (8,3) [O] vs. -9,2 (8,4) [P]; p = 0,002
Cocco, 2005	146 (10) [O] vs. 142 (6) [P]	142 (13) [O] vs. 141 (9) [P]	-	-	-4,3 ^e [O] vs. -0,9 ^e [P]; p = 0,025
DBD	88 (7) [O] vs. 85 (6) [P]	84 (9) [O] vs. 85 (7) [P]	-	-	-3,6 ^e [O] vs. -0,8 ^e [P]; p = 0,012
Guy-Grand, 2004 ^f	150 (1 ^g) [O] vs. 152 (1 ^g) [P]	k. A.	-	-	-9,8 (1 ^g) [O] vs. -9,8 (1 ^g) [P]; ns ^c
DBD	97 (0 ^g) [O] vs. 97 (0 ^g) [P]	k. A.	-	-	-7,5 (0,6 ^g) [O] vs. -7,3 (0,6 ^g) [P]; ns ^c
Xendos, 2001- 2006 ^h	146 (13) [OD] vs. 146 (12) [PD]	135 (14) [OD] vs. 136 (15) [PD]	135 (14) [OD] vs. 138 (16) [PD]	137 (15) [OD] vs. 139 (16) [PD]	-8,8 (14,8) [OD] vs. -6,4 (15,1) [PD]; p = 0,024
DBD ^j	95 (6) [OD] vs. 95 (5) [PD]	86 (8) [OD] vs. 88 (9) [PD]	86 (8) [OD] vs. 88 (10) [PD]	87 (9) [OD] vs. 89 (10) [PD]	-8,1 (9,3) [OD] vs. -6,2 (9,9) [PD]; p = 0,006
SBD ^j	149 (10) [OS] vs. 149 (8) [PS]	125 (14) [OS] vs. 138 (14) [PS]	135 (14) [OS] vs. 140 (14) [PS]	138 (15) [OS] vs. 140 (15) [PS]	-11,5 (14,9) [OS] vs. -8,6 (14,3) [PS]; p = 0,002
DBD ^j	91 (9) [OS] vs. 91 (8) [PS]	84 (9) [OS] vs. 87 (9) [PS]	85 (9) [OS] vs. 88 (10) [PS]	86 (9) [OS] vs. 88 (10) [PS]	-5,0 (9,9) [OS] vs. -3,0 (10,4) [PS]; p < 0,001
Sibutramin vs. Placebo					
Fanghänel, 2003 ^k	139 (9) [S] vs. 139 (13) [P]	125 (9) [S] vs. 123 (10) [P]	-	-	-13,9 ^l [S] vs. -16,5 ^l [P]; ns ^c
DBD	93 (7) [S] vs. 92 (8) [P]	82 (5) [S] vs. 80 (5) [P]	-	-	-11,4 ^l [S] vs. -11,7 ^l [P]; ns ^c

Tabelle 10 (Fortsetzung): Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	48 Monate ^a	BD-Änderung ^a
Faria, 2005				-	
SBD	150 (18) [S] vs. 150 (15) [P]	146 (15) [S] vs. 149 (22) [P]	-	-	-4,6 ^l [S] vs. -0,6 ^l [P]; ns ^c
DBD	91 (12) [S] vs. 94 (12) [P]	92 (13) [S] vs. 92 (14) [P]	-	-	1,0 ^l [S] vs. -2,1 ^l [P]; ns ^c
Orlistat vs. Sibutramin					
Derosa, 2005	144 (3) [O] vs.	142 (3) [O] vs.	140 (3) [O] vs.	-	-4,0 (2,0) [O] vs.
SBD	145 (4) [S]	145 (4) [S] ^m	145 (3) [S] ^m	-	0,0 (0,0) [S] ^m p < 0,05
DBD	96 (3) [O] vs. 95 (4) [S]	94 (4) [O] vs. 94 (3) [S]	93 (3) [O] vs. 95 (4) [S]	-	-3,0 (1,5) [O] vs. 0,0 (0,0) [S]; ns ^c
<p>a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.</p> <p>b: Es wurden sowohl am Studienanfang als auch am Studienende nur zu 267 von 278 randomisierten Patienten in der Orlistatgruppe und zu 265 von 276 randomisierten Patienten in der Placebogruppe Angaben gemacht.</p> <p>c: Keine Angabe zum P-Wert, jedoch werden in derselben Tabelle sonst statistische Signifikanzen gesondert ausgewiesen.</p> <p>d: In der Tabelle ist die Standardabweichung mit 35 angegeben, wahrscheinlich gemeint war 3,5.</p> <p>e: Keine Angaben zur Variabilität.</p> <p>f: Diese Studie berichtet die Ergebnisse von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie oder Hypertonie. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die prädefinierte Subgruppe hypertensiver Patienten.</p> <p>g: In der Legende der Tabelle 2 der Publikation von Guy-Grand 2004 als Standardabweichung bezeichnet. Es handelt sich jedoch vermutlich um den Standardfehler.</p> <p>h: Daten aus einer bisher unveröffentlichten Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie der Xendos-Studie.</p> <p>j: LOCF-Daten liegen für folgende Populationen vor: OD: n = 399; PD: n = 423; OS: n = 493; PS: n = 504.</p> <p>k: Nach einer zweiwöchigen medikamentösen Auswaschphase zur Diagnosesicherung der Hypertonie wurden die Patienten randomisiert (Baseline) und erst danach in beiden Gruppen mit dem Ziel eines Blutdrucks von < 140/90 antihypertensiv behandelt.</p> <p>l: Errechnet aus den Angaben zu Beginn und am Studienende.</p> <p>m: Im Falle von zwei Patienten in der Sibutramin-Gruppe wurde die antihypertensive Therapie aufgrund einer Blutdrucksteigerung geändert. Hierdurch kommt es zu einer Einschränkung der Bewertung des Effektes einer Sibutraminbehandlung auf den Blutdruck.</p> <p>DBD: diastolischer Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck. k. A.: keine Angaben. [O]: Orlistat. [P]: Placebo. [S]: Sibutramin. [OD]: Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg. [OS]: Orlistat und SBD ≥ 140 mm Hg. [PS]: Orlistat und SBD ≥ 140 mm Hg. ns: nicht signifikant.</p>					

5.2.3.3 Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

Orlistat

Keine der Publikationen zu Orlistat berichtete Daten zur Lebensqualität.

Sibutramin

Keine der Publikationen zu Sibutramin berichtete Daten zur Lebensqualität.

5.2.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme

Detaillierte Angaben hierzu finden sich in Tabelle 11.

Orlistat

Insgesamt ist die Berichtsqualität zu Nebenwirkungen in den eingeschlossenen Publikationen, die Xendos-Studie 2001-2006 ausgenommen, unzureichend. Angaben zu unerwünschten Ereignissen finden sich bei Bakris 2002. In dieser Untersuchung traten in beiden Gruppen Nebenwirkungen häufig auf (89 % Orlistat und 71 % Placebo), unter der Therapie mit Orlistat jedoch statistisch signifikant häufiger als unter der Therapie mit Placebo. Auch als „schwer“ eingestufte Nebenwirkungen waren in der Orlistatgruppe häufiger (12 % Orlistat und 9 % Placebo). Hierzu finden sich aber keine Angaben zur statistischen Signifikanz (gerechnet per Fishers exaktem Test $p = 0,26$), wobei laut Autoren keines dieser Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinaler (73 % Orlistat und 44 % Placebo) und muskuloskeletaler (23 % Orlistat und 16 % Placebo) Natur. Studienabbrüche wegen unerwünschter Nebenwirkungen waren in beiden Therapiearmen gleich häufig zu verzeichnen (7 % Orlistat und 7 % Placebo).

In Cocco 2005 findet sich zu relevanten Nebenwirkungen die Angabe, dass innerhalb der ersten drei bis vier Wochen gastrointestinale Beschwerden in der Orlistatgruppe (36 %) häufiger auftraten als in der Placebogruppe (24 %). Angaben zur statistischen Signifikanz werden nicht gemacht (gerechnet per Fishers exaktem Test $p = 0,36$).

Guy-Grand 2004 berichtet Nebenwirkungen nicht getrennt für die Subgruppe der hypertensiven Patienten. Im gesamten Studienkollektiv (auch hier nur eingeschränkte Angaben) waren gastrointestinale Beschwerden unter Orlistat ebenfalls häufiger als unter Placebo.

Nahezu alle Studienteilnehmer der Interventions- und Kontrollgruppe der Xendos-Studie 2001-2006 berichten über unerwünschte Ereignisse. Dabei liegt der Anteil derjenigen Studienteilnehmer, die über schwere Nebenwirkungen berichten, mit 18 Prozent in beiden Interventions-Subgruppen deutlich über dem Anteil der Patienten der Kontrollgruppen

(Kontrollgruppe DBD ≥ 90 mm Hg und Kontrollgruppe ≥ 140 mm Hg bei Studienbeginn: jeweils 12 % schwere Nebenwirkungen Placebo). Insbesondere der Anteil gastrointestinaler Nebenwirkungen ist in der Interventionsgruppe größer als in der Vergleichsgruppe (Subgruppe DBD ≥ 90 mm Hg bei Studienbeginn: 93 % gastrointestinale Nebenwirkungen Orlistat, 70 % gastrointestinale Nebenwirkungen Placebo; Subgruppe SBD ≥ 140 mm Hg bei Studienbeginn: 93 % gastrointestinale Nebenwirkungen Orlistat, 71 % gastrointestinale Nebenwirkungen Placebo). Nebenwirkungen führen bei jeweils neun Prozent der Studienteilnehmern in beiden Subgruppen der Interventionsgruppe zum Abbruch der Studie. In den Placebogruppen beträgt dieser Anteil jeweils vier Prozent. Hinsichtlich muskuloskeletaler Nebenwirkungen, Nebenwirkungen auf das Nervensystem, dermatologischer und vaskulärer Beschwerden bestehen keine offensichtliche Unterschiede zwischen den Orlistat- und Placebogruppen. Angaben zur statistischen Signifikanz werden nicht gemacht.

Sibutramin

In Faria 2005 fehlen Angaben zur Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse. Bei Fanghänel 2003 traten in beiden Behandlungsgruppen annähernd gleich viele Nebenwirkungen auf.

In beiden Publikationen wird von einer erhöhten Inzidenz von Mundtrockenheit unter Sibutramin berichtet. Der Unterschied erreicht in der Studie von Fanghänel 2003 statistische Signifikanz (37 % Sibutramin vs. 9 % Placebo). Wesentlich geringer ist die Zahl der Patienten mit dieser Nebenwirkung bei Fanghänel 2003 mit vier (Sibutramin) versus zwei (Placebo) Patienten.

Auch Kopfschmerzen werden regelmäßig häufiger unter Sibutramin als unter Placebo berichtet.

Orlistat versus Sibutramin

In Derosa 2005 treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter der Therapie mit Orlistat (48 %) statistisch signifikant häufiger auf als unter Therapie mit Sibutramin (18 %). Dies ist vor allem auf wesentlich häufigere intestinale Beschwerden unter Orlistat (48 % Orlistat vs. 2 % Sibutramin) zurückzuführen. Demgegenüber treten Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und erhöhter Blutdruck nur unter Sibutramintherapie auf. Es gibt keine Angaben zu schweren Nebenwirkungen und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Arzneimittelreaktionen, die Autoren halten jedoch fest, dass es zu keinen Studienabbrüchen aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen kam.

Gastrointestinale Nebenwirkungen werden wesentlich häufiger durch Orlistat als durch Sibutramin verursacht.

Unter Sibutramintherapie kommt es häufiger zu Mundtrockenheit, Kopfschmerzen und erhöhtem Blutdruck. Nebenwirkungen dieser Therapie (in erster Linie aufgrund zu hoher Blutdruckwerte) führten häufiger zu Studienabbrüchen, als das unter Placebothherapie der Fall war.

Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	unerwünschte Ereignisse	Ergebnis
Orlistat vs. Placebo		
Bakris, 2002	gesamt:	89 % der P [O] vs. 71 % der P [P]; p < 0,001
	davon Studienabbrüche	7 % der P [O] vs. 7 % der P [P] ^a
	schwere:	12 % der P [O] vs. 9 % der P [P] ^{a,b}
	gastrointestinale Nebenwirkungen davon Studienabbrüche	73 % der P [O] vs. 44 % der P [P]; p < 0,001 8 % der P [O] vs. 5 % der P [P] ^a
	muskuloskeletale Nebenwirkungen	23 % der P [O] vs. 16 % [P]; p < 0,05
Cocco, 2005	gesamt:	k. A.
	schwere:	0 % der P [O] vs. 0 % der P [P]
	gastrointestinale Nebenwirkungen	36 % ^c der P [O] vs. 24 % ^c der P [P] ^d
Guy-Grand, 2004 ^c	gesamt:	k. A. ^f
	schwere:	k. A. ^f
	gastrointestinale Nebenwirkungen	k. A. ^f
Xendos, 2001-2006 ^g	gesamt:	99 % der P [OD] vs. 96 % der P [PD] ^a 99 % der P [OS] vs. 97 % der P [PS] ^a
	schwere:	18 % der P [OD] vs. 12 % der P [PD] ^a 18 % der P [OS] vs. 12 % der P [PS] ^a
	gastrointestinale Nebenwirkungen	93 % der P [OD] vs. 70 % der P [PD] ^a 93 % der P [OS] vs. 71 % der P [PS] ^a
	muskuloskeletale Nebenwirkungen	65 % der P [OD] vs. 62 % der P [PD] ^a 65 % der P [OS] vs. 63 % der P [PS] ^a
	Nervensystem	39 % der P [OD] vs. 39 % der P [PD] ^a 40 % der P [OS] vs. 37 % der P [PS] ^a
	Dermatologische Beschwerden	20 % der P [OD] vs. 17 % der P [PD] ^a 22 % der P [OS] vs. 17 % der P [PS] ^a
	Vaskuläre Beschwerden	17 % der P [OD] vs. 19 % der P [PD] ^a 17 % der P [OS] vs. 19 % der P [PS] ^a
	Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen ^h	9 % der P [OD] vs. 4 % der P [PD] ^a 9 % der P [OS] vs. 4 % der P [PS] ^a

Tabelle 11 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	unerwünschte Ereignisse	Ergebnis
Sibutramin vs. Placebo		
Fanghänel, 2003	gesamt: weitere:	14 P hatten 21 E in [S] 13 P hatten 20 E in [P]
Faria, 2005	gesamt: ^j weitere: Mundtrockenheit Arthralgien	k. A. 37 % der P [S] vs. 9 % der P [P]; p < 0,005 16 % der P[S] vs. 2 % der P [P]; p = 0,03
Orlistat vs. Sibutramin		
Derosa, 2005	gesamt: gastrointestinale Nebenwirkungen weitere: Kopfschmerz Schlaflosigkeit Mundtrockenheit erhöhter Blutdruck	48 % der P [O] vs. 18 % der P [S]; p < 0,05 ^k 48 % der P [O] vs. 2 % der P [S] 0 P [O] vs. 5 P [S] 0 P [O] vs. 4 P [S] 0 P [O] vs. 3 P [S] 0 P [O] vs. 2 P [S]
<p>a: Keine Angaben zur Signifikanz. b: Kein Ereignis stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation. c: Innerhalb der ersten vier Wochen in der Orlistatgruppe und innerhalb der ersten drei Wochen in der Placebogruppe. d: Es finden sich keine weiteren Angaben für die gesamte Studiendauer. Es wird lediglich berichtet, dass nach drei Monaten 11 % in der Orlistatgruppe Flatulenzen und milde Bauchkrämpfe hatten und dass nach drei Monaten in der Placebogruppe 13 % über Hungergefühl und Übelkeit klagten. e: Diese Studie berichtet die Ergebnisse von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie oder Hypertonie. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die prädefinierte Subgruppe hypertensiver Patienten. f: Diese Publikation berichtet nur über die Ereignisrate der gesamten Gruppe. Dabei hatten zehn Patienten in der Orlistatgruppe und zwei Patienten in der Placebogruppe die Studie wegen Problemen bei der Defäkation abgebrochen. g: Daten aus einer bisher unveröffentlichten Subgruppenanalyse der Patienten mit Hypertonie der Xendos-Studie. h: Beinhaltet auch interkurrente Erkrankungen. j: Angaben für die häufigsten unerwünschten Arzneimittelreaktionen waren Mundtrockenheit, Arthralgien, Schlaflosigkeit, Nervosität, Kopfschmerzen, Verstopfung. Keine der genannten Nebenwirkungen führte zu einer Unterbrechung der Studienmedikamentengabe. k: Angaben beziehen sich nur auf jene Patienten, die die Studie beendeten. Das waren 52 Patienten in der Orlistatgruppe und 57 Patienten in der Sibutramingruppe.</p> <p>[O]: Orlistat. [P]: Placebo. [S]: Sibutramin. [OD]: Orlistat und DBD \geq 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD \geq 90 mm Hg. [OS]: Orlistat und SBD \geq 140 mm Hg. [PS]: Orlistat und SBD \geq 140 mm Hg. k. A.: keine Angaben. P: Patienten. E: Ereignisse. ns: nicht signifikant</p>		

5.2.4 Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse

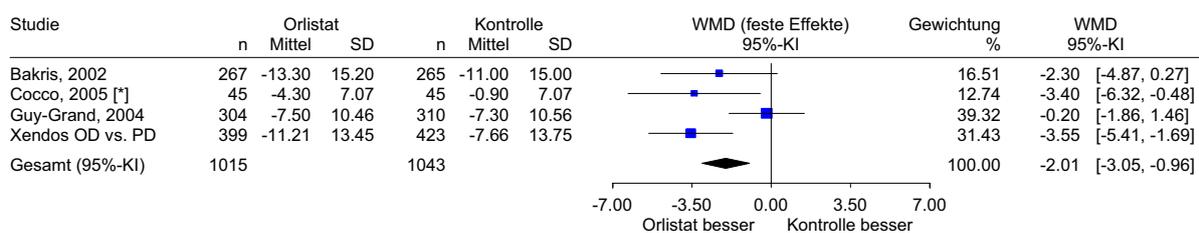
Orlistat versus Placebo

Das Design und die Intervention der Studien Bakris 2002, Cocco 2005, Guy-Grand 2004 sowie Xendos 2001-2006 waren hinreichend vergleichbar, um eine Meta-Analyse der Daten zur Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durchzuführen. Die Studien von Cocco 2005 und Guy-Grand 2004 hatten eine Dauer von sechs Monaten, die Studie von Bakris eine von 52 Wochen. Um eine einheitliche Datengrundlage sicherzustellen, wurden aus der Xendos-Studie 2001-2006 die Ergebnisse nach einer Studiendauer von zwölf Monaten für die Meta-Analyse genutzt. Da die möglichen Effekte einer Gewichtsreduktion auf den Blutdruck in erster Linie innerhalb der ersten sechs Monate auftreten, ist eine gemeinsame Betrachtung der Studien möglich. Die Studie von Cocco 2005 hat mit jeweils 45 Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe eine deutlich geringere Fallzahl als die Studien von Bakris 2002, Guy-Grand 2004 und Xendos 2001-2006 (jeweils 267 bis 516 Patienten in den Interventions- bzw. Kontrollgruppen). Die Standardabweichungen pro Gruppe für die mittlere Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks für die Studie Cocco 2005 wurden aus dem dort angegebenen p-Wert unter der Annahme gleicher Standardabweichungen berechnet.

Dargestellt werden die Ergebnisse der Meta-Analyse unter Berücksichtigung der Subgruppe derjenigen Patienten der Xendos-Studie 2001-2006, die bei Studienbeginn einen diastolischen Blutdruck von ≥ 90 mm Hg besitzen.

Die Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Reduktion des systolischen Blutdrucks zugunsten der Interventionsgruppe mit Orlistat (Abbildung 7).

Vergleich Orlistat vs. kein Orlistat
 Endpunkt: Änderung des systolischen Blutdrucks (mm Hg)
 [*] SDs aus p-Wert=0.025 berechnet

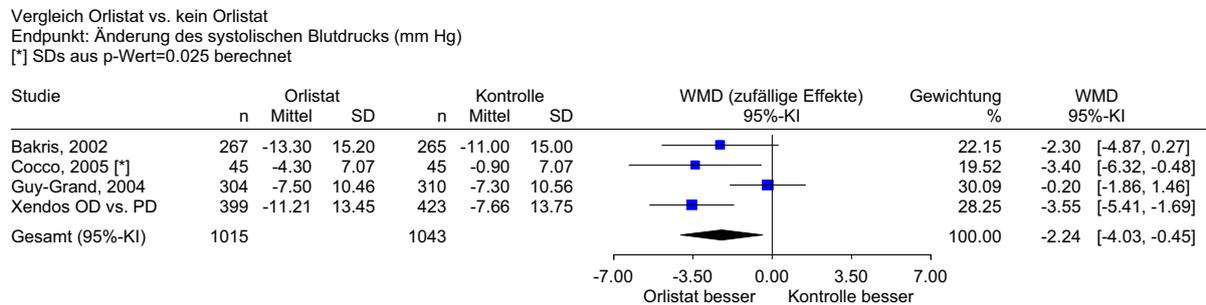


Heterogenität: $Q=8.11$, $df=3$ ($p=0.044$), $I^2=63\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-3.77 ($p=0.000$)

Abbildung 7: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des systolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit festen Effekten

[OD]: Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg. SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall. Xendos-Studie 2001-2006: Berücksichtigung der Ergebnisse nach einer Studiendauer von 12 Monaten.

Aufgrund der Heterogenität der Studien ($p = 0,044$, $I^2 = 63 \%$) wurde ergänzend eine Meta-Analyse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten gerechnet (Abbildung 8). Die Ergebnisse sind im Vergleich zum Modell mit festen Effekten ähnlich.



Heterogenität: $Q=8.11$, $df=3$ ($p=0.044$), $I^2=63\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.45 ($p=0.014$), $\tau^2=2.055$

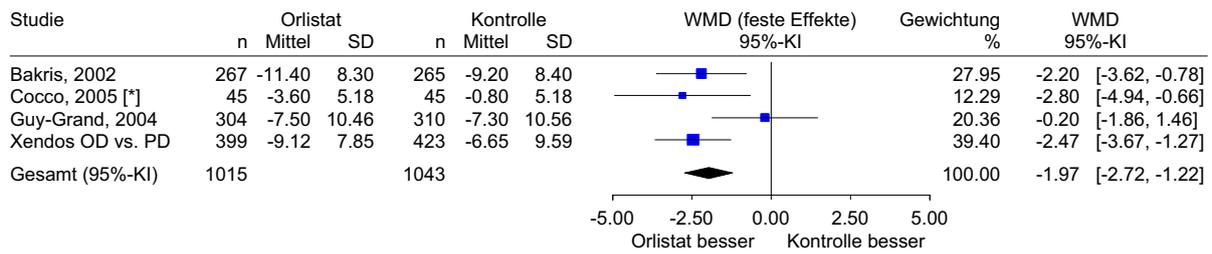
Abbildung 8: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des systolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit zufälligen Effekten

[OD]: Orlistat und $DBD \geq 90$ mm Hg. [PD]: Placebo und $DBD \geq 90$ mm Hg. SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall. Xendos-Studie 2001-2006: Berücksichtigung der Ergebnisse nach einer Studiendauer von 12 Monaten.

Ergänzend wurde eine Meta-Analyse unter Berücksichtigung der Subgruppe der Patienten der Xendos-Studie 2001-2006 gerechnet, die bei Studienbeginn einen systolischen Blutdruck von ≥ 140 mm Hg besitzen. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten (-2,47 mm Hg [-3,48; -1,46]) und zufälligen Effekten (-2,57 mm Hg [-4,81; -0,33]) ähneln den Ergebnissen in Abbildung 7 und Abbildung 8.

Auch für den Unterschied bezüglich der Reduktion des diastolischen Blutdrucks zeigt die Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Interventionsgruppe mit Orlistat (Abbildung 9).

Vergleich Orlistat vs. kein Orlistat
 Endpunkt: Änderung des diastolischen Blutdrucks (mm Hg)
 [*] SDs aus p-Wert=0.012 berechnet



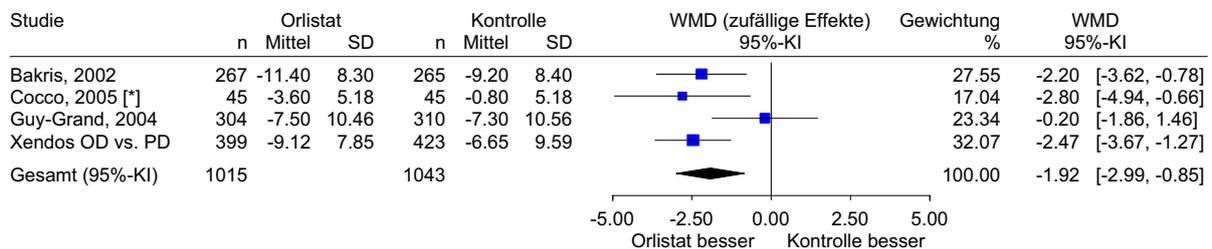
Heterogenität: $Q=5.7$, $df=3$ ($p=0.127$), $I^2=47.4\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-5.15 ($p=0.000$)

Abbildung 9: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit festen Effekten

[OD]: Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg. SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall. Xendos-Studie 2001-2006: Berücksichtigung der Ergebnisse nach einer Studiendauer von 12 Monaten.

Auch hier zeigte sich eine Heterogenität der Studien ($p = 0,127$; $I^2 = 47,4 \%$). Demzufolge wurde ergänzend eine Meta-Analyse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten gerechnet (Abbildung 10). Die Ergebnisse sind im Vergleich zum Modell mit festen Effekten ähnlich.

Vergleich Orlistat vs. kein Orlistat
 Endpunkt: Änderung des diastolischen Blutdrucks (mm Hg)
 [*] SDs aus p-Wert=0.012 berechnet



Heterogenität: $Q=5.7$, $df=3$ ($p=0.127$), $I^2=47.4\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-3.52 ($p=0.000$), $\tau^2=0.558$

Abbildung 10: Meta-Analyse Orlistat vs. Placebo, Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit zufälligen Effekten

[OD]: Orlistat und DBD ≥ 90 mm Hg. [PD]: Placebo und DBD ≥ 90 mm Hg. SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall. Xendos-Studie 2001-2006: Berücksichtigung der Ergebnisse nach einer Studiendauer von 12 Monaten.

Ergänzend wurde eine Meta-Analyse unter Berücksichtigung der Subgruppe der Patienten der Xendos-Studie 2001-2006 gerechnet, die bei Studienbeginn einen systolischen Blutdruck von ≥ 140 mm Hg besitzen. Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten (-2,01 mm Hg

[-2,76; -1,27]) und zufälligen Effekten (-1,95 mm Hg [-3,04; -0,86]) entsprechen den Ergebnissen in Abbildung 9 und Abbildung 10.

Sibutramin versus Placebo

Für den systolischen Blutdruck kann keine Meta-Analyse hinsichtlich des Vergleichs von Sibutramin mit Placebo durchgeführt werden, da weder bei Fanghänel 2003 noch bei Faria 2005 die hierfür benötigten Varianzmaße angegeben werden und auch nicht abgeschätzt werden können.

5.2.5 Zusammenfassung

Mittels ausführlicher Recherche in bibliographischen Datenbanken, Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichten sowie der Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten wurden insgesamt sieben relevante Studien und zwei Studien mit potenzieller Relevanz identifiziert. Zu den sieben relevanten Studien lagen neun Publikationen vor. In vier Studien wurde Orlistat mit Placebo (Bakris 2002, Cocco 2005, Guy-Grand 2004, Xendos 2001-2006) und in zwei Studien (drei Publikationen) Sibutramin mit Placebo (Fanghänel 2003, Faria 2005) verglichen. Eine Studie untersuchte im direkten Vergleich die Effekte von Orlistat gegenüber jenen von Sibutramin (Derosa 2005).

Zusätzlich zur medikamentösen, gewichtsreduzierenden Therapie wurden in allen Studien die Patienten beider Therapiearme mittels hypokalorischer Diät, Lebensstilmodifikationen und/oder gesteigerter körperlicher Aktivität behandelt.

Keine der Studien war darauf angelegt, den Effekt von Orlistat oder Sibutramin hinsichtlich der Verhinderung von Folgekomplikationen wie Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Morbidität o. a. zu untersuchen. Ob und wieweit diesbezüglich die untersuchten Medikamente einen Nutzen oder eventuell sogar eine Verschlechterung für den Patienten bringen, bleibt unklar.

In allen eingeschlossenen Untersuchungen führte die Therapie mit Orlistat oder Sibutramin gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikant stärkeren Reduktion des Körpergewichts. Da jedoch insbesondere bei den Studien zur Therapie mit Sibutramin erhebliche Mängel der biometrischen Qualität bestehen, bleiben die dort gefundenen Gewichtsänderungen in ihrer Validität unklar. Orlistat und Sibutramin reduzieren bei übergewichtigen Patienten mit Bluthochdruck das Gewicht. Dieses Ergebnis wird in der meta-analytischen Zusammenfassung bestätigt.

Der direkte Vergleich von Orlistat mit Sibutramin zeigte keinen Unterschied in der gewichtsreduzierenden Potenz beider Interventionen.

Für den Vergleich von Orlistat versus Placebo zeigten die eingeschlossenen Studien in Bezug auf die Blutdrucksenkung unterschiedliche Ergebnisse. Während zwei Untersuchungen

(Cocco 2005, Xendos 2001-2006) eine statistisch signifikant stärkere Absenkung des Blutdrucks unter Orlistat zeigten, wurde dies in einer weiteren Studie (Bakris 2002) nur für den diastolischen Blutdruck gezeigt. Guy-Grand 2004 fand weder für den systolischen noch für den diastolischen Blutdruck eine signifikant unterschiedliche Änderung.

In den beiden eingeschlossenen Studien fand sich unter der Therapie mit Sibutramin ein ungünstigerer Blutdruckverlauf als unter Placebo. Während Fanghänel 2003 eine Senkung des Blutdrucks unter beiden Interventionen – tendenziell stärker in der Placebogruppe – zeigen konnte, fiel in Faria 2005 der systolische Blutdruck in der Placebogruppe tendenziell stärker ab als in der Sibutramingruppe. Der diastolische Blutdruck fiel in der Placebogruppe, während er unter Sibutramin anstieg. Die Unterschiede dieser Studien erreichten keine statistische Signifikanz.

Im direkten Vergleich mit Orlistat führt die Therapie mit Sibutramin zu einem ungünstigeren Blutdruckverlauf. In Derosa 2005 bleibt der Blutdruck in der Sibutramingruppe über den Studienverlauf unverändert, während es bei den Patienten der Orlistatgruppe zu einer Reduktion sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks kam. Für den systolischen Blutdruck war der gefundene Unterschied statistisch signifikant.

In den Publikationen zu Orlistat und Sibutramin finden sich keine Angaben zur Lebensqualität. Eine Beurteilung der Therapie mit Orlistat oder Sibutramin in Bezug auf die Lebensqualität ist derzeit nicht möglich.

Die Berichtsqualität zu unerwünschten Nebenwirkungen in den Orlistat-Publikationen ist bis auf die Xendos-Studie 2001-2006 und Bakris 2002 nicht ausreichend. Die Xendos-Studie 2001-2006 und Bakris 2002 berichten übereinstimmend, dass Nebenwirkungen unter Orlistat häufiger als unter Placebo auftreten und vor allem das gastrointestinale System betreffen. Dies lässt sich auch durch die wenigen Angaben in Cocco 2005 bestätigen. In Guy-Grand 2004 gibt es lediglich Angaben zur Anzahl von Studienabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Diese waren in der Orlistatgruppe tendenziell höher. Diese Angaben beziehen sich jedoch auf das Gesamtkollektiv der Studienteilnehmer und nicht auf die Subgruppe der hypertensiven Patienten. Im direkten Vergleich führte Orlistat statistisch signifikant häufiger zu Nebenwirkungen als Sibutramin. Auch hier standen unter Orlistat gastrointestinale Beschwerden im Vordergrund.

Sibutramin führte in allen Studien zu einer erhöhten Inzidenz von Mundtrockenheit und häufig auch zu Kopfschmerzen.

Orlistat reduziert bei Patienten mit Hypertonie das Körpergewicht und den Blutdruck bei einer Behandlungsdauer von bis zu vier Jahren. Für die gewichtsreduzierende Therapie bei hypertensiven, übergewichtigen Patienten fehlt für Sibutramin in Hinblick auf die Blutdruckkontrolle der Nachweis eines Nutzens. Die vorliegenden Studien geben diesbezüglich sogar Hinweise auf ungünstige Effekte dieser Substanz.

5.3 Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion

5.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 12 bis Tabelle 16 sind Angaben zum Design der zehn eingeschlossenen Studien (41 Publikationen) sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt. Alle eingeschlossenen Studien und Publikationen zu diätetischen Maßnahmen der Gewichtsreduktion werden in Kapitel 8.2 aufgeführt. Alle im Volltext geprüften, aber ausgeschlossenen Studien werden mit Ausschlussgrund in Anhang B genannt.

Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen

In sieben Studien (Croft 1986, Jalkanen 1991, DISH 1984-1985, ODES 1993-2001, Ruvolo 1994, TAIM 1989-1994 und TONE 1995-2002) wurde in einem offenen und parallelen Studiendesign die Wirkung einer gewichtsreduzierenden Diät im Vergleich zum Fehlen einer solchen Diät untersucht.

Die Untersuchungen wurden überwiegend in den USA durchgeführt (DISH 1984-1985, TAIM 1989-1994, TONE 1995-2002). Die Studie von Croft 1986 fand in Großbritannien, jene von Jalkanen 1991 in Finnland, ODES 1993-2001 in Norwegen und Ruvolo 1994 in Italien statt.

Die gewichtsreduzierenden diätetischen Interventionen der einzelnen Studien waren in ihrer Intensität, in der Konkretisierung der einzuhaltenden Ernährungsvorschriften, der Art der Vermittlung (Ernährungsberater, Psychologen, Merkblatt) und den begleitenden Maßnahmen (Schulung, Empfehlung zum Rauchverzicht u. a.) heterogen.

In einigen der eingeschlossenen Studien wurde die gewichtsreduzierende Diät auch in Kombination mit einer weiteren blutdrucksenkenden Behandlung durchgeführt, wobei diese zusätzliche blutdrucksenkende Therapie auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung war. So führten in einer Teilgruppe der Probanden in ODES 1993-2001 die Patienten in beiden Behandlungsarmen zusätzlich gesteigerte körperliche Aktivität und in TONE 1995-2002 eine salzreduzierte Diät durch. In den Arbeiten von Jalkanen 1991, ODES 1993-2001 und TONE 1995-2002 wurden die Patienten in den Interventionsgruppen angehalten, zusätzlich entweder die körperliche Aktivität zu steigern und/oder die Kochsalzaufnahme zu reduzieren. Nachdem diese Maßnahmen den Patienten nur im Rahmen der Diätschulung als zusätzliche Information mitgeteilt wurden, wurden diese Empfehlungen nicht als eigenständige strukturierte Intervention zur Blutdrucksenkung betrachtet.

Alle eingeschlossenen Probanden waren jeweils übergewichtig und hypertensiv, wobei die Kriterien hierfür zwischen den Studien differierten. Die Notwendigkeit einer zusätzlichen

pharmakologischen antihypertensiven Therapie war in den einzelnen Studien unterschiedlich definiert. Für nähere Details siehe Tabelle 13.

Die Angaben zur ODES-Studie 1993-2001 beziehen sich im Wesentlichen auf die Publikationen von Anderssen 1995 [35] und ODES 1993 [52]. Bei zusätzlich verwendeten Quellen werden diese separat angeführt. Die Studie untersuchte vier Gruppen (Diätgruppe; Kontrollgruppe; Diätgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität; Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität). In der erwähnten Publikation von Anderssen 1995 wurde die hypertensive Subgruppe mit einem DBD von > 91 mm Hg beschrieben und daher in den vorliegenden Bericht eingeschlossen.

Die Studie TAIM 1989-1994 mit einem drei-mal-drei faktoriellen Studiendesign gliedert sich in zwei Studienphasen. In Phase I wurden 878 Patienten auf neun Untersuchungsgruppen randomisiert unter Berücksichtigung verschiedener Ernährungs- und antihypertensiver Behandlungsstrategien. Patienten der Gruppe eins erhielten keine besondere Behandlung, im Weiteren als „usual care“ bezeichnet, Teilnehmer der Gruppe zwei folgten einer speziellen gewichtsreduzierenden Diät und Patienten der Gruppe drei nahmen salzreduzierte Kost bzw. zusätzlich Kalium zu sich. Alle Patienten dieser drei Gruppen wiederum erhielten zusätzlich eine pharmakologische Therapie mit entweder Placebo oder einem Antihypertensiva – hier β -Blocker (Atenolol) und Diuretikum (Chlortalidon). Für diesen Bericht wurden nur die Gruppen berücksichtigt, die die gewichtsreduzierende Diät mit „usual care“ (in den jeweiligen Kombinationen) verglichen.

Für die Phase II der TAIM-Studie wurden Teilnehmer der Phase I rekrutiert. Dabei handelte es sich um Patienten, die an der Phase I bis zum Ende teilnahmen. Sie mussten erneut ihr Einverständnis an der Studienteilnahme bestätigen. Von insgesamt 296 auf die „usual-care“-Gruppe der Phase I randomisierten Patienten standen lediglich 198 Patienten weiter für Phase II zur Verfügung. Diese Patienten wurden in Phase II erneut in zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Die Patienten erhielten nun entweder „usual care“ oder eine spezielle gewichtsreduzierende Diät. Problematisch für die Fragestellung des Berichts ist, dass lediglich 64 Prozent bzw. 71 Prozent der Patienten der Phase I die zweite Phase begonnen haben. In diesen Bericht wurde daher nur die Phase I dieser Untersuchung aufgenommen.

In der zwei-mal-zwei faktoriellen TONE-Studie 1995-2002 wurden insgesamt 975 Patienten auf die verschiedenen Behandlungsgruppen Salzreduktion, gewichtsreduzierende Diät, Kombination von salzreduzierter und gewichtsreduzierender Diät sowie keine besondere Behandlung „usual care“ randomisiert. Da für die Fragestellung des Berichts lediglich die „Gewichtsreduktion“ relevant ist, wird die Ergebnisdarstellung auf diesen Faktor beschränkt. Die Angaben zu dieser Studie beziehen sich im Wesentlichen auf die Publikationen von Whelton 1998 [75] und Appel 1995 [65]. Bei zusätzlich verwendeten Quellen werden diese separat angeführt.

Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen

In drei Studien (Jones 1999, Metz 2000, Ramsay 1978) wurde in einem offenen und parallelen Studiendesign der Effekt einer gewichtsreduzierenden Diät im Vergleich zu einer anderen solchen Diät untersucht.

Zwei Untersuchungen (Jones 1999 und Metz 2000) wurden in den USA, eine (Ramsay 1978) wurde in Großbritannien durchgeführt.

Die Studie von Jones (1999) berichtet die Ergebnisse einer Subgruppe übergewichtiger Patienten aus dem „Hypertension Optimal Treatment Randomised Trial“ (Hansson 1998 [79]).

In der Untersuchung von Metz (2000) werden Ergebnisse von Patienten mit Hypertonie mit gleichzeitig bestehender Dyslipidämie und von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt. Die weiteren Angaben des Berichts beziehen sich nur auf die prädefinierte Subgruppe hypertensiver dyslipidämischer Patienten.

Die gewichtsreduzierenden diätetischen Interventionen der einzelnen Studien waren in ihrer Intensität, in der Konkretisierung der einzuhaltenden Ernährungsvorschriften, der Art der Vermittlung (Ernährungsberater, Psychologen, Merkblatt) und den begleitenden Maßnahmen (Schulung, Beratung u. a.) sowohl für die Interventionsgruppe wie auch für die Vergleichsgruppe heterogen.

Alle eingeschlossenen Probanden waren jeweils übergewichtig und hypertensiv, wobei die Kriterien hierfür zwischen den Studien differierten (siehe Tabelle 13).

Tabelle 12: Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion - Übersicht der bewerteten Studien

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien ^a
Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen						
Croft, 1986	RCT, parallel, offen ^b	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 6 Monate	66 [IG] 64 [KG]	Großbritannien Ethnie: k. A.	primär: Blutdruck weitere: Körpergewicht
Jalkanen, 1991	RCT, parallel, offen	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 12 Monate	25 [IG] 25 [KG]	Finnland Ethnie: k. A.	primär: k. A. weitere: Körpergewicht Blutdruck
DISH, 1984-1985	RCT, parallel, offen	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 56 Wochen	87 [IG] ^c 89 [KG] ^c	USA Ethnie: 62-70 % Afroamerikaner keine weiteren Angaben	primär: k. A. weitere: Anteil der Patienten ohne AH am Studienende Körpergewicht
ODES, 1993-2001	RCT, parallel, offen, 2 x 2 faktorielles Design	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 1 Jahr	16 [IG] ^d 12 [KG] ^d 24 [IG-KA ⁺] ^d 20 [KG-KA ⁺] ^d	Norwegen Ethnie: k. A.	primär: k. A. weitere: BMI Blutdruck Lebensqualität
Ruvolo, 1994	RCT, parallel, offen	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 6 Monate	16 [IG] ^e 6 [KG]	Italien	primär: Linksventrikuläre Masse weitere: SBD DBD BMI Gewicht Herzfrequenz

Tabelle 12 (Fortsetzung): Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion - Übersicht der bewerteten Studien

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien ^a
TAIM, 1989-1994	RCT, parallel, offen, 3 x 3 faktorielles Design	Überlegenheitsstudie	run-in: ^f 4 Wochen Behandlungsphase: 6 Monate ^g	100 [GP] 100 [KP] 96 [GA] 99 [KA] 95 [GC] 97 [KC]	USA Ethnie: 67 % Kaukasier 33 % Afroamerikaner	primär: DBD weitere: SBD Lebensqualität Gewicht
TONE, 1995-2002	RCT, parallel, offen, 2 x 2 faktorielles Design	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 2-3 Jahre	147 [IG-S] 147 [KG-S] 147 [IG-S ⁺] 144 [KG-S ⁺]	USA Ethnie: 68-76 % Kaukasier 24-32 % Afroamerikaner	primär: Anteil der Patienten ohne AH am Studienende kardiovaskuläre Komplikationen weitere: Körpergewicht unerwünschte Arzneimittelwirkung Lebensqualität
Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen						
Jones, 1999	RCT, parallel, einfachblind ^h	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 30 Monate	55 [IG-DB] ^j 56 [IG-SS] ^j	USA Ethnie: 57-63 % Kaukasier 37-43 % Afroamerikaner	primär: Anzahl und Dosis der AH weitere: Körpergewicht

Tabelle 12 (Fortsetzung): Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion - Übersicht der bewerteten Studien

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien ^a
Metz, 2000	RCT, parallel, offen	Überlegenheitsstudie	run-in: 4 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen	93 [IG-EP] 90 [IG-GD]	USA Ethnie: 86-92 % Kaukasier 5-8 % Afroamerikaner 2-7 % andere	primär: Körpergewicht weitere: Blutdruck Lebensqualität
Ramsay, 1978	RCT, parallel, offen	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 12 Monate	15 [IG-DB] ^k 20 [IG-AE] ^k 14 [IG-IB] ^k	Großbritannien Ethnie: k. A.	primär: k. A. weitere: Körpergewicht Blutdruck Änderung der AH
<p>a: Unter Berücksichtigung der im Abschnitt Methodik genannten patientenrelevanten Therapieziele, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.</p> <p>b: Obwohl in der Studie nicht erwähnt, wird ein offenes Studiendesign angenommen.</p> <p>c: Für die Studie mit Übergewichtigen und Normalgewichtigen wurden insgesamt 584 Patienten randomisiert, erst danach wurde das Einverständnis der Patienten eingeholt, wobei 15 % die Studienteilnahme verweigerten. Von den verbleibenden 496 Patienten wird die Subgruppe von übergewichtigen Patienten mit und ohne Gewichtsreduktion in den Bericht eingeschlossen.</p> <p>d: Angaben zur Anzahl der Patienten finden sich für diese hypertensive Subgruppe nur für jene Patienten, die die Studie auch beendet haben.</p> <p>e: Ausgewertet werden in der Interventionsgruppe nur 14 Patienten.</p> <p>f: Diese Phase wurde von den Autoren nicht als run-in bezeichnet. Durchgeführt wurden: Ausschleichen einer eventuell bestehenden antihypertensiven Medikation, Screening-Visiten, Ernährungsprotokoll, Erklärung der Studie, Training.</p> <p>g: Die tatsächliche prospektiv geplante Studiendauer bleibt unklar. Die Fallzahl-Kalkulationen wurden für eine sechsmonatige Studiendauer durchgeführt und auch die Beschreibung des primären Endpunktes deutet auf eine geplante Studiendauer von sechs Monaten hin. Allerdings gibt es im Protokoll auch Hinweise, dass eine Beobachtung der Patienten über diesen Zeitraum hinaus – Kontroll-Visite zu Monat 30 – geplant war.</p> <p>h: Die Studie bezeichnet sich als einfachblind. Es bleibt unklar, ob die Patienten, das Studienpersonal oder die Endpunkterhebung verblindet wurde.</p> <p>j: Entspricht nicht der Anzahl der 112 randomisierten Patienten, denn die Gruppenzugehörigkeit kann nur für 111 Patienten nachvollzogen werden.</p> <p>k: Es finden sich nur Angaben zur Gruppenzugehörigkeit von den 49 ausgewerteten Patienten, keine Angaben fanden sich bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der insgesamt 67 randomisierten Patienten.</p>						

Tabelle 12 (Fortsetzung): Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion - Übersicht der bewerteten Studien

DBD: diastolischer Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck. RCT: randomisierte kontrollierte Studie. BMI: Body-Mass-Index. k. A.: keine Angaben. AH: Antihypertensiva. [IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-DB]: Interventionsgruppe Diätberater. [IG-SS]: Interventionsgruppe Studienschwester. [IG-EP]: Interventionsgruppe vorgefertigter Ernährungsplan. [IG-GD]: Interventionsgruppe gewöhnliche Diät. [IG-AE]: Interventionsgruppe Arztempfehlung. [IG-IB]: Interventionsgruppe Informationsblatt. [IG-S⁻]: Interventionsgruppe ohne Salzreduktion. [IG-S⁺]: Interventionsgruppe mit Salzreduktion. [KG-S⁻]: Kontrollgruppe ohne Salzreduktion. [KG-S⁺]: Kontrollgruppe mit Salzreduktion. [IG-KA⁺]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA⁺]: Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [GP]: gewichtsreduzierende Diät + Placebo. [KP]: keine gewichtsreduzierende Diät (Kontrollgruppe) + Placebo. [GA]: gewichtsreduzierende Diät + Atenolol. [KA]: keine gewichtsreduzierende Diät (Kontrollgruppe) + Atenolol. [GC]: gewichtsreduzierende Diät + Chlortalidon. [KC]: keine gewichtsreduzierende Diät (Kontrollgruppe) + Chlortalidon.

Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Hypertoniekriterien für Einschluss	wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien ^a
Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen		
Croft, 1986	Eingeschlossen: SBD > 140 mm Hg und/oder DBD > 90 mm Hg bei drei unabhängigen Messungen Ausgeschlossen: SBD > 200 mm Hg und/oder DBD > 114 mm Hg vorbestehende AH-Therapie	E: BMI > 25 kg/m ² Alter 35-60 Jahre A: Myokardinfarkt oder Insult schwere Begleiterkrankung Diät Einnahme von Gewicht- und Blutdruck beeinflussenden Medikamenten
Jalkanen, 1991	DBD ≥ 95 mm Hg	E: Alter 35-59 Jahre BMI 27-34 kg/m ² A: k. A.
DISH, 1984-1985	Alle Patienten waren Teilnehmer des Hypertension Detection and Follow-up-Program mit einem DBD ≥ 95 mm Hg in der Heimmessung und einem bestätigten DBD ≥ 90 mm Hg in der Klinik. Nur „kontrollierte“ Hypertoniker mit folgenden Kriterien konnten an dieser Studie teilnehmen: 1. SBD ≤ 180 mm Hg während des vergangenen Jahres 2. DBD < 95 mm Hg während des vergangenen Jahres 3. Durchschnitt der letzten beiden DBD ≤ 90 mm Hg und keine der beiden Messungen > 95 mm Hg	E: k. A. A: Herzinsuffizienz Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA Kreatininspiegel ≥ 2,5 mg/dl Alkoholismus Betablockertherapie wg. Angina pectoris Glukokortikoidtherapie
ODES, 1993-2001	für die gesamte Gruppe: DBD 86-99 mm Hg keine AH Subgruppenauswertung für Patienten mit DBD > 91 mm Hg	E: BMI > 24 kg/m ² Alter 41-50 Jahre Gesamtcholesterin 5,20-7,74 mmol/L HDL < 1,20 mmol/L Nüchtern-Triglyzeride > 1,4 mmol/L A: kardiovaskuläre Erkrankungen Diabetes mellitus ASS-Einnahme lipidsenkende Diät regelmäßiges Ausdauertraining ≥ 2-mal wöchentlich.
Ruvolo, 1994	DBD > 100 mm Hg	E: BMI > 30 kg/m ² A: Herzinsuffizienz KHK Diabetes mellitus

Tabelle 13 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Hypertoniekriterien für Einschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien ^a
TAIM, 1989-1994	DBD: 90-100 mm Hg keine AH	E: Körpergewicht: 110-160 % des Idealgewichts 21-65 Jahre A: Myokardinfarkt, Schlaganfall Asthma bronchiale Diabetes mellitus (insulinpflichtig) Nieren-, Lebererkrankungen oder Krebs Kreatinin \geq 2 mg/dl Operationen/elektive Eingriffe geplant
TONE, 1995-2002	SBD < 145 mm Hg und DBD < 85 mm Hg unter medikamentöser Monotherapie oder Zweifach-Kombinationstherapie (Diuretikum + Nichtdiuretikum) Ferner Aufnahme von Patienten mit Zweierkombination nach Ausschleichung auf Monotherapie während der Screeningphase	E: BMI > 27,8 kg/m ² (Männer), BMI > 27,3 kg/m ² (Frauen) Alter: 60-80 Jahre A: BMI > 33 kg/m ² (Männer); BMI > 37 kg/m ² (Frauen) Unbeabsichtigter oder unerklärter Gewichtsverlust von mind. 4,5 kg im letzten Jahr renale-, kardiovaskuläre Erkrankung Hyperkaliämie, Hyperglykämie COPD oder Asthma Anämie Krebserkrankung Insulinbehandelter Diabetes mellitus Hochgradige Hypertonie Einnahme von Antihypertensiva aufgrund anderer Indikationen als Hypertonie
Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen		
Jones, 1999	DBD \geq 100 mm Hg bis \leq 115 mm Hg in 2 Visiten mit mindestens 7 Tagen Abstand	E: BMI \geq 27 kg/m ² Alter 50-80 Jahre A: k. A.
Metz, 2000	unbehandelte Hypertoniker mit SBD 140-180 mm Hg und/oder DBD 90-105 mm Hg <i>oder</i> antihypertensive Behandlung mit DBD \leq 100 und stabile Dosis innerhalb des letzten Monats	E: BMI 25-42 kg/m ² Alter 25-70 Jahre bestimmte Kriterien der Dyslipidämie A: Insulinbehandlung Medikamentenabusus und schwerwiegende Gesundheitsprobleme
Ramsay, 1978	k. A. ^b	E: Übergewicht (nach Einschätzung des Arztes) A: stattgehabte Ernährungsberatung 6 Monate vor Einschluss Notwendigkeit einer spezifischen Diät

Tabelle 13 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

- a: Für alle Studien, die Frauen im gebärfähigen Alter einschlossen, gilt der Ausschlussgrund Schwangerschaft, stillende Frauen und Frauen ohne adäquate Kontrazeption.
- b: Hypertonie war zwar kein explizites Einschlusskriterium, jedoch geht aus den Angaben hervor, dass 49 hypertensive Patienten eingeschlossen wurden.

E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien. DBD: diastolischer Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck.
k. A.: keine Angaben. TIA: transitorisch ischämische Attacke. BMI: Body-Mass-Index. HDL: high density lipoprotein. ASS: Acetylsalizylsäure. COPD: chronic obstructive pulmonary disease

Tabelle 14: Gewichtssenkende Behandlung in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Zusätzliche Maßnahmen in beiden Gruppen
Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen			
Croft, 1986	Beratung durch ausgebildete Ernährungsberater mit Betonung der Gewichtsreduktion für die BD-Kontrolle.	Keine Empfehlungen	Empfehlung zur moderaten Reduktion der Kochsalzaufnahme und des Alkoholkonsums.
Jalkanen, 1991	Individuell zugeschnittene energie-reduzierte Diät von 1000-1500 kcal/Tag. In den ersten 6 Monaten wöchentliche, dann 3-wöchentliche Gruppensitzungen mit gezielter Schulung z. B. hinsichtlich Verhaltensmodifikation, Nahrungsmittelauswahl, körperlicher Ertüchtigung. Informationsmaterial bezüglich Reduktion von Salz- und Fettkonsum und Steigerung der körperlichen Aktivität.	Keine Empfehlungen	k. A.
DISH, 1984-1985	Gewichtsreduzierende Diät mit einem Zielgewicht gemäß den überarbeiteten „Metropolitan Life Insurance“-Standards. Nur geringe Betonung der Änderung der körperlichen Aktivität; keine Änderung der Kochsalzaufnahme. Wöchentliche Gruppensitzungen für 8 konsekutive Wochen, dann monatliche Treffen und bedarfsangepasst individuelle Konsultationen.	Keine Empfehlungen	k. A.
ODES, 1993-2001	IG: Individuelle Diätberatung. Schwerpunkt der Reduktion der Energieaufnahme. Es wurde ein Ziel für eine monatliche Gewichtsreduktion von in der Regel 0,5-1 kg vereinbart. Probanden mit erhöhtem Blutdruck wurde eine Reduktion der Kochsalzaufnahme angeraten. ^a Die Diätberatung wurde nach 3 und 9 Monaten überprüft.	KG: keine Empfehlungen	Aufforderung zum Rauchverzicht.
	IG-KA ⁺ : wie IG, zusätzlich gesteigerte körperliche Aktivität	KG-KA ⁺ : wie KG, zusätzlich gesteigerte körperliche Aktivität	Aufforderung zum Rauchverzicht. Gesteigerte körperliche Aktivität: 3x pro Woche 1 Stunde in Gruppen mit 14-20 Teilnehmern.

Tabelle 14 (Fortsetzung): Gewichtssenkende Behandlung in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Zusätzliche Maßnahmen in beiden Gruppen
Ruvolo, 1994	Gewichtsreduzierende Diät mit 1.200 oder 1.400 kcal/Tag und 22 % Eiweiß, 23 % Fett sowie 55 % Kohlenhydrate. Keine Einschränkung der Salzzufuhr.	Keine Empfehlung	k. A.
TAIM, 1989-1994	Die gewichtsreduzierende Diät bestand aus einer Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und wurde durch Änderung der Bewegungsgewohnheiten ergänzt. Sie war angelehnt an jene aus DISH. Ziel war eine Reduktion um 10 % vom Ausgangsgewicht oder 4,54 kg (je nachdem, was höher war). 10 wöchentliche Gruppensitzungen, anschließend alle 6 bis 12 Wochen individuelle Beratungssitzungen, mindestens alle 6 Wochen im ersten Jahr, später vierteljährlich.	Keine Empfehlung	Kombination der gewichtsreduzierenden Diät bzw. der „usual care“ mit Placebo oder Atenolol oder Chlortalidon.
TONE, 1995-2002	IG-S ⁻ : Ziel einer Reduktion des Körpergewichtes um mindestens 4,5 kg innerhalb von 6 Monaten nach Randomisierung und Erhaltung dieses Gewichtes. Kombination aus kalorienreduzierter Diät und gesteigerter körperlicher Aktivität anhand eines strukturierten Programms mit regelmäßigen individuellen Diät-Beratungen und vorwiegend Kleingruppen-Treffen.	KG-S ⁻ : keine Empfehlung	Explizit keine Änderung der Kochsalzaufnahme.
	IG-S ⁺ : wie IG-S ⁻ , zusätzlich Salzreduktion	KG-S ⁺ : wie KG-S ⁻ , zusätzlich Salzreduktion	Reduktion der Salzaufnahme auf ≤ 70 mEq (1.600 mg)/d 24-h-Natrium im Sammelurin ≤ 80 mEq (1.800 mg) 6 Monate nach Randomisierung und Beibehaltung danach. Strukturierte, umfangreiche Ernährungsberatung, individuelle Diät-Beratung, Kleingruppen-treffen, Urin-Monitoring, wiederholte Motivationsmaßnahmen.

Tabelle 14 (Fortsetzung): Gewichtssenkende Behandlung in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Zusätzliche Maßnahmen in beiden Gruppen
Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen			
Jones, 1999	IG-DB: individuelle regelmäßige 2-wöchentliche in den ersten 3 Monaten, danach 3- bis 6-monatliche Ernährungsberatung durch registrierten Diätberater. Ziel: Kalorienreduktion und Reduktion der Fettaufnahme. Keine Empfehlung der Steigerung der körperlichen Aktivität.	IG-SS: Aufforderung von der Studienschwester zur Gewichtsreduktion ohne strukturierte Diätberatung und Gruppenunterstützung.	
Metz, 2000	IG-EP: Vorgefertigter Ernährungsplan mit Festlegung der Nahrungszusammensetzung, Struktur und Portionierung prospektiv für mehrere Tage: hypokalorische Kost; max. Gewichtsverlust von 0,9 kg pro Woche; Fett-, KH-, Protein-Anteil je 22 % / 58 % / 20 %, folgend den Empfehlungen der Fachgesellschaft des JNC VI.	IG-GD: Standarddiät: hypokalorische Kost; max. Gewichtsverlust von 0,9 kg pro Woche; Fett-, KH-, Protein-Anteil je 22 % / 58 % / 20 %, folgend den Empfehlungen der Fachgesellschaft der amerikanischen diätetischen und diabetologischen Gesellschaft.	Explizit keine Steigerung der körperlichen Aktivität.
Ramsay, 1978	IG-DB: Betreuung durch Diätberater an einer Klinik nach individueller Methodik nach einer vom Hausarzt geschriebenen Aufforderung eine 800-kcal/Tag-Diät einzuhalten.	IG-AE: Ratschläge erfolgten ausschließlich vom Arzt ohne Inanspruchnahme eines Diätberaters oder Ausgabe eines Merkblattes. IG-IB: Merkblatt und Aufforderung eine 800-kcal/Tag-Diät einzuhalten.	Der behandelnde Arzt konnte ein Zielgewicht vorschlagen und den Patienten frei ermutigen. Explizit keine Salzreduktion.
a: Angaben finden sich hierzu nur in der Publikation von Anderssen 1995 [35], im Methodenpapier der ODES Investigators 1995 wird dieser Punkt bei Beschreibung der Diätintervention nicht aufgeführt.			
[JNC VI]: Joint National Committee VI. [IG-DB]: Interventionsgruppe Diätberater. [IG-SS]: Interventionsgruppe Studienschwester. [IG-EP]: Interventionsgruppe vorgefertigter Ernährungsplan. [IG-GD]: Interventionsgruppe gewöhnliche Diät. [IG-AE]: Interventionsgruppe Arztempfehlung. [IG-IB]: Interventionsgruppe Informationsblatt. [IG-S ⁻]: Interventionsgruppe ohne Salzreduktion. [IG-S ⁺]: Interventionsgruppe mit Salzreduktion. [KG-S ⁻]: Kontrollgruppe ohne Salzreduktion. [KG-S ⁺]: Kontrollgruppe mit Salzreduktion. [IG-KA ⁺]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA ⁺]: Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. KH: Kohlenhydrate.			

Tabelle 15: Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der Blutdrucksenkenden Therapie	Detaillierte Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie während der Studie
Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen			
Croft, 1986	0 %	SBD > 200 oder DBD > 114 mm Hg: Beginn mit Atenolol oder Atenolol plus Medikament aus der Gruppe der Thiazide.	IG: 2 Patienten begannen mit AH ^a KG: 5 Patienten begannen mit AH ^a
Jalkanen, 1991	50 % ^b	Hausärzte wurden angehalten, die Medikation während der Studie nicht zu verändern.	Während der Studie wurde keine Änderung der antihypertensiven Therapie vorgenommen.
DISH, 1984-1985	100 %	Schrittweises Absetzen nach einem vorgegebenen Standard über 2-8 Wochen, abhängig von Zahl und Dosis der vorbestehenden Medikamente Wiederbeginn eines AHs bei: DBD von 95-99 mm Hg (zu 3 Gelegenheiten innerhalb von 3 Monaten) DBD-Werte zw. 100-104 mm Hg (zweimal innerhalb eines Monats) DBD ≥ 105 mm Hg (zu irgendeinem Zeitpunkt)	Erfolgreiches Absetzen: IG: 96,9 % KG: 92,7 % Anzahl der Patienten ohne AH am Studienende: IG: 59,5 % KG: 35,3 %
ODES, 1993-2001	0 %	k. A.	k. A.
Ruvolo, 1994	IG: 100 % ^c KG: 100 % ^c	k. A.	k. A.

Tabelle 15 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Detaillierte Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie während der Studie
TAIM, 1989-1994	GP: 0 % KP: 0 % GA: 100 % KA: 100 % GC: 100 % KC: 100 %	<p>Zusätzliche AH bei inadäquater BD-Kontrolle.</p> <p>Die Kriterien für Therapieeskalation werden in verschiedenen Publikationen unterschiedlich dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DBD \geq 100 mm Hg bei drei Gelegenheiten im Abstand von jeweils zwei Wochen oder • DBD \geq 105 mm Hg bei zwei Gelegenheiten im Abstand von einer Woche oder • einmalig DBD \geq 115 mm Hg^d <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • DBD \geq 100 mm Hg bei drei Gelegenheiten im Abstand von jeweils zwei Wochen oder • DBD \geq 105 mm Hg einmalig^e <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • DBD \geq 90 und $<$ 100 mm Hg bei drei Gelegenheiten im Abstand von jeweils zwei Wochen oder • DBD \geq 100 und $<$ 115 mm Hg bei zwei Gelegenheiten im Abstand von einer Woche oder • einmalig DBD \geq 115 mm Hg^f 	<p>77 Individuen, 18 % der Placeboteilnehmer und je 6 % der beiden Verumgruppen^g erhielten AH im Sinne der „Step-Up“ Therapie.</p> <p>28 Patienten erhalten eine „open label“ oder „single blind“ Medikation.</p> <p>Die Verteilung auf die Subgruppen bleibt unklar.</p>
TONE, 1995-2002	100 % ^h	<p>Nach ~ 90 Tagen Beginn einer standardisierten antihypertensiven Ausschleichphase.</p> <p>Wiederbeginn mit AHs bei: (SBD \geq 150 mm Hg oder DBD \geq 90 mm Hg (MW von 9 Messungen bei 3 Gelegenheiten hintereinander); SBD \geq 170 mm Hg oder DBD \geq 100 mm Hg (MW von 6 Messungen bei 2 Gelegenheiten hintereinander); SBD \geq 190 mm Hg oder DBD \geq 110 mm Hg (MW von 3 Messungen bei einer Gelegenheit hintereinander).</p>	<p>Erfolgreiches Absetzen nach im Median 3,2 Monaten: [IG-S⁻]: 93 % [KG-S⁻]: k. A.^j [IG-S⁺]: 93 % [KG-S⁺]: k. A.^j</p> <p>Angaben zur Anzahl der Patienten ohne AH am Studienende: [IG-S⁻]: 52 Patienten [KG-S⁻]: k. A.^k [IG-S⁺]: 66 [KG-S⁺]: k. A.^k</p>

Tabelle 15 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Detaillierte Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie während der Studie
Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen			
Jones, 1999	100 % (mit mindestens 5 mg Felodipine tgl.)	Steigerung: je nach vordefiniertem Blutdruckziel von DBD ≤ 80 mm Hg DBD ≤ 85 mm Hg DBD ≤ 90 mm Hg Steigerung der AH nach Bedarf nach folgendem schrittweisen Schema: +Enalapril 5mg +Metoprolol oder Atenolol +Steigerung von Felodipine +Steigerung von Enalapril +Steigerung von Betablocker +Thiaziddiuretikum +ein Nicht-Protokoll AH	Angaben nach 6 Monaten: IG-DB: 2,9 (1,3) Medikationsschritte vs. IG-SS: 3,5 (1,3) Medikationsschritte bis zum Erreichen des prädefinierten diastolischen Zielblutdrucks ¹ keine Quantifizierung am Studienende
Metz, 2000	k. A.	k. A.	k. A.
Ramsay, 1978	80 % ^m	k. A.	IG-DB: Dosiserhöhung: 3 Dosisreduktion: 2 Änderung in Anzahl der AH/Patient: +0,08 IG-AE: Dosiserhöhung: 10 Dosisreduktion: 3 Änderung in Anzahl der AH/Patient: +0,35 IG-IB: Dosiserhöhung: 1 Dosisreduktion: 1 Änderung in Anzahl der AH/Patient: -0,14

Tabelle 15 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

- a: Keine Angaben über Art und Dosis des AH.
- b: Lt. Angaben in der Publikation waren die Patienten mit antihypertensiver Medikation (Betablocker und Diuretika) auf beide Studienarme gleichmäßig verteilt.
- c: 10 mg Amlodipin (oral).
- d: Davis 1989 [54]; Langford 1991 [58]; Wassertheil-Smoller, 1992 [63].
- e: Davis 1992 [55].
- f: Davis 1993 [56]; Davis 1994 [57].
- g: Die Angaben beziehen wahrscheinlich auch die Patienten der natriumreduzierten Diätform mit ein.
- h: Medikamentöse Monotherapie oder Zweifach-Kombinationstherapie (Diuretikum + Nichtdiuretikum).
- j: 87 % in der gesamten Kontrollgruppe (Normal- und Übergewichtige) und 93 % in der Gruppe mit Salzreduktion (Normal- und Übergewichtige) konnten die AH absetzen.
- k: 83 Patienten in der gesamten Kontrollgruppe (Normal- und Übergewichtige) und 131 Patienten in der Gruppe mit Salzreduktion (Normal- und Übergewichtige) hatten am Studienende keine AH.
- l: Nach Randomisierung war der Anteil an Patienten mit einem DBD-Zielwert ≤ 90 mmHg in der Interventionsgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe, umgekehrt war der Anteil an Patienten mit einem DBD-Zielwert ≤ 80 deutlich höher in der Kontrollgruppe als in der Interventionsgruppe.
- m: Von den 49 ausgewerteten Patienten hatten 80 % eine antihypertensive Therapie mit im Mittel 1,9 Medikamenten. Eine Aufschlüsselung über Art und Dosis sowie eine Gruppenzuteilung findet sich nicht.

AH: Antihypertensivum. BD: Blutdruck. DBD: diastolischer Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck. MW: Mittelwert. [IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-DB]: Interventionsgruppe Diätberater. [IG-SS]: Interventionsgruppe Studienschwester. [IG-EP]: Interventionsgruppe vorgefertigter Ernährungsplan. [IG-GD]: Interventionsgruppe gewöhnliche Diät. [IG-AE]: Interventionsgruppe Arztempfehlung. [IG-IB]: Interventionsgruppe Informationsblatt. [IG-S⁻]: Interventionsgruppe ohne Salzreduktion. [IG-S⁺]: Interventionsgruppe mit Salzreduktion. [KG-S⁻]: Kontrollgruppe ohne Salzreduktion. [KG-S⁺]: Kontrollgruppe mit Salzreduktion. [GP]: gewichtsreduzierende Diät + Placebo. [KP]: keine gewichtsreduzierende Diät (Kontrollgruppe) + Placebo. [GA]: gewichtsreduzierende Diät + Atenolol. [KA]: keine gewichtsreduzierende Diät (Kontrollgruppe) + Atenolol. [GC]: gewichtsreduzierende Diät + Chlortalidon. [KC]: keine gewichtsreduzierende Diät (Kontrollgruppe) + Chlortalidon. k. A.: keine Angaben. ns: nicht signifikant.

Tabelle 16: Basisdaten in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	N	Alter (Jahre) ^a	Geschlecht w (%) m (%)		Körpergewicht (kg) ^a	Systolischer BD (mm Hg) ^a	Diastolischer BD (mm Hg) ^a
Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen							
Croft, 1986							
IG	66	k. A.	56	44	87 (4) ^c	161 (4) ^c	98 (2) ^c
KG	64	k. A. ^b	39	61	82 (3) ^c	161 (4) ^c	96 (2) ^c
Jalkanen, 1991							
IG	25	k. A. ^d	k. A. ^e		86 (14)	152 (17)	101 (8)
KG	25	k. A. ^d	k. A. ^e		80 (11)	155 (14)	102 (7)
DISH, 1984-1985 ^f							
IG	87	56 ^g	68	32	86 (17)	128 ^g	81 ^g
KG	89	57 ^g	64	36	90 (18)	128 ^g	80 ^g
ODES, 1993-2001 ^h							
IG	16	k. A. ^j	k. A. ^j		k. A. ^k	145 (5) ^l	97 (1) ^l
KG	12	k. A. ^j	k. A. ^j		k. A. ^k	138 (3) ^l	96 (1) ^l
IG-KA ⁺	24	k. A. ^j	k. A. ^j		k. A. ^k	143 (2) ^l	97 (1) ^l
KG-KA ⁺	20	k. A. ^j	k. A. ^j		k. A. ^k	140 (2) ^l	96 (1) ^l
Ruvolo, 1994							
IG	16	k. A. ^m	k. A. ⁿ		98 (8) ^o	178 (8) ^o	107 (5) ^o
KG	16	k. A. ^m	k. A. ⁿ		97 (8)	176 (8)	106 (5)
TAIM, 1989-1994							
GP	100	49	41	59	90 ^g	142 ^g	93 ^g
KP	100	47	59	41	86 ^g	144 ^g	93 ^g
GA	96	48	48	52	86 ^g	144 ^g	94 ^g
KA	99	48	36	64	89 ^g	141 ^g	93 ^g
GC	95	47	51	50 ^p	87 ^g	138 ^g	92 ^g
KC	97	49	40	60	89 ^g	142 ^g	92 ^g

Tabelle 16 (Fortsetzung): Basisdaten in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	N	Alter (Jahre) ^a	Geschlecht w (%) m (%)		Körpergewicht (kg) ^a	Systolischer BD (mm Hg) ^a	Diastolischer BD (mm Hg) ^a
TONE, 1995-2002							
IG-S ⁻	147	66 (5)	51	49	87 (10)	130 (9)	72 (8)
KG-S ⁻	147	66 (4)	59	41	86 (10)	128 (10)	72 (7)
IG-S ⁺	147	66 (4)	44	56	86 (10)	129 (9)	72 (7)
KG-S ⁺	144	66 (4)	56	44	88 (11)	129 (9)	72 (8)
Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen							
Jones, 1999 ^q							
IG-DB	55 ^r	57 (6)	55	45	97 (18)	165 (16)	105 (5)
IG-SS	56 ^r	59 (7)	49	51	92 (18)	167 (12)	105 (4)
Metz, 2000							
IG-EP	93	55 (9)	54	46	k. A.	145 (10)	91 (5)
IG-GD	90	54 (10)	56	44	k. A.	145 (11)	90 (6)
Ramsay, 1978 ^s							
IG-DB	15	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^t	k. A. ^t
IG-AE	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^t	k. A. ^t
IG-IB	14	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^t	k. A. ^t
<p>a: Mittelwerte wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet mit Angabe der Standardabweichung in Klammern. b: Angaben nur für die Gesamtgruppe: Spannweite (35-60 Jahre). c: In Tabelle 2 der Veröffentlichung Croft 1986 als 95 % Konfidenzintervall bezeichnet, vermutlich handelt es sich jedoch um die Standardabweichung. d: Mittleres Alter (49 Jahre) wurde für die Gesamtgruppe ohne Varianzmessung angegeben. e: Nur summarische Erwähnung, dass in beiden Gruppen genau so viele Frauen wie Männer waren. f: Für die Studie mit Übergewichtigen und Normalgewichtigen wurden gesamt 584 Patienten randomisiert, erst danach wurde das Einverständnis der Patienten eingeholt, wobei 15 % die Studienteilnahme verweigerten. Von diesen 496 Patienten wird die Subgruppe von übergewichtigen Patienten mit und ohne Gewichtsreduktion in den Bericht eingeschlossen. g: Keine Angaben zur Varianzmessung. h: Angaben zur Anzahl der Patienten finden sich für diese hypertensive Subgruppe nur für jene Patienten, die die Studie auch beendet haben.</p>							

Tabelle 16 (Fortsetzung): Basisdaten in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

- j: Angaben finden sich nur für die Gesamtgruppe: mittleres Alter: 45 Jahre, Geschlecht: 10 % Frauen.
k: Angaben finden sich für die vier Untersuchungsarme, nicht für die hypertensive Subgruppe.
l: Standardfehler.
m: Das mittlere Alter aller Studienteilnehmer beträgt 53 Jahre (SD 8).
n: Insgesamt nehmen 17 Männer und 15 Frauen an der Studie teil. Der Anteil der Frauen und Männern in Interventions- und Kontrollgruppe wird nicht angegeben.
o: Es bleibt unklar, ob sich die Angaben auf die 16 randomisierten oder diejenigen 14 Patienten beziehen, die die Studie nicht abgebrochen haben.
p: Durch Rundung bedingt 101 %.
q: Nach Randomisierung war der Anteil an Patienten mit einem DBD-Zielwert ≤ 90 mm Hg in der Interventionsgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe, umgekehrt war der Anteil an Patienten mit einem DBD-Zielwert ≤ 80 deutlich höher in der Kontrollgruppe als in der Interventionsgruppe.
r: Entspricht nicht der Anzahl der 112 randomisierten Patienten, denn die Gruppenzugehörigkeit kann nur für 111 Patienten nachvollzogen werden.
s: Es finden sich nur Angaben zur Gruppenzugehörigkeit von den 49 ausgewerteten Patienten, keine Angaben fanden sich bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der insgesamt 67 randomisierten Patienten.
t: Angaben nur für die Gesamtpopulation mit 167/102 mm Hg.

BD: Blutdruck. W: weiblich. M: männlich. [IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-DB]: Interventionsgruppe Diätberater. [IG-SS]: Interventionsgruppe Studienschwester. [IG-EP]: Interventionsgruppe vorgefertigter Ernährungsplan. [IG-GD]: Interventionsgruppe gewöhnliche Diät. [IG-AE]: Interventionsgruppe Arztempfehlung. [IG-IB]: Interventionsgruppe Informationsblatt. [IG-S⁻]: Interventionsgruppe ohne Salzreduktion. [IG-S⁺]: Interventionsgruppe mit Salzreduktion. [KG-S⁻]: Kontrollgruppe ohne Salzreduktion. [KG-S⁺]: Kontrollgruppe mit Salzreduktion. [IG-KA⁺]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA⁺]: Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. K. A.: keine Angaben. [GP]: gewichtsreduzierende Diät + Placebo. [KP]: keine gewichtsreduzierende Diät (Kontrollgruppe) + Placebo. [GA]: gewichtsreduzierende Diät + Atenolol. [KA]: keine gewichtsreduzierende Diät (Kontrollgruppe) + Atenolol. [GC]: gewichtsreduzierende Diät + Chlortalidon. [KC]: keine gewichtsreduzierende Diät (Kontrollgruppe) + Chlortalidon.

5.3.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht zu Kriterien der Studien- respektive Publikationsqualität gibt Tabelle 17.

Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen

Der Randomisierungsprozess wird in den Publikationen zu den Studien Croft 1986, TAIM 1989-1994 und TONE 1995-2002 adäquat beschrieben, während sich bei ODES 1993-2001 und DISH 1984-1985 zwar Angaben zur Randomisierung finden, die jedoch kein endgültiges Urteil über die Qualität des Randomisierungsprozesses erlauben. Keine Angaben zur Art der Randomisierung werden in den Publikationen von Jalkanen 1991 und Ruvolo 1994 gemacht. Die jeweils in den Publikationen vorhandenen Beschreibungen lassen nur für TAIM 1989-1994 und ODES 1993-2001 die Zuteilungsverdeckung als adäquat erscheinen. In den restlichen Publikationen finden sich hierzu keine oder keine ausreichenden Informationen.

In keiner der Studien waren die Patienten und die Studienmitarbeiter hinsichtlich der Ernährungsbehandlung verblindet (keine Angaben zur Verblindung in der Publikation von Croft 1986). Eine Doppelverblindung bestand in der TAIM 1989-1994 Studie bezüglich der pharmakologischen Intervention, aber nicht in Bezug auf die Diätinterventionen. Die Endpunkterhebung erfolgte bei TONE 1995-2002 und teilweise in TAIM 1989-1994 verblindet. In ODES 1993-2001 erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Für die restlichen Studien fehlen Angaben hierzu.

Ausreichende Angaben zur Fallzahlplanung finden sich bei ODES 1993-2001, TAIM 1989-1994 und TONE 1995-2002, während diese in Croft 1986, Jalkanen 1991, DISH 1984-1985 und Ruvolo 1994 fehlen. Insgesamt scheinen lediglich die Untersuchungen ODES 1993-2001, TAIM 1989-1994 und TONE 1995-2002 eine ausreichende Stichprobengröße für verlässliche Ergebnisse aufzuweisen.

Der Anteil der Studienabbrecher in den einzelnen Untersuchungen war unterschiedlich. Während bei DISH 1984-1985 laut Autoren keine Studienabbrüche zu verzeichnen waren und bei Jalkanen 1991 nur vier Prozent der Probanden der Interventionsgruppe (0 % in der Kontrollgruppe) die Studie abbrachen, lag der Anteil der Studienabbrecher bei Croft 1986 bei 26 Prozent in der Interventionsgruppe (5 % in der Kontrollgruppe). In der Studie Ruvolo 1994 brachen zwei Patienten (13 %) in der Interventionsgruppe und kein Patient in der Kontrollgruppe die Therapie ab. Die Abbruchquote in TAIM 1989-1994 wird nur für die gesamte Studienpopulation beschrieben. 24 Patienten brachen die Studie im ersten Monat ab und von 67 Patienten gab es keine Blutdruckwerte nach sechs Monaten (Messung außerhalb des Fensters fünf bis acht Monate). Jeweils nach sechs Monaten wurden zehn Prozent der Patienten nicht in die Blutdruckauswertung und elf Prozent nicht in die Gewichtsanalyse einbezogen. Die Art der Abbruchgründe (z. B. lost to follow-up, Abbrecher) sind für die

jeweiligen Gruppen nicht genannt. Hauptgrund für Studienabbrüche war laut Angaben der Autoren die Weigerung der Patienten („refusal“), die Studie fortzusetzen. Für ODES 1993-2001 und TONE 1995-2002 ist die Zahl der Studienabbrecher aus den Angaben in den Publikationen nicht ableitbar.

Im Hinblick auf die Analyseart fehlen in den Publikationen von Jalkanen 1991 und Ruvolo 1994 Angaben.

Bei Croft 1986 werden Studienabbrecher mittels LOCF-Auswertung berücksichtigt. Lediglich die Analysedurchführung bei Croft 1986 erfüllt weitgehend die Kriterien einer ITT-Analyse.

Zu DISH 1984-1985 und TONE 1995-2002 ist eine klare Aussage bezüglich einer ITT-Analyse aus den Beschreibungen in den jeweiligen Publikationen nicht eindeutig möglich. Die Auswertung in TONE 1995-2002 umfasst jedoch immerhin 96-99 Prozent aller Studienteilnehmer. In TAIM 1989-1994 wird die Auswertung als dem ITT-Prinzip folgend bezeichnet, es werden aber nicht alle randomisierten Probanden in die Analysen aufgenommen. Es werden lediglich jeweils ca. 90 Prozent der Studienteilnehmer der verschiedenen Gruppen ausgewertet. Die Analyse in ODES 1993-2001 entspricht nicht einer ITT-Auswertung.

In allen Veröffentlichungen war weitgehend eine Datenkonsistenz innerhalb der jeweiligen Publikation gegeben.

Die Untersuchungen von Croft 1986, Jalkanen 1991, DISH 1984-1985, ODES 1993-2001 und Ruvolo 1994 weisen in Hinblick auf ihre biometrische Qualität jeweils grobe Mängel auf. Lediglich für TAIM 1989-1994 und TONE 1995-2002 wurden nur leichte Mängel festgestellt.

Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen

Die Randomisierung kann sowohl für Jones 1999 als auch für Metz 2000 als adäquat angesehen werden. Bei Metz 2000 gilt das auch für die Zuteilungsverdeckung, während es bei Jones 1999 hierzu keine Angaben gibt. Bei Ramsay 1978 gibt es weder zur Randomisierung noch zur Zuteilungsverdeckung Angaben. In den Untersuchungen von Metz 2000 und Ramsay 1978 waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Unklar bleibt, ob bei Jones 1999 eine Verblindung der Patienten, des Studienpersonals oder der Endpunkterhebung stattfand. Die Endpunkterhebung erfolgte bei Metz 2000 verblindet. In der Studie von Ramsay wurde berichtet, dass das betreuende Studienpersonal zum Teil verblindet war.

Eine adäquate Beschreibung der Fallzahlberechnung findet sich bei Jones 1999 und Metz 2000, während sich bei Ramsay 1978 hierzu keine Angaben finden.

In der Untersuchung von Metz 2000 brach in beiden Studiengruppen eine hohe Anzahl von Probanden die Studie vorzeitig ab. Diese werden in den Analysen auch nicht berücksichtigt,

und es liegt somit keine ITT-Auswertung vor. Eine geringere Abbruchquote findet sich bei Jones 1999, allerdings wird in dieser Publikation eine Auswertung im Sinne einer Per-Protokoll-Analyse beschrieben. Auch Ramsay 1978 präsentiert keine ITT-Analyse und die vorhandenen Angaben zu den Studienabbrechern lassen eine eindeutige Zuordnung zu den Behandlungsarmen nicht zu.

Zusätzlich gibt es innerhalb der Publikationen von Jones 1999 und Metz 2000 Dateninkonsistenzen.

Alle drei in den Bericht eingeschlossenen Studien zum Vergleich verschiedener gewichtsreduzierender Diäten zeigen grobe Mängel in ihrer biometrischen Qualität.

Tabelle 17: Studien- und Publikationsqualität der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Art der Randomisierung/ Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher ----- Therapieabbrecher	ITT-Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung					
Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen									
Croft, 1986	adäquat ^a / nicht adäquat ^a	nein ^b	nein ^a	k. A.	keine ^a	Studienabbrecher: keine Gründe genannt [IG]: 26 % (n = 17) [KG]: 5 % (n = 3) ----- Therapieabbrecher: Gesamtgruppe hypertone Patienten: 26 % (n = 49)	ITT: ja Studienabbrecher berücksichtigt: LOCF	ja	grobe Mängel (insb. aufgrund fehlender Angaben zu Randomisierung und Zuteilungs- verdeckung)
Jalkanen, 1991	k. A./ k. A.	nein	nein	k. A.	k. A.	Unklar ob Studien- oder Therapieabbrecher: [IG]: 4 % (n = 1), kein Grund genannt [KG]: 0 % ----- Therapieabbrecher: s. o.	ITT: k. A. Studienabbrecher berücksichtigt: unklar	ja	grobe Mängel (insb. aufgrund fehlender Angaben zu Randomisierung und Zuteilungs- verdeckung)
DISH, 1984- 1985	inadäquat ^c / k. A.	nein	nein	k. A.	k. A.	Studienabbrecher: Nur 85 % der randomisierten Patienten sind in die Studie eingeflossen, davon 0 % Abbrecher ----- Therapieabbrecher: unklar, vermutlich keine	ITT: nicht relevant ^d keine Studienabbrecher ^d	ja	grobe Mängel (insb. aufgrund inadäquater Randomisierung und fehlender Angaben zur Zuteilungsverdeckung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Art der Randomisierung/ Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher		ITT-Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung		----- Therapieabbrecher	----- Studienabbrecher			
ODES, 1993-2001	unklar ^e / adäquat	nein	nein	nein	adäquat	Studienabbrecher: Gesamtgruppe: 4,5 %, von 219 randomisierten Patienten in der Gesamtgruppe hatten zehn die Studie abgebrochen ^f ----- Therapieabbrecher: unklar, entsprechen evtl. Studienabbrechern	ITT: nein Studienabbrecher berücksichtigt: nein	ja	grobe Mängel (insb. aufgrund fehlender ITT- Analyse und multipler End- punkte)	
Ruvolo, 1994	k. A./ k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Studienabbrecher: [IG]: 13 % (n = 2) [KG]: 0 % ----- Therapieabbrecher: s. o.	ITT: k. A. Studienabbrecher berücksichtigt: unklar	ja	grobe Mängel (insb. aufgrund fehlender Angaben zu Randomisierung und Zuteilungs- verdeckung)	
TAIM, 1989-1994	adäquat/ adäquat	nein	nein	unklar ^g	adäquat	Studienabbrecher: [IG]: 9 % (n = 26) [KG]: 11 % (n = 32) ----- Therapieabbrecher: unklar	ITT: nein Studienabbrecher berücksichtigt: nein	ja ^h	leichte Mängel	
TONE, 1995-2002	adäquat/ k. A. ^j	nein	nein	ja	adäquat	Studienabbrecher: unklar ^k ----- Therapieabbrecher: Unklar ^k	ITT: unklar ^l Studienabbrecher berücksichtigt: unklar ^l	ja	leichte Mängel	

Tabelle 17 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Art der Randomisierung/ Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher ----- Therapieabbrecher	ITT-Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung					
Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen									
Jones, 1999	adäquat/ k. A.	unklar ^m	unklar ^m	unklar ^m	adäquat	Studienabbrecher: [IG-DB]: 7 % (n = 4) [IG-SS]: 9 % (n = 5) Gründe nur summarisch für beide Gruppen genannt Unklare Gruppenzugehörigkeit bei einem weiteren Patienten ----- Therapieabbrecher: unklar, vermutlich keine	ITT: nein Studienabbrecher berücksichtigt: Completers Analyse	nein ⁿ	grobe Mängel (insb. aufgrund fehlender Angaben zur Zuteilungsverdeckung und intransparenten Patientenflusses)
Metz, 2000	adäquat/ adäquat	nein	nein	ja	adäquat	Studienabbrecher: [IG-EP]: 19 % (n = 18), Gründe für alle Patienten genannt. [IG-GD]: 12 % (n = 11), Gründe für alle Patienten genannt. ----- Therapieabbrecher: unklar	ITT: nein Studienabbrecher berücksichtigt: Completers Analyse	nein ^o	grobe Mängel (insb. aufgrund fehlender ITT-Analyse und fehlender Datenkonsistenz)
Ramsay, 1978	k. A./ k. A.	nein	teilweise ^p	teilweise ^q	k. A.	Studienabbrecher: Gesamt ^f 27 % (n = 18) ----- Therapieabbrecher: unklar	ITT: nein Studienabbrecher berücksichtigt: Completers Analyse	ja	grobe Mängel (insb. aufgrund fehlender ITT-Analyse und intransparenten Patientenflusses)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

- a: Information aus Autorenanfrage.
- b: Obwohl in der Studie nicht erwähnt, wird ein offenes Studiendesign angenommen.
- c: Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für die Zentren und für das Übergewicht. Wie diese generiert wurde, geht aus den Angaben nicht hervor. Die Einverständniserklärung wurde erst nach Randomisierung eingeholt, wobei 15 % der randomisierten und nicht verblindeten Patienten ihr Einverständnis nicht erteilten.
- d: Keine Angaben zur Art der Analyse. Alle Patienten wurden bezüglich des Erreichens des Studienendpunkts vollständig erfasst, Angaben zum Körpergewicht finden sich jedoch nur bei 77-87 % der Patienten.
- e: Beschrieben wurde, dass die Randomisierung in Form einer Liste und stratifiziert nach Geschlecht erfolgte.
- f: Eine Zuteilung der Studienabbrecher zur hypertensiven Subgruppe ist nicht möglich.
- g: Die Personen, die Endpunkte erhoben („data collection staff“), kannten die Zuordnung nicht. Ferner war in einem der drei Zentren der Randomisierungsstatus bzgl. der Diät dem Messenden nicht bekannt (aus logistischen und budgetären Gründen). Lediglich im Diskussionsteil der Publikation von Langford (1991) wird berichtet, dass der „data collection staff“ verblindet war.
- h: Innerhalb der einzelnen Publikationen bestehen lediglich wenige, die Validität nicht beeinträchtigende Inkonsistenzen. Zwischen den einzelnen Publikationen bestehen ebenfalls Inkonsistenzen, die die Validität kaum, die Interpretation und Übertragbarkeit jedoch stärker beeinträchtigen. Vor allem gibt es abweichende Informationen zur Indikation einer Step-up-Therapie.
- j: Zuteilungsverdeckung vermutlich gegeben, da variable Blocklänge.
- k: Anzahl und Gründe für Studienabbrüche sind aus den Angaben in den Publikationen nicht ableitbar.
- l: Es fehlen Angaben, ob eine ITT-Analyse durchgeführt wurde, jedoch wurden 96-99 % aller Studienteilnehmer am Studienende für die Analyse berücksichtigt.
- m: Die Studie bezeichnet sich als einfachblind. Es bleibt unklar, ob die Patienten oder das Studienpersonal oder die Endpunkterhebung verblindet wurde.
- n: Divergenz in den Angaben zum Bedarf der Medikationsschritte zwischen Abbildung und Legende.
- o: Unklarheiten ergeben sich aus dem Patientenfluss und den Angaben zu den Gruppenzuteilungen.
- p: Der Diätberater war sich der Studie nicht bewusst.
- q: Bei 2/3 der Patienten erfolgte die Blutdruckmessung durch Schwestern, welche sich der Studie nicht bewusst waren.
- r: Es wird lediglich erwähnt, dass von den 67 randomisierten Probanden 18 nicht ausgewertet wurden. Neun hatten keine Folgeuntersuchung zw. dem 9.-15. Monat, zwei wurden aus nicht genannten Gründen aus der Studie ausgeschlossen, sieben waren non-compliant („defaulted“). Wie sich diese Zahlen auf die drei Studienarme verteilen, bleibt unerwähnt.

[IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-DB]: Interventionsgruppe Diätberater. [IG-SS]: Interventionsgruppe Studienschwester. [IG-EP]: Interventionsgruppe vorgefertigter Ernährungsplan. [IG-GD]: Interventionsgruppe gewöhnliche Diät. [IG-AE]: Interventionsgruppe Arzttempfehlung. [IG-IB]: Interventionsgruppe Informationsblatt. k. A.: keine Angaben. ITT: Intention-to-treat-Analyse. LFU: Lost-to-follow-up. LOCF: last observation carried forward. PPA: Per-Protokoll-Analyse.

5.3.2 Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf

Detaillierte Angaben hierzu finden sich in Tabelle 18.

Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen

In fünf von sieben eingeschlossenen Studien zu gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen fanden sich Angaben zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf bei Patienten mit Hypertonie. Keine Ergebnisse zur hypertensiven Subgruppe wurden in der ODES-Studie 1993-2001 berichtet, da lediglich die Änderung des Körpergewichts für die Gesamtgruppe normotensiver und hypertensiver Patienten gemeinsam angegeben wurde. Weiter wurde in der TONE-Studie 1995-2002 eine gebündelte Auswertung für übergewichtige Patienten beider Interventionsgruppen (mit und ohne Salzreduktion) im Vergleich zur Kontrollgruppe (mit und ohne Salzreduktion) präsentiert. Die übrigen fünf Studien zeigen alle eine im Trend übereinstimmende stärkere Gewichtsreduktion in der Interventionsgruppe mit einer Gewichtsabnahme von -6,9 kg bis -3,0 kg unter Diät. In drei dieser Studien fanden sich Angaben zur Signifikanz. In den Studien von Croft 1986, Jalkanen 1991 und DISH 1984-1985 war der Unterschied zugunsten der Diätgruppe signifikant. Anzumerken ist, dass bei DISH 1984-1985 Angaben bezüglich der Gewichtsreduktion für 77 Prozent in der Interventionsgruppe versus 87 Prozent in der Kontrollgruppe gemacht werden. In TAIM 1989-1994 konnte in den drei Interventionsgruppen im Vergleich zur jeweilig korrespondierenden Kontrollgruppe ebenfalls eine deutliche Gewichtsreduktion erreicht werden, Angaben zur Signifikanz liegen nicht vor. In den Publikationen zur TAIM-Studie 1989-1994 werden die Ergebnisse zur Gewichtsreduktion nicht zusammengefasst für die Gewichtsreduktionsgruppe und die Kontrollgruppe präsentiert, weshalb die Ergebnisse in Tabelle 18 jeweils für die einzelnen Gruppen gezeigt werden. Der Vergleich der Gruppe mit Gewichtsreduktion gegenüber der zusammengefassten Gruppe „usual care“ und salzreduzierte Diät zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,01$). Dabei zeigte der Interaktionstest zwischen Medikation und Diät kein signifikantes Ergebnis. In dieser Studie unterschied sich die Stärke der Gewichtsreduktion in den drei Interventionsgruppen in Abhängigkeit vom verwendeten Antihypertensivum.

Da jedoch in vielen Studien erhebliche Mängel in der biometrischen Qualität bestehen, bleiben die gefundenen Gewichtsveränderungen in ihrer Validität unklar. Die Tendenz der Ergebnisse zugunsten der Interventionsgruppen mit Diät wird jedoch durch die Meta-Analyse unterstützt (Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten, Diät versus keine Diät hinsichtlich der Änderung des Gewichts -4,14 kg [-4,98; -3,30]; vgl. Kapitel 5.3.2.1).

Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen

In allen drei Vergleichsstudien unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen fand sich in den jeweiligen Behandlungsarmen eine Gewichtsreduktion von 5,8 kg bis 1,2 kg. Nach geschätzten Angaben in der Studie von Jones 1999 war eine unstrukturierte Diätberatung der Studienschwester im Vergleich zur einer regelmäßigen individuellen Diätberatung in Hinblick auf eine Gewichtsreduktion bis zum Studienende effektiver. Angaben zur statistischen Signifikanz der gefundenen Unterschiede fanden sich nicht für das Studienende bei 30 Monaten.

In der Studie von Metz 2000 wurde im Vergleich der Intervention mit einem vorgefertigten Ernährungsplan zur Intervention mit einer Standarddiät eine statistisch signifikant größere Gewichtsreduktion in der Gruppe mit einem vorgefertigten Ernährungsplan erreicht.

Ramsay 1978 stellte fest, dass die Betreuung durch einen Diätberater im Vergleich zur Beratung durch einen Arzt zu einer signifikant stärkeren Gewichtsreduktion führte. Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich im Vergleich der Diätberatung versus die Mitgabe eines Informationsblattes.

Alle drei Studien weisen erhebliche Mängel in der biometrischen Qualität auf. Somit bleiben die gefundenen Gewichtsveränderungen in ihrer Validität unklar, und es kann keine Aussage getroffen werden, inwieweit eine der untersuchten diätetischen Maßnahmen den anderen positiv oder negativ überlegen ist.

Tabelle 18: Körpergewicht (kg) im Studienverlauf der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	> 12 Monate ^a	Gewichts- änderung (Beginn bis Ende) ^a
Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen					
Croft, 1986					
IG	87 (4)	80 (4)	- ^b	- ^b	-6,5 ^c vs.
KG	82 (3)	82 (3)	- ^b	- ^b	-0,2 ^e ; p < 0,001
Jalkanen, 1991					
IG	86 (14)	k. A.	82 (13)	- ^b	-4,0 ^d vs.
KG	80 (11)	k. A.	80 (11)	- ^b	0,0 ^d ; p < 0,05
DISH, 1984-1985					
IG	86 (17)	k. A.	k. A.	- ^b	-4,0 (5,0) vs.
KG	90 (18)	k. A.	k. A.	- ^b	-0,5 (3,6); p < 0,05 ^e
ODES, 1993-2001 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 18 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg) im Studienverlauf der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	> 12 Monate ^a	Gewichts- änderung (Beginn bis Ende) ^a
Ruvolo, 1994					
IG	98 (8)	84 (9)	- ^b	- ^b	-14 ^{c,g} vs.
KG	97 (8)	95 (8)	- ^b	- ^b	-2 ^{c,g} ; k. A.
TAIM, 1989-1994					
GP	90 ^c	k. A.	k. A.	k. A. ^h	-4,4 (0,7) ^j vs.
KP	86 ^c	k. A.	k. A.	k. A. ^h	-0,7 (0,4) ^j ; k. A.
GA	86 ^c	k. A.	k. A.	k. A. ^h	-3,0 (0,4) ^j vs.
KA	89 ^c	k. A.	k. A.	k. A. ^h	+0,5 (0,3) ^j ; k. A.
GC	87 ^c	k. A.	k. A.	k. A. ^h	-6,9 (0,5) ^j vs.
KC	89 ^c	k. A.	k. A.	k. A. ^h	-1,5 (0,4) ^j ; k. A.
TONE, 1995-2002					
IG-S ⁻	87 (10)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^k
KG-S ⁻	86 (10)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^k
IG-S ⁺	86 (10)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^k
KG-S ⁺	88 (11)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^k
Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen					
Jones, 1999					
IG-DB	97 (18)	k. A.	k. A.	k. A.	-1,2 ^{c,l} vs.
IG-SS	92 (18)	k. A.	k. A.	k. A.	-2,1 ^{c,l}
Metz, 2000					
IG-EP	k. A.	k. A.	k. A.	- ^b	-5,8 (6,8) vs.
IG-GD	k. A.	k. A.	k. A.	- ^b	-1,7 (6,5); p < 0,001
Ramsay, 1978					
IG-DB	k. A.	k. A.	k. A.	- ^b	-5,1 (0;-15) ^m
IG-AE	k. A.	k. A.	k. A.	- ^b	-2,2 (5;-9) ^m
IG-IB	k. A.	k. A.	k. A.	- ^b	-2,6 (8;-11) ^m
					IG-DB vs. IG-AE; p < 0,05 IG-DB vs. IG-IB; ns
<p>a: Jeweils Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.</p> <p>b: Beobachtungsdauer < 12 Monate.</p> <p>c: Keine Angaben zur Varianzmessung.</p> <p>d: Diese Zahlen wurden aus den Angaben in der Tabelle errechnet, lt. Text wurde eine mittlere Gewichtsreduktion von 5 kg angegeben.</p> <p>e: Angaben zu Körpergewicht finden sich jedoch nur bei 77 % der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 87 % der Patienten in der Kontrollgruppe.</p>					

Tabelle 18 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg) im Studienverlauf der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

- f: Angaben zum Körpergewicht finden sich nur für die vier Behandlungsarme mit einer Körpergewichtssenkung > 2 % in den Interventionsgruppen. Für die in diesem Bericht dargestellte Subgruppe hypertensiver Patienten war das Körpergewicht nicht angegeben.
- g: Gewichtsänderung berechnet aus den Angaben der Tabelle 1 der Publikation Ruvolo 1994.
- h: Es werden zwar die Änderungen des Körpergewichts nach 24 Monaten berichtet, da jedoch keine weiteren Endpunkte für diesen Zeitpunkt präsentiert werden und das Körpergewicht keinen primär relevanten Endpunkt für diesen Bericht darstellt, wurden die entsprechenden Daten nicht extrahiert.
- j: Standardfehler.
- k: Es findet sich eine Gesamtauswertung für übergewichtige Patienten beider Interventionsgruppen (mit und ohne Salzreduktion) im Vergleich zur Kontrollgruppe (mit und ohne Salzreduktion), welche als Gewichtsänderung von -3,9 kg vs. -0,9 kg ($p < 0,001$) angegeben wurde.
- l: Geschätzte Angaben aus der Abbildung 1 der Publikation Jones 1999.
- m: Spannweite.

[IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-DB]: Interventionsgruppe Diätberater. [IG-SS]: Interventionsgruppe Studienschwester. [IG-EP]: Interventionsgruppe vorgefertigter Ernährungsplan. [IG-GD]: Interventionsgruppe gewöhnliche Diät. [IG-AE]: Interventionsgruppe Arztempfehlung. [IG-IB]: Interventionsgruppe Informationsblatt. k. A. keine Angaben. [GP]: gewichtsreduzierende Diät + Placebo. [KP]: „usual care“ + Placebo (Kontrollgruppe). [GA]: gewichtsreduzierende Diät + Atenolol. [KA]: „usual care“ + Atenolol (Kontrollgruppe). [GC]: gewichtsreduzierende Diät + Chlortalidon. [KC]: „usual care“ + Chlortalidon (Kontrollgruppe).

5.3.2.1 Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf

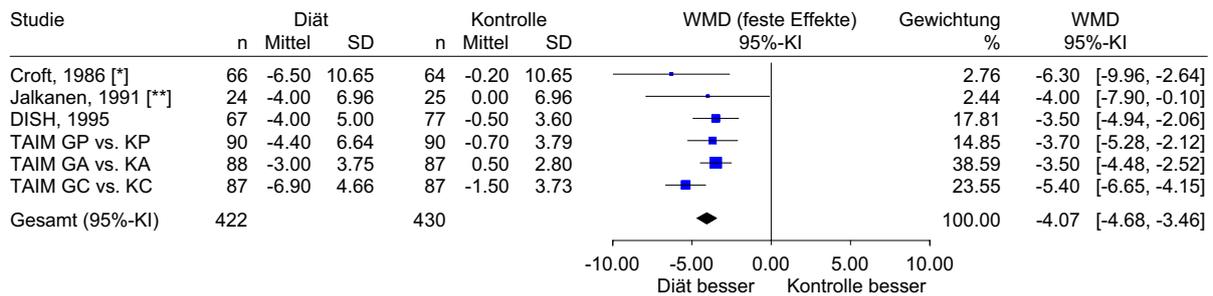
Für eine Meta-Analyse zur Änderung des Körpergewichts waren aufgrund des Designs, der Zielkriterien und der vorhandenen Angaben die Studien Croft 1986, Jalkanen 1991, DISH 1984-1985 sowie die einzelnen Vergleiche der TAIM-Studie 1989-1994 geeignet.

Die Studiendauer betrug bei Croft 1986 und TAIM 1989-1994 sechs Monate, bei Jalkanen 1991 zwölf Monate sowie bei DISH 1984-1985 56 Wochen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analyse sind die unterschiedliche Studiendauer sowie die geringe biometrische Qualität der Studien, mit Ausnahme von TAIM 1989-1994, zu beachten.

Für die Studien ODES 1993-2001 und TONE 1995-2002 fehlen Angaben zur Gewichtsveränderung. In der Studie von Ruvolo 1994 werden keine Angaben zum Varianzmaß und p-Wert für die Veränderung des Körpergewichts gemacht. Alle drei Studien konnten daher in den Meta-Analysen nicht berücksichtigt werden.

Die Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts zugunsten der Interventionsgruppe (Abbildung 11).

Vergleich Diät vs. keine Diät
 Endpunkt: Gewichtsänderung (kg)
 [*, **] SDs aus p-Wert=0.001, 0.05 berechnet

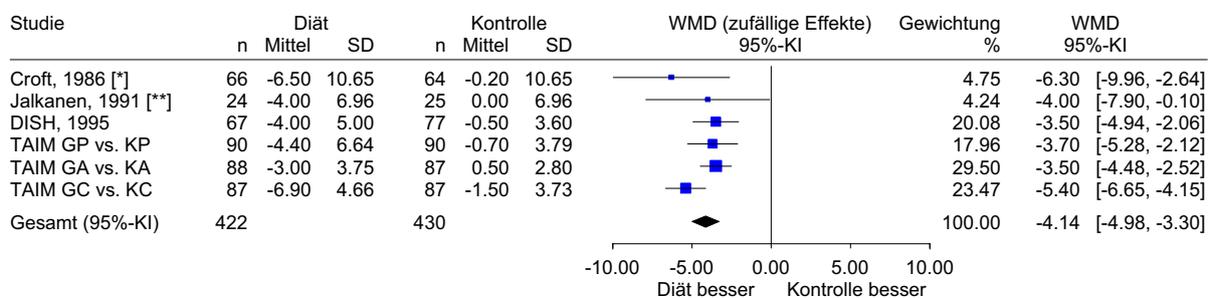


Heterogenität: Q=7.86, df=5 (p=0.164), I²=36.4%
 Gesamteffekt: Z Score=-13.1 (p=0.000)

Abbildung 11: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit festen Effekten
 SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.
 [GP]: gewichtsreduzierende Diät + Placebo. [KP]: „usual care“ + Placebo (Kontrollgruppe). [GA]: gewichtsreduzierende Diät + Atenolol. [KA]: „usual care“ + Atenolol (Kontrollgruppe). [GC]: gewichtsreduzierende Diät + Chlortalidon. [KC]: „usual care“ + Chlortalidon (Kontrollgruppe).

Aufgrund der Heterogenität der Studien (p = 0,164, I² = 36,4 %) wurde ergänzend eine Meta-Analyse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten gerechnet (Abbildung 12). Die Ergebnisse sind im Vergleich zum Modell mit festen Effekten ähnlich.

Vergleich Diät vs. keine Diät
 Endpunkt: Gewichtsänderung (kg)
 [*, **] SDs aus p-Wert=0.001, 0.05 berechnet



Heterogenität: Q=7.86, df=5 (p=0.164), I²=36.4%
 Gesamteffekt: Z Score=-9.66 (p=0.000), tau²=0.372

Abbildung 12: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen, Veränderung des Gewichts (kg); Modell mit zufälligen Effekten
 SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.
 [GP]: gewichtsreduzierende Diät + Placebo. [KP]: „usual care“ + Placebo (Kontrollgruppe). [GA]: gewichtsreduzierende Diät + Atenolol. [KA]: „usual care“ + Atenolol (Kontrollgruppe). [GC]: gewichtsreduzierende Diät + Chlortalidon. [KC]: „usual care“ + Chlortalidon (Kontrollgruppe).

5.3.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.3.3.1 Folgekomplikationen und Mortalität

Lediglich eine der eingeschlossenen Studien (TONE 1995-2002) war darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion versus fehlende Gewichtsreduktion im Hinblick auf Folgekomplikationen der arteriellen Hypertonie, wie kardiovaskuläre Komplikationen, zu bewerten.

Der primäre gemeinsame Endpunkt dieser Studie umfasste das Scheitern des Auslassversuchs, den Wiederbeginn der antihypertensiven Medikation aus anderen Gründen und schwere blutdruckbezogene kardiovaskuläre Komplikationen. In einer gemeinsamen Auswertung aller übergewichtigen Patienten mit und ohne Gewichtsreduktion lag die Hazard-Ratio 30 Monate nach dem angestrebten Absetzen der antihypertensiven Medikation bei 0,70 Prozent (95 % KI: 0,57-0,87). Der Interaktionstest hinsichtlich der Faktoren Salz- und Gewichtsreduktion war statistisch nicht signifikant ($p = 0,34$).

In einer weiteren Studie, DISH 1984-1985, wurden kardiovaskuläre Ereignisse ebenfalls als ein Endpunkt bezeichnet. Wie viele Patienten allerdings ein solches Ereignis hatten, blieb in der Publikation unbeantwortet.

Bezogen auf die Ergebnisse der TONE-Studie 1995-2002 zeigt sich diesbezüglich ein Nutzen im Vergleich zu keiner oder einer anderen gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahme.

Die Angaben zur Gesamtmortalität finden sich in Tabelle 19.

Tabelle 19: Mortalität in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Mortalität (Todesfälle während des Studienzeitraums)
Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen	
Croft, 1986	k. A.
Jalkanen, 1991	k. A. IG vs. 0 KG
DISH, 1984-1985	k. A.
ODES, 1993-2001	0 IG vs. 0 KG 0 IG-KA ⁺ vs. 0 KG-KA ⁺
Ruvolo, 1994	0 IG vs. 0 KG
TAIM, 1989-1994	k. A. ^a
TONE, 1995-2002	0 IG vs. 0 KG

Tabelle 19 (Fortsetzung): Mortalität in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Mortalität (Todesfälle während des Studienzeitraums)
Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen	
Jones, 1999	3 (jedoch keine Gruppenzuordnung)
Metz, 2000	k. A.
Ramsay, 1978	k. A.
<p>a: Angaben zur Mortalität finden sich nur in der Publikation von Davis 1993 zu den Langzeitergebnissen. Es wird berichtet, dass während der Gesamtstudiendauer der Phase II (mittlere Beobachtungsdauer fünf Jahre) in der Gruppe der Probanden mit gewichtsreduzierender Diät vier Personen und in der „usual care“-Gruppe fünf Personen verstarben. Eine zeitliche Zuordnung ist nicht möglich.</p> <p>[IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-KA⁺]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA⁺]: Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. k. A.: keine Angaben.</p>	

5.3.3.2 Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf

Detaillierte Angaben hierzu finden sich in Tabelle 20 und Tabelle 21.

Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen

In fünf der sieben eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zum Blutdruck, die eine Beurteilung der Blutdruckänderung im Studienverlauf erlauben. In zwei weiteren Studien wurde das Versagen eines Auslassversuchs, als Maß für die langfristige Blutdrucksenkung, soweit diese durch Erreichen eines bestimmten Blutdruckziels definiert war, beschrieben.

Croft 1986 konnte in seiner Studie sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck bei gleichzeitig signifikanter Körpergewichtssenkung in der Interventionsgruppe in der LOCF-Analyse eine signifikante Reduktion erreichen.

In der Publikation von Jalkanen 1991 wurde in der Kontrollgruppe, trotz signifikanter Körpergewichtssenkung in der Interventionsgruppe, eine deutlich stärkere Absenkung des systolischen Blutdrucks als in der Interventionsgruppe erzielt. Angaben zur statistischen Signifikanz fehlen. Der diastolische Blutdruck wurde in beiden Gruppen zu gleichen Maßen gesenkt, sodass ein statistischer Unterschied, auch wenn in dieser Studie Angaben zur Signifikanz fehlen, nicht angenommen wird. Interessant ist auch die Tatsache, dass diese außergewöhnliche Blutdrucksenkung in der Kontrollgruppe trotz fehlender Körpergewichtsreduktion und des Fehlens jeglicher Therapieempfehlung erreicht wurde.

Die Subgruppe hypertensiver Patienten aus der ODES-Studie 1993-2001 berichtet im Studienarm mit alleiniger Diättherapie versus die korrespondierende Kontrollgruppe über eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks. Der diastolische Blutdruck wurde in der Diätgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls deutlich gesenkt, war jedoch statistisch nicht signifikant. Für die Interventionsgruppe Diät mit begleitender körperlicher Aktivität versus die Kontrollgruppe mit alleiniger körperlicher Aktivität war sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck die Senkung für die Interventionsgruppe ausgeprägter; Angaben zur statistischen Signifikanz konnten jedoch aus der Publikation nicht entnommen werden. Wieweit diese Veränderungen des Blutdrucks mit einer Gewichtsreduktion in Verbindung stehen, kann aufgrund fehlender Subgruppenauswertungen hypertensiver Patienten bezüglich einer Veränderung des Körpergewichts nicht abgeleitet werden.

Die Studie Ruvolo 1994 berichtet sowohl für die Interventionsgruppe als auch für die Kontrollgruppe eine deutliche Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die Reduktion des Blutdrucks ist sowohl für den systolischen als auch diastolischen Blutdruck in der Interventions- geringfügig größer als in der Kontrollgruppe. Angaben zur statistischen Signifikanz fehlen. Die außergewöhnlich große Blutdrucksenkung in der Kontrollgruppe

wurde trotz einer im Vergleich zur Interventionsgruppe deutlich geringeren Körpergewichtsreduktion erreicht.

In den Publikationen zur TAIM-Studie 1989-1994 werden die Ergebnisse zum systolischen Blutdruck nicht zusammengefasst für die Gewichtsreduktionsgruppe und die Kontrollgruppe präsentiert, weshalb die Ergebnisse, soweit vorhanden, jeweils für die einzelnen Gruppen gezeigt werden (Tabelle 20). Im zusammengefassten Vergleich der Interventionsgruppe mit gewichtsreduzierender Diät und der Kontrollgruppe ohne Diät (über alle medikamentösen Behandlungen hinweg) zeigt sich bei TAIM 1989-1994 eine signifikante Abnahme des diastolischen Blutdrucks zugunsten der Interventionsgruppe.

Die antihypertensive Begleitmedikation während der Studienlaufzeit wird in Tabelle 15 dargestellt. Weder in der Studie ODES 1993-2001 noch in der Studie Ruvolo 1994 finden sich Angaben über eine möglicherweise erfolgte Änderung der antihypertensiven Begleittherapie. Eine unterschiedliche antihypertensive Begleitmedikation in den Interventions- und Kontrollgruppen kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jalkanen 1991 berichtet, dass während der Studie keine Änderung der antihypertensiven Therapie vorgenommen wurde, während bei Croft 1986 in der Interventionsgruppe zwei und in der Kontrollgruppe fünf Patienten eine Therapie mit Antihypertensiva begannen. Es fehlen jedoch Daten zu Art und Dosis der antihypertensiven Therapie. In der TAIM-Studie 1989-1994 erfolgte bei 105 Patienten eine Veränderung der antihypertensiven Therapie. Unklar ist, auf welche Subpopulationen der TAIM-Studie sich diese Angaben beziehen. Für einzelne Teilgruppen der Untersuchung kann daher eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die antihypertensive Begleittherapie nicht ausgeschlossen werden.

Sowohl die Studie von DISH 1984-1985 als auch die TONE-Studie 1995-2002 hatten das Versagen eines Auslassversuchs als relevanten Endpunkt gewählt (siehe auch Tabelle 21). In der Untersuchung von DISH 1984-1985 war bei knapp 60 Prozent der Patienten in der Interventionsgruppe der Auslassversuch im Vergleich zu 35 Prozent in der Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich erfolgreich. In der TONE-Studie 1995-2002 konnten 93,2 Prozent der Patienten in der Gewichtsreduktionsgruppe ihre vorbestehende antihypertensive Therapie absetzen, im Vergleich zu 86,8 Prozent der Kontrollgruppe mit „usual care“.

Bis auf zwei Studien (TAIM 1989-1994, TONE 1995-2002) weisen alle Studien erhebliche Mängel in der biometrischen Qualität auf. Somit bleiben die gefundenen positiven Auswirkungen der Gewichtsveränderungen auf den Blutdruck in den Interventionsgruppen in ihrer Validität mit Unsicherheit behaftet. Die tendenziell positiven Ergebnisse werden durch die Meta-Analysen für den systolischen und diastolischen Blutdruck unterstützt (Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Diät versus keine Diät hinsichtlich der Änderung des systolischen Blutdrucks -6,26 mm Hg [-9,82; -2,70]; Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit zufälligen Effekten, Diät versus keine Diät hinsichtlich der Änderung des diastolischen Blutdrucks -3,41 mm Hg [-5,55; -1,27], vgl. Kapitel 5.3.4).

Nur die TONE-Studie 1995-2002 berichtet das WHR für die Studienteilnehmer, jeweils getrennt für Männer und Frauen der in diesem Bericht dargestellten vier Studienarme (Interventionsgruppe mit und ohne Salzreduktion, Kontrollgruppe mit und ohne Salzreduktion). Das WHR beträgt bei den Männern jeweils 1,0, bei den Frauen 0,9. Auf Basis der vorliegenden Daten können keine Aussagen darüber gemacht werden, ob unterschiedliche Formen der Adipositas die Veränderung der Blutdruckwerte beeinflussen.

Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen

In allen eingeschlossenen Studien fanden sich ausreichende Angaben zur Änderung des Blutdrucks bis zum Studienende. Die Arbeit von Jones 1999 jedoch, eine Subgruppenpublikation der HOT-Studie, verglich für das jeweilige vordefinierte Blutdruckziel (von $DBD \leq 80$ mm Hg; $DBD \leq 85$ mm Hg oder $DBD \leq 90$ mm Hg) die notwendige Anzahl der Medikationsschritte zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Nach sechs Monaten waren in der Interventionsgruppe: 2,9 (SD: 1,3) Medikationsschritte und in der Kontrollgruppe 3,5 (SD: 1,3) Medikationsschritte bis zum Erreichen des prädefinierten diastolischen Zielblutdrucks notwendig (Tabelle 15). Dieser Unterschied blieb auch bis zum Studienende signifikant. Allerdings war nach Randomisierung der Anteil an Patienten mit einem diastolischen Blutdruckzielwert ≤ 90 mm Hg in der Interventionsgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Umgekehrt war der Anteil an Patienten mit einem diastolischen Blutdruckzielwert ≤ 80 deutlich höher in der Kontrollgruppe als in der Interventionsgruppe, weshalb eine valide Aussage bezüglich des blutdrucksenkenden Effekts nicht möglich ist.

In der Publikation von Metz 2000 wurde eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks zugunsten der Interventionsgruppe mit vorgefertigtem Ernährungsplan erreicht. Der diastolische Blutdruck unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Es fehlen Angaben zu einer möglicherweise erfolgten antihypertensiven Begleitmedikation.

In der Arbeit von Ramsay 1978 zeigte sich zwischen den drei Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied in der erreichten Blutdrucksenkung, allerdings wurde in der Interventionsgruppe Arztempfehlung in zehn Fällen eine Dosiserhöhung vorgenommen, während dies in der Interventionsgruppe Diätberater in drei und in der Interventionsgruppe Informationsblatt in zwei Fällen notwendig war.

Auch hier bleiben die gefundenen positiven Veränderungen des Blutdrucks aufgrund der erheblichen Mängel der biometrischen Qualität in ihrer Validität unklar. Es kann keine Aussage getroffen werden, inwieweit eine der untersuchten diätetischen Maßnahmen den anderen positiv oder negativ überlegen ist.

Tabelle 20: Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	≥ 12 Monate ^a	BD-Änderung (Beginn bis Ende) ^a
Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen					
Croft, 1986	161 (4) [IG] vs. 161 (4) [KG]	150 (4) [IG] vs. 157 (4) [KG]	- ^b	- ^b	-11,0 ^c [IG] vs. -4,0 ^c [KG], p < 0,01
DBD	98 (2) [IG] vs. 96 (2) [KG]	91 (2) [IG] vs. 95 (2) [KG]	- ^b	- ^b	-7,0 ^c [IG] vs. -1,0 ^c [KG]; p < 0,001
Jalkanen, 1991	152 (17) [IG] vs. 155 (14) [KG]	k. A.	144 (20) [IG] vs. 140 (16) [KG]	- ^b	-8,0 ^c [IG] vs. -15,0 ^c [KG]; k. A.
DBD	101 (8) [IG] vs. 102 (7) [KG]	k. A.	90 (10) [IG] vs. 91 (7) [KG]	- ^b	-11,0 ^c [IG] vs. -11,0 ^c [KG]; k. A.
DISH, 1984-1985	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d
ODES, 1993-2001	145 (5) ^e [IG] vs. 138 (3) ^e [KG]	k. A.	k. A.	- ^b	-8,4 (3,3) ^e [IG] vs. 2,9 (4,4) ^e [KG]; p < 0,05
SBD	143 (2) ^e [IG- KA ⁺] vs. 140 (2) ^e [KG- KA ⁺]	k. A.	k. A.		-8,3 (2,1) ^e [IG- KA ⁺] vs. -4,1 (1,8) ^e [KG- KA ⁺]; k. A.
DBD	97 (1) ^e [IG] vs. 96 (1) ^e [KG]	k. A.	k. A.	- ^b	-7,1 (1,8) ^e [IG] vs. -0,4 (3,6) ^e [KG]; ns
	97 (1) ^e [IG-KA ⁺] vs. 96 (1) ^e [KG- KA ⁺]	k. A.	k. A.		-7,1 (1,3) ^e [IG- KA ⁺] vs. -5,5 (1,7) ^e [KG- KA ⁺]; k. A.
Ruvolo, 1994	178 (8) [IG] 176 (8) [KG]	145 (6) [IG] 144 (6) [KG]	- ^b - ^b	- ^b - ^b	-33 ^{c,f} [IG] vs. -32 ^{c,f} [KG]; k. A.
DBD	107 (5) [IG] 106 (5) [KG]	84 (4) [IG] 85 (5) [KG]	- ^b - ^b	- ^b - ^b	-23 ^{c,f} [IG] vs. -21 ^{c,f} [KG]; k. A.

Tabelle 20 (Fortsetzung): Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	≥ 12 Monate ^a	BD-Änderung (Beginn bis Ende) ^a
TAIM, 1989-1994	143 [GP]	k. A. ^g	k. A.	k. A.	-11,5 ^c [GP] vs. -10,3 ^c [KP]; k. A.
	SBD 145 [KP]	k. A. ^g	k. A.	k. A.	
	143 [GA]	k. A. ^g	k. A.	k. A.	-18,1 ^c [GA] vs. -15,1 ^c [KA]; k. A.
	143 [KA]	k. A. ^g	k. A.	k. A.	
	141 [GC]	k. A. ^g	k. A.	k. A.	-21,7 ^c [GC] vs. -17,4 ^c [KC]; k. A.
	142 [KC]	k. A. ^g	k. A.	k. A.	
DBD	k.A. k.A.	k. A. ^g k. A. ^g	k. A. k. A.	k. A. k. A.	-12,8 (10,0) [IG] vs. -10,4 (7,8) [KG], p = 0,001 ^h
TONE, 1995-2002	_d	_d	_d	_d	_d
Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen					
Jones, 1999	165 (16) [IG-DB] vs. 167 (12) [IG-SS]	_j	_j	_j	_j
	DBD 105 (5) [IG-DB] vs. 105 (4) [IG-SS]	_j	_j	_j	_j
Metz, 2000	145 (10) [IG-EP] vs. 145 (11) [IG-GD]	k. A.	k. A.	- ^b	-11,9 (11,7) [IG-EP] vs. -10,5 (13,2) [IG-GD]; p < 0,03
	DBD 91 (5) [IG-EP] vs. 90 (6) [IG-GD]	k. A.	k. A.	- ^b	-7,0 (6,6) [IG-EP] vs. -6,5 (6,8) [IG-GD]; ns

Tabelle 20 (Fortsetzung): Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	≥ 12 Monate ^a	BD-Änderung (Beginn bis Ende) ^a
Ramsay, 1978 SBD	k. A.	k. A.	k. A.	- ^b	-11,9 ^c [IG-DB] vs. -11,2 ^c [IG-AE] vs. -5,7 ^c [IG-IB]; [IG-DB] vs. [IG-AE]; ns [IG-DB] vs. [IG-IB]; ns
DBD	k. A.	k. A.	k. A.	- ^c	-6,9 ^c [IG-DB] vs. -5,3 ^c [IG-AE] vs. -3,0 ^c [IG-IB]; IG-DB vs. IG-AE; ns IG-DB vs. IG-IB; ns

a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.
b: Beobachtungsdauer < 12 Monate.
c: Keine Angaben zur Varianzmessung.
d: Studienziel war nicht die Änderung der Blutdruckwerte, sondern die Anzahl der Patienten, die nach dem erfolgreichen Absetzen einer antihypertensiven Medikation auch am Studienende keiner neuerlichen antihypertensiven Behandlung bedurften.
e: Standardfehler.
f: Blutdruckänderung berechnet aus den Angaben der Tabelle 1 der Publikation Ruvolo 1994.
g: Berichtet werden nur die Änderungen, nicht die Absolutwerte.
h: In einer weiteren Publikation wird der p-Wert mit 0,002 angegeben.
j: Ziel war für das jeweilige vordefinierte Blutdruckziel (von DBD ≤ 80 mm Hg; DBD ≤ 85 mm Hg oder DBD ≤ 90 mm Hg) die notwendige Anzahl der Medikationsschritte zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen. Nach sechs Monaten waren in der IG: 2,9 (SD: 1,3) Medikationsschritte und in der KG: 3,5 (SD: 1,3) Medikationsschritte bis zum Erreichen des prädefinierten diastolischen Zielblutdrucks notwendig. Dieser Unterschied blieb auch bis zum Studienende signifikant. Allerdings war nach Randomisierung der Anteil an Patienten mit einem DBD-Zielwert ≤ 90 mm Hg in der Interventionsgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe, umgekehrt war der Anteil an Patienten mit einem DBD-Zielwert ≤ 80 deutlich höher in der Kontrollgruppe als in der Interventionsgruppe, weshalb eine valide Auswertung nicht möglich ist.

SBD: systolischer Blutdruck. DBD: diastolischer Blutdruck. k. A.: keine Angaben. [IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-DB]: Interventionsgruppe Diätberater. [IG-SS]: Interventionsgruppe Studienschwester. [IG-EP]: Interventionsgruppe vorgefertigter Ernährungsplan. [IG-GD]: Interventionsgruppe gewöhnliche Diät. [IG-AE]: Interventionsgruppe Arztempfehlung. [IG-IB]: Interventionsgruppe Informationsblatt. [IG-KA⁺]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA⁺]: Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [GP]: gewichtsreduzierende Diät + Placebo. [KP]: „usual care“ + Placebo (Kontrollgruppe). [GA]: gewichtsreduzierende Diät + Atenolol. [KA]: „usual care“ + Atenolol (Kontrollgruppe). [GC]: gewichtsreduzierende Diät + Chlortalidon. [KC]: „usual care“ + Chlortalidon (Kontrollgruppe).

Tabelle 21: Anzahl der Patienten mit erfolgreichem Aussetzen der antihypertensiven Medikation im Studienverlauf (TONE-Studie und DISH-Studie)

Relevante Behandlungsgruppen	AH am Studienbeginn	% jener Patienten mit erfolgreichem Absetzen der AH	Anzahl der Patienten ohne AH am Studienende
TONE, 1995-2002			
IG-S-	100 %	(93,2 %)	52 von 147 (35,4 %)
KG-S-	100 %	k. A. ^a	k. A. ^b
IG-S+	100 %	(93,2 %)	66 von 147 (44,9 %)
KG-S+	100 %	k. A. ^a	k. A. ^b
DISH, 1984-1985			
IG	100 %	96,9 %	52 von 87 (59,5 %)
KG	100 %	92,7 %	31 von 89 (35,3 %); p < 0,05
<p>a: 87 % in der gesamten Kontrollgruppe (Normal- und Übergewichtige) und 93 % in der Gruppe mit Salzreduktion (Normal- und Übergewichtige) konnten die AH absetzen.</p> <p>b: 83/341 (24,3 %) Patienten in der gesamten Kontrollgruppe (Normal- und Übergewichtige) und 127/340 (37,6 %) Patienten in der Gruppe mit Salzreduktion (Normal- und Übergewichtige) waren am Studienende frei von einer AH-Medikation.</p> <p>[IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-S⁻]: Interventionsgruppe ohne Salzreduktion. [IG-S⁺]: Interventionsgruppe mit Salzreduktion. [KG-S⁻]: Kontrollgruppe ohne Salzreduktion. [KG-S⁺]: Kontrollgruppe mit Salzreduktion; AH: Antihypertensive Medikation.</p>			

5.3.3.3 Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

Hinweise zur Erhebung von Lebensqualitätsdaten finden sich bei der Untersuchung von Metz 2000 und in den Publikationen zu TAIM 1989-1994.

In der Arbeit von Metz 2000 wurde die Lebensqualität durch eine Vielzahl von Fragen zu Gesundheit und Ernährung erhoben. In den Ergebnissen wurde die Auswertung nicht für alle im Methodenteil erwähnten Zielparameter präsentiert, sondern nur für jene, für die ein statistisch signifikantes Resultat zugunsten der Interventionsgruppe mit vorgefertigtem Ernährungsplan nachgewiesen werden konnte (psychische gesundheitliche Verfassung, generelles Gesundheitsempfinden, tägliche Aktivitäten, Arbeitsleistung, Ernährungsschwierigkeiten, Ernährungsbewusstsein, Ernährung, soziale Funktion und Auswirkung, Diätzufriedenheit). Da nur die signifikanten Ergebnisse berichtet werden, lassen sich die Ergebnisse der Studie hinsichtlich der Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit nicht interpretieren.

In der TAIM 1989-1994 Studie wurden die Angaben zur Lebensqualität mit folgenden Fragebogen erhoben: Angaben zum Wohlbefinden und Leiden wurden mittels „Life Satisfaction Scale“, Symptome und psychische Funktion mit der „Symptom Check List“ und erwartete Nebenwirkungen durch β -Blocker und Diuretika mit dem „Physical Complaint Inventory“ erhoben. Im Vergleich der Interventionsgruppe mit gewichtsreduzierender Diät und der Kontrollgruppe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Items „total

physical problems“, „sexual physical problems“ und „satisfaction with physical health“ zugunsten der Gewichtsreduktion.

In der Studie ODES 1993-2001 wurden die psychische Verfassung und die Lebensqualität der Studienteilnehmer mit folgenden Fragebogen erhoben: General Health Questionnaire (GHQ), der Angst-Subskala der Symptom Check-List-90 (SCL-90), einer acht Item sowie zwei ein Item umfassenden Skalen zur Erhebung der Lebensqualität (Sørensen 1999), dem Harter Adult Self-perception Profile (HASPP) und dem Self-Perception in Physical Exercise Questionnaire (SPEQ) (Sørensen 1997). Die Ergebnisse werden jedoch nur für die Gesamtgruppen Diät versus keine Diät und nicht getrennt für die in diesem Bericht interessierende Subgruppe der Hypertoniker dargestellt.

Anhand der Ergebnisse dieser drei Studien ist ein Nutzen der Gewichtsreduktion durch Diät für die Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit nicht belegt.

5.3.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme

Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen

In keiner Publikation zu den in dem vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien finden sich verwertbare relevante Angaben zu unerwünschten Ereignissen.

Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen

Angaben zu sonstigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme finden sich nur in der Arbeit von Metz 2000. Es wird ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen in der Interventionsgruppe beschrieben (10 % der Patienten in der Interventionsgruppe versus 1 % der Patienten in der Kontrollgruppe; $p < 0,05$). Hierbei handelt es sich in erster Linie um gastrointestinale Beschwerden wie Flatulenz (2 % der Patienten in der Interventionsgruppe vorgefertigter Ernährungsplan versus 0 % der Patienten in der Interventionsgruppe gewöhnliche Diät), Durchfall und allgemeinen, nicht weiter spezifizierten abdominalen Beschwerden (jeweils 3 % der Patienten in der Interventionsgruppe vorgefertigter Ernährungsplan versus 0 % der Patienten in der Interventionsgruppe gewöhnliche Diät).

5.3.4 Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse

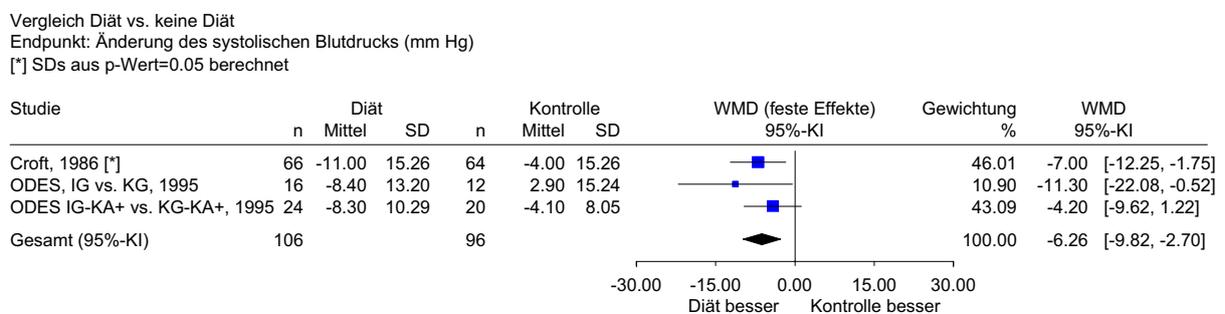
Für eine Meta-Analyse zur Änderung des systolischen Blutdrucks waren aufgrund des Designs, der Zielkriterien und der vorhandenen Angaben lediglich die Studien Croft 1986 und ODES 1993-2001 geeignet.

Das Design der Studien Croft 1986, ODES 1993-2001 und TAIM 1989-1994 und ihre Zielkriterien waren hinreichend vergleichbar, um eine Meta-Analyse der Daten zur Änderung des diastolischen Blutdrucks durchzuführen.

Die Studiendauer betrug bei Croft 1986 und TAIM 1989-1994 sechs, bei ODES 1993-2001 zwölf Monate. Die Standardabweichung für die Veränderung des diastolischen und systolischen Blutdrucks wurde für Croft 1986 aus dem p-Wert berechnet. Da die möglichen Effekte einer Gewichtsreduktion auf den Blutdruck in erster Linie innerhalb der ersten sechs Monate auftreten, ist eine gemeinsame Betrachtung der Studien möglich. Dennoch sind bei der Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analyse die unterschiedliche Studiendauer und die geringe biometrische Qualität der Studien Croft 1986 und ODES 1993-2001 zu berücksichtigen.

Studienziel von DISH 1984-1985 und TONE 1995-2002 war nicht die Änderung der Blutdruckwerte, sondern die Anzahl der Patienten, die nach dem erfolgreichen Absetzen einer antihypertensiven Medikation auch am Studienende keiner neuerlichen antihypertensiven Medikation bedurften. In den Studien von Jalkanen 1991 und Ruvolo 1994 fehlen Angaben zum Varianzmaß und p-Wert für die Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Alle vier Studien konnten daher in den Meta-Analysen nicht berücksichtigt werden.

Die Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Reduktion des systolischen Blutdrucks zugunsten der Interventionsgruppe (Abbildung 13).



Heterogenität: $Q=1.47$, $df=2$ ($p=0.479$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-3.45 ($p=0.001$)

Abbildung 13: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen, Veränderung des systolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit festen Effekten
 SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.
 [IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-KA⁺]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA⁺]: Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität.

Auch für den diastolischen Blutdruck zeigt die Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Reduktion des diastolischen Blutdrucks zugunsten der Interventionsgruppe (Abbildung 14).

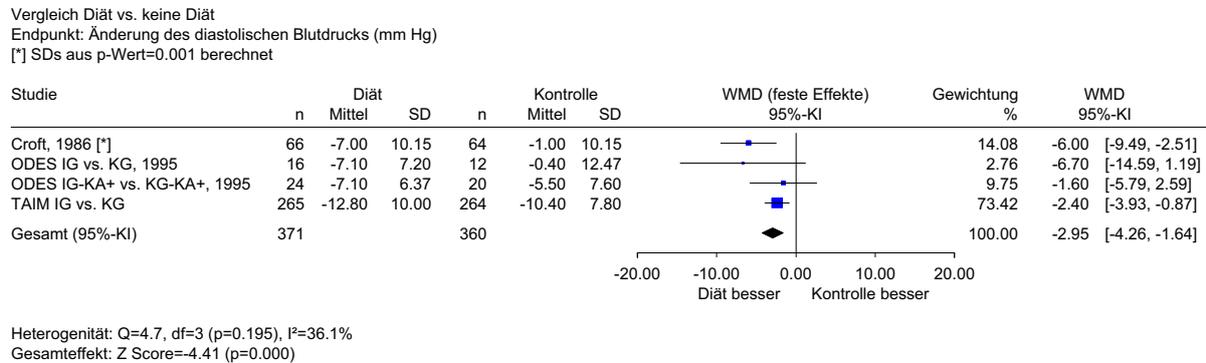


Abbildung 14: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen, Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit festen Effekten

SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall. [IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-KA⁺]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA⁺]: Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität.

Aufgrund der Heterogenität der Studien ($p = 0,20$; $I^2 = 36,1\%$) wurde ergänzend eine Meta-Analyse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten gerechnet (Abbildung 15). Die Ergebnisse zeigen ein ähnliches Ergebnis für den diastolischen Blutdruck.

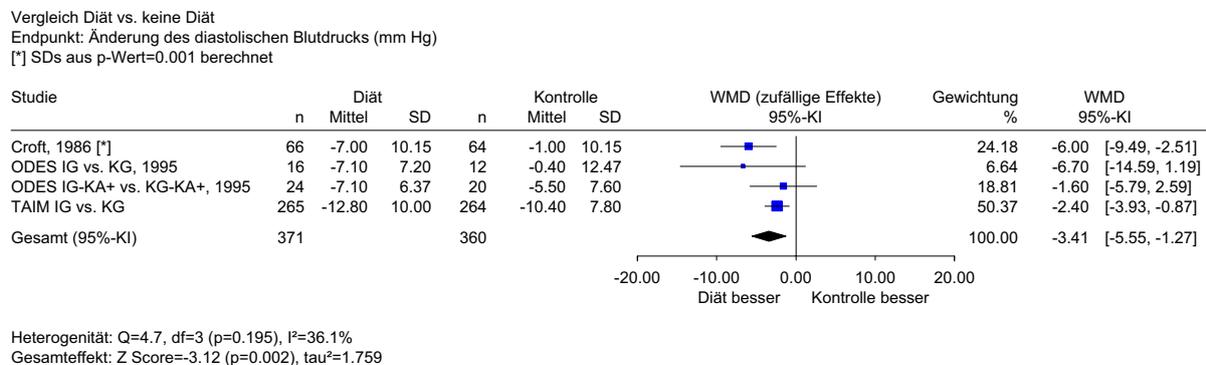


Abbildung 15: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen, Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mm Hg); Modell mit zufälligen Effekten

SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall. [IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-KA⁺]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA⁺]: Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität.

5.3.5 Zusammenfassung

Mittels ausführlicher Recherche in bibliographischen Datenbanken, Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichten sowie der Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten wurden insgesamt zehn relevante Studien und zwei Studien mit potenzieller Relevanz identifiziert. Zu den zehn relevanten Studien lagen 41 Publikationen vor. In sieben Studien (38 Publikationen) wurde eine gewichtsreduzierende Diät mit dem Fehlen einer solchen Diät (Croft 1986, Jalkanen 1991, DISH 1984-1985, ODES 1993-2001, Ruvolo 1994, TAIM 1989-1994, TONE 1995-2002) und in drei Studien (drei Publikationen) wurden verschiedene diätetische Interventionen (Jones 1999, Metz 2000, Ramsay 1978) verglichen.

Relevante Informationen zur Entwicklung des Körpergewichts im Studienverlauf fanden sich in fünf der sieben eingeschlossenen Untersuchungen, die eine gewichtsreduzierende diätetische Intervention im Vergleich zum Fehlen einer solchen Intervention untersuchten. Alle fünf Studien zeigten, in unterschiedlicher Ausprägung, jeweils eine stärkere Abnahme des Körpergewichts in der Interventionsgruppe. Für drei Studien war der gefundene Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe statistisch signifikant. Aus den Publikationen zu ODES 1993-2001 konnten keine für den Bericht relevanten Informationen zum Körpergewicht gewonnen werden, da die Ergebnisse für die Subgruppe der hypertensiven Probanden nicht gesondert berichtet werden.

Für die Vergleiche zweier gewichtsreduzierender Diätinterventionen fand Jones 1999 eine stärkere Reduktion des Körpergewichts durch eine unstrukturierte Beratung als durch eine regelmäßige individuelle Diätberatung. Eine statistisch signifikant größere Reduktion des Körpergewichts wurde in der Untersuchung von Metz 2000 mit einem vorgefertigten Ernährungsplan – im Vergleich zu einer Standarddiät entsprechend den Empfehlungen der American Dietetic and American Diabetes Associations – erreicht. Schließlich erwies sich in der Publikation von Ramsay 1978, dass eine Ernährungsberatung, durchgeführt von Diätberatern, in Hinblick auf die Senkung des Körpergewichts effektiver ist als eine Beratung durch den Arzt.

Da jedoch in vielen Studien erhebliche Mängel in der biometrischen Qualität bestehen, bleiben die gefundenen Gewichtsänderungen in ihrer Validität unklar. Es besteht jedoch eine deutliche Tendenz zugunsten der Interventionsgruppen mit Diät, welche durch die Ergebnisse der Meta-Analysen unterstützt wird.

Keine der Studien war darauf angelegt, den Effekt von diätetischen gewichtsreduzierenden Interventionen hinsichtlich der Verhinderung von Folgekomplikationen, wie Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität u. a., zu untersuchen. Lediglich eine der eingeschlossenen Studien (TONE 1995-2002) war darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion versus fehlende Gewichtsreduktion in Hinblick auf den gemeinsamen primären Endpunkt, das Scheitern des Auslassversuchs, den Wiederbeginn der antihypertensiven Medikation aus anderen Gründen und schwere

blutdruckbezogene kardiovaskuläre Komplikationen zu erfassen. Bezogen auf die Ergebnisse der TONE-Studie 1995-2002 zeigen sich hinsichtlich dieser Endpunkte Hinweise auf einen Nutzen im Vergleich zu keiner oder einer anderen gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahme.

Aus den vorliegenden Untersuchungen zu gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen zeigten sich für den systolischen Blutdruck zwei zugunsten der Diätintervention signifikante Resultate (Croft 1996, ODES 1993-2001) und in den Studien mit fehlender Angabe einer statistischen Signifikanz in vier Vergleichen (TAIM 1989-1994, ODES 1993-2001) eine tendenziell deutlichere Reduktion des systolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe. Im Unterschied zu den vorher genannten Gruppen war in einem Vergleich die Blutdrucksenkung in der Kontrollgruppe deutlich ausgeprägter (Jalkanen 1991). Bezüglich des diastolischen Blutdrucks fand sich lediglich in zwei der Studien ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Interventionsgruppe (Croft 1996, TAIM 1989-1994) und in einer Vergleichsgruppe ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen eine tendenziell größere Reduktion des diastolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe (ODES 1993-2001). In den zwei Studien ohne Angabe einer statistischen Signifikanz (ODES 1993-2001, Jalkanen 1991) wurde lediglich in der ODES-Studie 1993-2001 eine verbesserte Reduktion des diastolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe erreicht. Hingegen war der Rückgang des diastolischen Blutdrucks in der zweiten Studie in beiden Behandlungsarmen identisch (Jalkanen 1991). Die Reduktion des diastolischen und systolischen Blutdrucks in der Interventions- und Kontrollgruppe der Studie von Ruvolo 1994 war nahezu identisch. Von den beiden Studien (DISH 1984-1985, TONE 1995-2002), die den Auslassversuch als relevanten Endpunkt gewählt hatten, konnte nur eine Studie (DISH 1984-1985) mit signifikantem Ergebnis zugunsten der Interventionsgruppe bewertet werden.

Aus den derzeit vorliegenden Untersuchungen, deren Ergebnisse durch die Meta-Analysen bestätigt werden, lässt sich ein günstiger Effekt von Diäten mit der Intention einer Gewichtsreduktion im Sinne einer Blutdrucksenkung ableiten. Das eingangs aufgeworfene Konzept, Maßnahmen der Gewichtsreduktion als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie für Hypertonie anzusehen, kann als adäquate Annahme gesehen werden.

Von den drei Studien mit einem Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen sind lediglich für zwei Studien valide Aussagen möglich. In der Publikation von Metz 2000 wurde eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks zugunsten der Interventionsgruppe mit vorgefertigtem Ernährungsplan – im Vergleich zur Gruppe mit einer Standardtherapie entsprechend der American Dietetic and American Diabetes Associations – erreicht. Der diastolische Blutdruck unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

In der Arbeit von Ramsay 1978 zeigte sich zwischen den drei Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied in der erreichten Blutdrucksenkung. Allerdings wurde in der

Interventionsgruppe Arztempfehlung in zehn Fällen eine Dosiserhöhung vorgenommen, während dies in der Interventionsgruppe Diätberater und in der Interventionsgruppe Informationsblatt nur in drei und zwei Fällen notwendig war.

Ebenso unklar bleibt die Bedeutung der von Metz 2000 gefundenen Verbesserung einiger Teilaspekte der Lebensqualität in der Gruppe der Patienten, die einen vorgefertigten Ernährungsplan erhielt, gegenüber jener Gruppe mit einer Standarddiät nach den Vorgaben der amerikanischen diätetischen und diabetologischen Gesellschaft.

Die derzeit vorliegenden Ergebnisse zur Beeinflussung der Lebensqualität durch diätetische gewichtsreduzierende Maßnahmen reichen somit nicht für eine valide Beurteilung aus. Es liegen jedoch Hinweise für einen Nutzen der durch Diät erzielten Gewichtsreduktion für die Lebensqualität vor.

Aussagen zu unerwünschten Nebenwirkungen sind aufgrund der größtenteils fehlenden Angaben nicht zu treffen.

Für den Einsatz nichtmedikamentöser diätetischer Maßnahmen zur Gewichtsreduktion in der antihypertensiven Therapie übergewichtiger Patienten mit essentiellen Bluthochdruck ist derzeit nicht sicher belegt, dass ein Nutzen vorhanden ist. Aus der gegenwärtig vorliegenden relevanten Literatur ergeben sich zwar deutliche Hinweise auf eine Effektivität der Diäten mit Intention einer Gewichtsreduktion in Hinblick auf eine Blutdrucksenkung, aufgrund der unzureichenden Studienqualität der meisten vorliegenden Untersuchungen bleibt diese Aussage jedoch mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

5.4 Invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion

Bei der systematischen Recherche wurden keine Studien identifiziert, die den im Berichtsplan definierten Einschlusskriterien entsprechen. Aussagen zu einer Nutzenbewertung einer Gewichtsreduktion durch invasive Maßnahmen bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle können daher nicht gemacht werden.

5.5 Zusammenfassung

Die Zusammenfassungen der Ergebnisse werden getrennt für die zwei unterschiedlichen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion, für die relevante Studien identifiziert werden konnten, in den Abschnitten 5.2.5 und 5.3.5 präsentiert.

6 DISKUSSION

Ziel dieses Berichts ist die Nutzenbewertung gewichtsreduzierender therapeutischer Maßnahmen als Behandlungsstrategie bei Patienten mit Bluthochdruck. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde am 10.05.2006 im Internet veröffentlicht. Zu diesem Vorbericht konnten bis zum 24.05.2006 Stellungnahmen abgegeben werden. Diese wurden am 27.06.2006 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Insbesondere die im Folgenden diskutierten Aspekte waren Gegenstand der Stellungnahmen zum Vorbericht.

Epidemiologische Studien

Verschiedene epidemiologische Studien beschreiben die Assoziation von Körpergewicht und kardiovaskulärem Risiko. In den Stellungnahmen und der Erörterung wurde angemerkt, dass solche epidemiologische Studien, insbesondere die INTERHEART- und die Framingham-Studie, bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.

In die INTERHEART-Studie, einer Fall-Kontroll-Studie, wurden in 52 Ländern 15.152 Fälle und 14.820 Kontrollen eingeschlossen [10,14]. Sie untersucht die Zusammenhänge zwischen Herzinfarktereignissen und verschiedenen Risikomarkern. Ein Einfluss auf das Herzinfarkttrisiko wurde für das Rauchen, eine Vorgeschichte von Bluthochdruck oder Diabetes, das Fettverteilungsmuster (WHR), das Ernährungsmuster, die physische Aktivität, den Alkoholkonsum, die Blutfette und psychosoziale Faktoren nachgewiesen.

Als Hauptrisikofaktor wurde das Rauchen mit einem Odds Ratio von 2,9 identifiziert. Frauen und Männer aus dem obersten WHR-Terzil (Frauen mit einem WHR > 0,90 kg/m², Männer mit einem WHR > 0,95 kg/m²) im Vergleich mit dem untersten WHR-Terzil (Frauen mit einem WHR < 0,83 kg/m² bzw. Männer mit einem WHR < 0,9 kg/m²) haben ein 1,6-fach erhöhtes Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden. Für den BMI wurde kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen.

Auch in der Framingham-Studie wurde der Zusammenhang von Übergewicht und kardiovaskulärem Risiko bzw. dem Risiko eines Herzinfarkts untersucht. Kenchaiah 2002 [8] beschreibt einen Zusammenhang von Adipositas und Herzinfarkt für eine 5.881 Patienten umfassende Population der Framingham-Studie. Das Risiko eines Herzinfarkts ist bei Patienten mit Adipositas gegenüber normalgewichtigen Studienteilnehmern nach Kontrolle anderer Risikofaktoren um etwa das Doppelte erhöht (Frauen mit einem Hazard Ratio von 2,12 [1,51-2,97]; Männer mit einem Hazard Ratio von 1,90 [1,30-2,79]). In der Veröffentlichung von Wilson 2002 werden Assoziationen zwischen Übergewicht und kardiovaskulärem Risiko beschrieben [9]. Das Risiko der Entwicklung einer Hypertonie ist bei Studienteilnehmern mit Übergewicht (BMI 25,0-29,9 kg/m²) gegenüber Normalgewichtigen erhöht (Männer: Relatives Risiko (RR) 1,46 [1,24-1,75]; Frauen RR 1,75

[1,54-2,00]). Auch das Risiko des Auftretens einer koronaren Herzkrankheit ist bei übergewichtigen (BMI 25,0-29,9 kg/m²) und adipösen (BMI \geq 30 kg/m²) Patienten erhöht (Übergewicht: Männer: RR 1,21 [1,05-1,40]; Frauen RR 1,20 [1,03-1,17]; Adipositas: Männer: RR 1,46 [1,20-1,77]; Frauen RR 1,64 [1,37-1,98]).

Die hier dargestellten Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen auf eine deutliche Assoziation zwischen Körpergewicht, Hypertonie und kardiovaskulärem Risiko hin. Eine zur Blutdrucksenkung führende Gewichtsreduktion könnte vor diesem Hintergrund zu einer Reduktion von Komplikationen führen. Im Analogieschluss gilt dies auch für eine Blutdrucksenkung z. B. mit gewichtsreduzierenden Pharmaka.

Verschiedene Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass epidemiologische und randomisierte klinische Studien (RCTs) zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen können [80-83]. Für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern RCTs die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Dies gilt auch für die Bewertung des Nutzens gewichtsreduzierender therapeutischer Maßnahmen als Behandlungsstrategie bei Patienten mit Bluthochdruck. Epidemiologische Studien eignen sich hier zur Entwicklung von Assoziationen, Fragestellungen und Hypothesen, jedoch nicht als Basis für einen Nutznachweis. Für den Bericht wurden daher ausschließlich RCTs berücksichtigt.

Bisher fehlen randomisierte Studien mit ausreichend langer Laufzeit, die darauf angelegt sind, patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität und Morbidität zu untersuchen. Es liegen daher bisher keine Daten vor, die den Nutzen einer nichtmedikamentösen bzw. medikamentösen Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck bezüglich patientenrelevanter Endpunkte belegen.

Einfluss des Ausgangsgewichts und des Ausgangsblutdrucks

In den Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung wurde darauf hingewiesen, dass verschiedene Formen der Adipositas offenbar mit unterschiedlichen Risiken verbunden sind und unterschiedliche Ausgangswerte des Körpergewichts und des Blutdrucks die in den Studien erzielten Ergebnisse beeinflussen können. So besitzen Patienten mit einem erhöhten WHR bzw. einem erhöhten Bauchumfang ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [84,85]. Die Adipositas-Leitlinie des Instituts für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie und des Diabetes-Forschungsinstituts an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nennt einen WHR ab 0,85 bei Frauen und ab 1,0 bei Männern als Grenzwerte für eine abdominelle Adipositas [86].

Vier der eingeschlossenen Studien machen Aussagen zum WHR (Fanghänel 2003, Faria 2005, Derosa 2005 und TONE 1995-2002). Die dort berichteten WHR-Werte zu Studienbeginn liegen für Interventions- und Kontrollgruppe jeweils zwischen 0,9 und 1,0. Auf Basis der vorliegenden Daten können keine Aussagen darüber gemacht werden, ob

unterschiedliche Formen der Adipositas patientenrelevante Zielkriterien oder die Veränderung der Blutdruckwerte beeinflussen.

Es ist anzunehmen, dass die Höhe des Ausgangsgewichts der Studienteilnehmer bzw. die Höhe des Ausgangsblutdrucks Einfluss auf die erzielte Gewichtsreduktion bzw. Blutdruckreduktion besitzen können. Für die eingeschlossenen Studien wurde kein systematischer Zusammenhang zwischen Ausgangsblutdruck bzw. Ausgangsgewicht und erzielten Ergebnissen nachgewiesen.

Auswirkung einer Gewichtsreduktion auf Gesundheitsrisiken

In verschiedenen Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass eine Gewichtsreduktion bei Patienten mit Adipositas vielfältige positive Effekte bewirken kann, etwa hinsichtlich der Vermeidung eines Diabetes mellitus, der Verhinderung von Fettstoffwechselstörungen oder der Verringerung des Depressionsrisikos. Ebenso wurde darauf hingewiesen, dass auch die Verzögerung einer Gewichtszunahme zur Prävention von Folgekrankheiten in der Versorgungspraxis Bedeutung besitzt.

Gegenstand dieses Berichts ist gemäß dem Auftrag des G-BA jedoch allein die Bewertung des Nutzens gewichtsreduzierender therapeutischer Maßnahmen als Behandlungsstrategie bei Patienten mit Bluthochdruck. Die Bewertung des Nutzens verschiedener weiterer nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hypertonie, z. B. Salzreduktion oder körperliche Betätigung, erfolgt in den Projekten des A05/21-B bis A05/21-G. Eine vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie erfolgt im Auftrag A05/09. Die Bewertung des Nutzens verschiedener medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 erfolgt unter anderem in den Aufträgen A05/01 bis A05/04 sowie A05/06 bis A05/08.

Nichtberücksichtigung des Vergleichs zwischen Diät und medikamentöser antihypertensiver Therapie

In den Bericht wurden keine Studien mit einem Vergleich diätetischer Maßnahmen der Gewichtsreduktion mit antihypertensiver Medikation eingeschlossen (vgl. Kapitel 4.1.2). In den Stellungnahmen und der Erörterung wurde darauf hingewiesen, dass es Studien gibt, die diesen Vergleich zulassen. Ebenso wurde betont, dass bei Patienten mit Grad-I-Hypertonie der Umfang einer antihypertensiven Therapie durch den Einsatz nichtmedikamentöser Maßnahmen reduziert werden kann.

Es erfolgte kein Vergleich Diät versus medikamentöse Monotherapie, da dieser Vergleich ohne die Möglichkeit einer Eskalation der antihypertensiven Therapie nicht praxisrelevant ist. Gleichzeitig ist der Vergleich einer diätetischen Gewichtsreduktion mit einer

antihypertensiven Medikation, bei der die Gabe eines zweiten oder auch dritten Antihypertensivums zulässig ist, nicht sinnvoll, da hier die antihypertensive Medikation der Diät immer überlegen sein wird.

Ausschluss zweier Studien zum Wirkstoff Sibutramin

In den Vergleich Sibutramin mit Placebo wurden zwei (Faria 2005, Fanghänel 2003), in den Vergleich Sibutramin versus Orlistat eine Studie (Derosa 2005) eingeschlossen. Zwei weitere randomisierte und kontrollierte Studien (McMahon 2002 und McMahon 2000) untersuchen den Vergleich Sibutramin mit Placebo. In der Stellungnahme der Firma Abbott wurde darauf hingewiesen, dass die dort untersuchte Dosierung von 20 mg/Tag in Deutschland nicht zugelassen ist. Da diese Studien somit nicht den Einschlusskriterien des Berichts entsprechen, wurden beide Studien bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Sowohl McMahon 2002 als auch McMahon 2000 beschreiben eine statistisch signifikant stärkere Absenkung des Körpergewichts unter der aktiven Therapie mit 20 mg Sibutramin (McMahon 2002: -4,5 kg versus -0,4 kg; McMahon 2000 -4,4 kg versus -0,5 kg; p jeweils < 0,5).

Die Studie von McMahon 2002 zeigt sowohl in der Sibutramin-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe einen Anstieg des systolischen Blutdrucks. Unter Sibutramin steigt auch der diastolische Blutdruck, während er unter Placebo praktisch unverändert bleibt. Die Unterschiede im Blutdruckanstieg sind jeweils in der Sibutramin-Gruppe statistisch signifikant stärker ausgeprägt. Auch in seiner zweiten Studie findet McMahon 2000 einen Anstieg des systolischen Blutdrucks in beiden Behandlungsgruppen, dieser ist in der Sibutramin-Gruppe wiederum tendenziell stärker. Auch der diastolische Blutdruck zeigt unter Sibutramin einen Anstieg, während er unter Placebo geringfügig abnimmt. Der Unterschied ist statistisch signifikant (Tabelle 22). Diese für Sibutramin ungünstigen Blutdruckeffekte ergeben sich trotz Gewichtsreduktion durch die Sibutramintherapie.

Tabelle 22: Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf in den Studien McMahon 2002 und 2000

Studie	Beginn ^a	BD-Änderung ^a
McMahon, 2002		
SBD	129 (11) [S] vs. 129 (11) [P]	3,8 ^b [S] vs. 1,1 ^b [P]; p = 0,0497
DBD	82 (6) [S] vs. 83 (6) [P]	3,0 ^b [S] vs. -0,1 ^b [P]; p = 0,004
McMahon, 2000		
SBD	134 (10) [S] vs. 134 (11) [P]	2,7 ^b [S] vs. 1,5 ^b [P]; ns ^j
DBD	84 (5) [S] vs. 84 (6) [P]	2,0 ^b [S] vs. -1,3 ^b [P]; p < 0,05
a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar. b: Keine Angaben zur Variabilität.		

In den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien Fanghänel 2003, Faria 2005 sowie Derosa 2005 fehlt der Nachweis eines Nutzens einer gewichtsreduzierenden Therapie mit Sibutramin bei hypertensiven, übergewichtigen Patienten. Diese drei Studien beinhalten Hinweise auf ungünstige Effekte dieser Substanz. Auch wenn die Ergebnisse der beiden Studien von McMahon nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, weichen sie dennoch nicht von der in der Nutzenbewertung getroffenen Aussage ab.

Nichtberücksichtigung des Wirkstoffs Rimonabant

In einigen Stellungnahmen wurde festgestellt, dass der Cannabinoid-Rezeptorantagonist Rimonabant zur Behandlung der Adipositas nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen wurde. Eine Berücksichtigung des Wirkstoffs erfolgte nicht, da er in Deutschland noch nicht zugelassen ist.

Diskussion der SOS-Studie und der Studie O'Brien 2006 (invasive Verfahren)

In den Stellungnahmen wurde auf die Swedish Obese Subject Study (SOS-Studie) [87,88] und eine aktuelle Studie von O'Brien 2006 [89] verwiesen. Beide Studien untersuchen die Auswirkungen invasiver Verfahren zur Gewichtsreduktion, entsprechen aber den Einschlusskriterien des Berichts nicht.

Die Swedish Obese Subject Study (SOS-Studie) vergleicht in einer prospektiven Fallkontrollstudie die invasive Therapie der Adipositas (Magenbypass, Magenband, Gastroplastik) mit einer nicht näher beschriebenen konventionellen Therapie. Primäres Zielkriterium war Mortalität, sekundäre Zielkriterien waren das Körpergewicht, Risikofaktoren, die Energieaufnahme und der Anteil der Personen, die körperlich aktiv sind.

Für 641 von 851 operierten Patienten sowie 627 von 852 Studienteilnehmern in der Kontrollgruppe liegen Daten für einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren vor. Nach zehn Jahren kommt es in der Interventionsgruppe zu einer Gewichtsreduktion von durchschnittlich 16,1 Prozent des Ausgangsgewichts, in der Kontrollgruppe hingegen zu einer Gewichtssteigerung um 1,6 Prozent. Die Veränderung des systolischen Blutdrucks beträgt in der Interventionsgruppe plus 0,5 Prozent vom Ausgangsblutdruck, in der Kontrollgruppe steigt er um 4,4 Prozent. Sowohl für die Interventions- als auch in der Kontrollgruppe wurde eine Reduktion des diastolischen Blutdrucks berichtet (-2,6 % des Ausgangswertes in der Interventions-, -2,0 % in der Kontrollgruppe). Der für Geschlecht, Alter und BMI adjustierte Gruppenunterschied zwischen Intervention und Kontrolle ist nur für den diastolischen Blutdruck signifikant (-2,6 Prozent; [-3,5, -1,0]; $p < 0,001$). Die Häufigkeit des Neuauftretens einer Hypertonie im Studienverlauf bei Patienten, die zu Studienbeginn keine Hypertonie aufwiesen, unterscheidet sich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nicht (Odds Ratio, adjustiert für Geschlecht, Alter und BMI 0,75; $p = 0,13$).

In einer randomisierten Studie untersuchen O'Brien und Kollegen 2006 die Auswirkungen einer invasiven Therapie im Vergleich mit einer niedrigkalorischen Diät kombiniert mit einer medikamentösen Therapie mit 120 mg Orlistat und Lebensstilinterventionen bei Patienten mit Adipositas. Zielkriterien waren Gewichtsänderung, Parameter des metabolischen Syndroms und Lebensqualität. Nach zwei Jahren erreicht die operative Interventionsgruppe eine Gewichtsreduktion um -20,5 kg, dies entspricht einer Reduktion des Ausgangsgewichts um -22 Prozent. In der nichtoperativen Gruppe liegt die Gewichtsreduktion bei denjenigen Studienteilnehmern, die die Studie beendet haben, bei -5,3 kg bzw. -6 Prozent des Ausgangsgewicht ($p < 0,001$). In der operativen Interventionsgruppe reduziert sich der systolische Blutdruck um -10,8 mm Hg (SD 10,8) und der diastolische Blutdruck um -10,9 mm Hg (SD 12,5). Die Werte liegen in der nichtoperativen Gruppe bei -7,2 mm Hg (SD 9,7) für den systolischen und -1,6 mm Hg (SD 11,2) für den diastolischen Blutdruck. Trotz der erheblichen Unterschiede zwischen der operativen und nichtoperativen Interventionsgruppe in der erreichten Gewichtsreduktion ist der Unterschied in der Veränderung des Blutdrucks zwischen der operativen und nichtoperativen Gruppe nur für den diastolischen Wert statistisch signifikant.

Auffallend ist für beide dargestellten Studien, dass trotz der großen Unterschiede in der erreichten Gewichtsreduktion zwischen der operativen und nichtoperativen Gruppe nach zwei bzw. zehn Jahren der Unterschied in der Reduktion des Blutdrucks vergleichsweise gering ausfällt und nur für den diastolischen Blutdruck statistisch signifikant ist. Bemerkenswert ist ebenfalls, dass die erhebliche Reduktion des Körpergewichts in der SOS-Studie keinen nachweisbaren Einfluss auf das Auftreten einer neuen Hypertonie besitzt.

7 FAZIT

Es fehlen Studien, die den Nutzen einer nichtmedikamentösen und medikamentösen Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck auf patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität belegen. Diäten mit der Intention einer Gewichtsreduktion reduzieren das Gewicht und den Blutdruck systolisch um ca. drei bis zehn mm Hg und diastolisch um ca. ein bis sechs mm Hg über eine Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr. Orlistat reduziert bei Patienten mit Hypertonie das Körpergewicht und den Blutdruck systolisch um ca. null bis vier mm Hg und diastolisch um ca. ein bis drei mm Hg. Sibutramin senkt trotz Gewichtsreduktion den Blutdruck nicht und kann ihn in höherer, in Deutschland nicht zugelassener Dosierung erhöhen.

8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

8.1 Studien zu medikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Orlistat versus Placebo

Bakris 2002

Bakris G, Calhoun D, Egan B, Hellmann C, Dolker M, Kingma I, Orlistat and resistant hypertension investigators. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(11): 2257-2267.

Cocco 2005

Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes (diet and exercise). *Heart Drug* 2005; 5(2): 68-74.

Guy-Grand 2004

Guy-Grand B, Drouin P, Eschwege E, Gin H, Joubert JM, Valensi P. Effects of orlistat on obesity-related diseases – a six-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(5): 375-383.

Xendos 2001-2006

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (Xendos) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-161

Torgerson JS, Arlinger K, Kappi M, Sjöström L. Principles for enhanced recruitment of subjects in a large clinical trial. the Xendos (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) study experience. *Control Clin Trials*.2001; 22(5): 515-25.

Hoffmann-La Roche AG. Auswertung Subgruppe der Hypertoniker Xendos-Studie Xenical® (Orlistat): Studienunterlagen für das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Basel: Hoffmann-La Roche AG; 2006.

Sibutramin versus Placebo

Fanghänel 2003

Fanghänel G, Cortinas L, Sanchez-Reyes L, Gomez-Santos R, Campos-Franco E, Berber A. Safety and efficacy of sibutramine in overweight Hispanic patients with hypertension. *Adv Ther* 2003; 20(2): 101-113.

Faria 2002/2005

Faria AN, Ribeiro Filho FF, Lerario DD, Kohlmann N, Ferreira SR, Zanella MT. Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78(2): 176-180.

Faria AN, Ribeiro Filho FF, Kohlmann NE, Gouvea Ferreira SR., Zanella MT. Effects of sibutramine on abdominal fat mass, insulin resistance and blood pressure in obese hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(3): 246-253.

Orlistat versus Sibutramin

DeRosa, 2005

Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, Piccinni MN, Fogari E, Bertone G, Ciccarelli L et al. Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 47-55.

8.2 Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion

Gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen

Croft 1986

Croft PR, Brigg D, Smith S, Harrison CB, Branthwaite A, Collins MF. How useful is weight reduction in the management of hypertension? *J R Coll Gen Pract.* 1986; 36(291): 445-448.

DISH 1984-1985

Blaufox MD, Langford HG, Oberman A, Hawkins CM, Wassertheil-Smoller SW, Cutter GR. Effect of dietary change on the return of hypertension after withdrawal of prolonged antihypertensive therapy (DISH). *Dietary Intervention Study of Hypertension. J Hypertens.* 1984; 2(Suppl 3): S179-S181.

Langford HG, Blaurock MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S et al. Return of hypertension after withdrawal of prolonged antihypertensive therapy, effect of weight loss, sodium reduction, and baseline factors. *Trans Assoc Am Physicians* 1984; 97: 190-196.

Langford HG, Blaurock MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S et al. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985; 253(5): 657-664.

Jalkanen 1991

Jalkanen L. The effect of a weight reduction program on cardiovascular risk factors among overweight hypertensives in primary health care. *Scand J Soc Med* 1991; 19(1): 66-71.

ODES 1993-2001

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

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

Anderssen SA, Hjermann I, Urdal P, Torjesen PA, Holme I. Improved carbohydrate metabolism after physical training and dietary intervention in individuals with the 'atherothrombogenic syndrome'. Oslo Diet and Exercise Study (ODES). A randomized trial. *J Intern Med* 1996; 240(4): 203-209.

Holme I, Urdal P, Anderssen S, Hjermann I. Exercise-induced increase in lipoprotein (a). *Atherosclerosis* 1996; 122(1): 97-104.

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

Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme I, Drevon CA. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2): 240-245.

Torjesen PA, Birkeland KI, Anderssen SA, Hjermann I, Holme I, Urdal P. Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study: a randomized trial. *Diabetes Care* 1997; 20(1): 26-31.

Sørensen M, Anderssen S, Hjerman I, Holme I, Ursin H. Exercise and diet interventions improve perceptions of self in middle-aged adults. *Scand J Med Sci Sports* 1997; 7(5): 312-320.

Sørensen M, Anderssen S, Hjermeran I, Holme I, Ursin H. The effect of exercise and diet on mental health and quality of life in middle-aged individuals with elevated risk factors for cardiovascular disease. *J Sports Sci* 1999; 17(5): 369-377.

Ruvolo 1994

Ruvolo G, Greco E, Speziale G, Di Natale M, Marino B. Effetti sulla massa ventricolare sinistra del trattamento con amlodipina e dietoterapia in pazienti obesi affetti da ipertensione arteriosa. *Minerva Cardioangiol* 1994; 42(6): 289-292.

TAIM 1989-1994

Blaufox MD, Lee HB, Davis B, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford H. Renin predicts diastolic blood pressure response to nonpharmacologic and pharmacologic therapy. *JAMA* 1992; 267(9): 1221-1225.

Davis BR, Blaufox MD, Hawkins CM, Langford HG, Oberman A, Swencionis C, Wassertheil-Smoller S et al. Trial of antihypertensive interventions and management. Design, methods, and selected baseline results. *Control Clin Trials* 1989; 10(1): 11-30.

Davis BR, Oberman A, Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Hawkins CM, Cutler JA, Zimbaldi N et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension* 1992; 19(4): 393-399.

Davis BR, Blaufox MD, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Zimbaldi N, Cutler JA, Kirchner K et al. Reduction in long-term antihypertensive medication requirements. Effects of weight reduction by dietary intervention in overweight persons with mild hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153(15): 1773-1782.

Davis BR, Oberman A, Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Zimbaldi N, Kirchner K, Wylie-Rosett J et al. Lack of effectiveness of a low-sodium/high-potassium diet in reducing antihypertensive medication requirements in overweight persons with mild hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7(10 Pt 1): 926-932.

Langford HG, Davis BR, Blaufox D, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Hawkins M, Zimbaldi N. Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure. The TAIM Research Group. *Hypertension* 1991; 17(2): 210-217.

Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford HG, Blaufox MD, Davis BR, Blaszkowski T, Zimbaldi N et al. Pharmacologic and nutritional treatment of mild hypertension: changes in cardiovascular risk status. *Ann Intern Med* 1990; 112(2): 89-95.

Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman A, Davis BR, Swencionis C, Knerr MO, Hawkins CM et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med* 1991; 114(8): 613-620.

Wassertheil-Smoller S, Davis BR, Oberman A. The TAIM Study: Sex-Race differences in effects of diet and drugs on cardiovascular risk. *Cardiovascular Risk Factors* 1991; 1(7): 427-435.

Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blaufox MD, Davis B, Langford H. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Final results with regard to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. *Am J Hypertens* 1992; 5(1): 37-44.

Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman AS, Langford HG, Davis BR, Wylie-Rosett J. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. *Arch Intern Med* 1992; 152(1): 131-136.

Wylie-Rosett J, Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Davis BR, Langford HG, Oberman A, Jennings S et al. Trial of antihypertensive intervention and management: greater efficacy with weight reduction than with a sodium-potassium intervention. *J Am Diet Assoc* 1993; 93(4): 408-415.

TONE 1995-2002

Appel LJ, Espeland M, Whelton PK, Dolecek T, Kumanyika S, Applegate WB, Ettinger WH, Jr. et al. Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE). Design and rationale of a blood pressure control trial. *Ann Epidemiol* 1995; 5(2): 119-129.

Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001; 161(5): 685-693.

Bahnon JL, Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Wofford JL, Rosen R, Wilson AC et al. Baseline characteristics of randomized participants in the trial of nonpharmacologic intervention in the elderly (TONE). *Dis Manag Clin Outcomes* 1997; 1(2): 61-68.

Chao D, Espeland MA, Farmer D, Register TC, Lenchik L, Applegate WB, Ettinger WH, Jr. Effect of voluntary weight loss on bone mineral density in older overweight women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(7): 753-759.

Espeland MA, Kumanyika S, Kostis JB, Algire J, Applegate WB, Ettinger W, Whelton PK et al. Antihypertensive medication use among recruits for the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(10): 1183-1189.

Fessler B. Reduktion von Natrium und Gewicht statt Antihypertensivum. *Dtsch Apoth Ztg* 1998; 138(26): 36-39.

Kostis JB, Espeland MA, Appel L, Johnson KC, Pierce J, Wofford JL. Does withdrawal of antihypertensive medication increase the risk of cardiovascular events? *Am J Cardiol* 1998; 82(12): 1501-1508.

Kostis JB, Wilson AC, Shindler DM, Cosgrove NM, Lacy CR. Persistence of normotension after discontinuation of lifestyle intervention in the trial of TONE. Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly. Am J Hypertens 2002; 15(8): 732-734.

Kumanyika SK, Espeland MA, Bahnson JL, Bottom JB, Charleston JB, Folmar S, Wilson AC et al. Ethnic comparison of weight loss in the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly. Obes Res 2002; 10(2): 96-106.

Whelton PK, Bahnson J, Appel LJ, Charleston J, Cosgrove N, Espeland MA, Folmar S et al. Recruitment in the Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE). J Am Geriatr Soc 1997; 45(2): 185-193.

Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr., Kostis JB, Kumanyika S et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: A randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). J Am Med Assoc 1998; 279(11): 839-846.

Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen

Jones 1999

Jones DW, Miller ME, Wofford MR, Anderson DC, Jr., Cameron ME, Willoughby DL, Adair CT et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. Am J Hypertens 1999; 12(12 Pt 1): 1175-1180.

Metz 2000

Metz JA, Stern JS, Kris-Etherton P, Reusser ME, Morris CD, Hatton DC, Oparil S et al. A randomized trial of improved weight loss with a prepared meal plan in overweight and obese patients: impact on cardiovascular risk reduction. Arch Intern Med 2000; 160(14): 2150-2158.

Ramsay 1978

Ramsay LE, Ramsay MH, Hettiarachchi J, Davies DL, Winchester J. Weight reduction in a blood pressure clinic. Br Med J 1978; 2: 244-245.

9 LITERATUR

1. Statistisches Bundesamt Deutschland. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2003 [online]. 2003 [cited 2005 Aug 3];
Available from: <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php>.
2. Thamm M. Blutdruck in Deutschland – Zustandsbeschreibung und Trends. Gesundheitswesen 1999; 61(Spec No 2): S90-S93.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen 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., Jones DW 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 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6): 1011-1053.
6. Frost CD, Law MR, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II--Analysis of observational data within populations. BMJ 1991; 302(6780): 815-818.
7. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I--Analysis of observational data among populations. BMJ 1991; 302(6780): 811-815.
8. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347(5): 305-313.
9. 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.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364(9438): 937-952.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie [online]. 2004 [cited 2005 Aug 3];
Available from: http://www.akdae.de/35/74_Hypertonie_2004_2Auflage.pdf.

12. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V.(Deutsche Hochdruckliga). Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie [online]. 2003 [cited 2005 Aug 3]; Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/046-001.htm>.
13. North of England Hypertension Guideline Development Group. Essential hypertension: managing adult patients in primary care. Centre for Health Services Research Report No 111 [online]. 2004 [cited 2005 Aug 3]; Available from: <http://www.nice.org.uk/pdf/CG018fullguideline.pdf>.
14. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336(16): 1117-1124.
15. Torgerson JS, Arlinger K, Käppi M, Sjöström L. Principles for enhanced recruitment of subjects in a large clinical trial. The XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) study experience. *Control Clin Trials* 2001; 22(5): 515-525.
16. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-161.
17. Hoffmann-La Roche AG. Auswertung Subgruppe der Hypertoniker Xendos-Studie Xenical® (Orlistat): Studienunterlagen für das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Basel: F.Hoffmann-La Roche AG; 2006.
18. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, Johnson F et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160(14): 2185-2191.
19. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002; 16(1): 5-11.
20. Cohen MD, D'Amico FJ, Merenstein JH. Weight reduction in obese hypertensive patients. *Fam Med* 1991; 23(1): 25-28.
21. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *Am J Hypertens* 2001; 14(6 Part 1): 530-538.
22. Sørensen M, Anderssen S, Hjermer I, Holme I, Ursin H. Exercise and diet interventions improve perceptions of self in middle-aged adults. *Scand J Med Sci Sports* 1997; 7(5): 312-320.

23. Sørensen M, Anderssen S, Hjerman I, Holme I, Ursin H. The effect of exercise and diet on mental health and quality of life in middle-aged individuals with elevated risk factors for cardiovascular disease. *J Sports Sci* 1999; 17(5): 369-377.
24. Ruvolo G, Greco E, Speziale G, Di Natale M, Marino B. Effetti sulla massa ventricolare sinistra del trattamento con amlopidina e dietoterapia in pazienti obesi affetti da ipertensione arteriosa. *Minerva Cardioangiol* 1994; 42(6): 289-292.
25. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medical products used in weight control [online]. 2006 [cited 2006 Aug 23]; Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/028196en.pdf>.
26. Altman DG, Schulz KF, Moher D. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
27. IQWiG. VFA und IQWiG vereinbaren mehr Transparenz: Mustervertrag zum vertraulichen Umgang mit Herstellerdaten ausgehandelt [online]. 2005 Aug 26 [cited 2006 Aug 28]; Available from: <http://www.iqwig.de/vfa-und-iqwig-vereinbaren-mehr-transparenz.330.html>.
28. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
29. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin* 2000; 95(2): 109-116.
30. Jacob S, Douketis JD, Sharma AM. The management of hypertension in the overweight and obese patient: Is weight reduction sufficient? *Drugs* 2004; 64(11): 1263-1265.
31. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes (diet and exercise). *Heart Drug* 2005; 5(2): 68-74.
32. Faria AN, Ribeiro Filho FF, Lerario DD, Kohlmann N, Gouvea Ferreira SR, Zanella MT. Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78(2): 176-180.
33. Faria AN, Ribeiro Filho FF, Kohlmann NE, Gouvea Ferreira SR, Zanella MT. Effects of sibutramine on abdominal fat mass, insulin resistance and blood pressure in obese hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(3): 246-253.
34. Croft PR, Brigg D, Smith S, Harrison CB, Branthwaite A, Collins MF. How useful is weight reduction in the management of hypertension? *J R Coll Gen Pract* 1986; 36(291): 445-448.

35. Anderssen S, Holme I, Urdal P, Hjermann I. Diet and exercise intervention have favourable effects on blood pressure in mild hypertensives: the Oslo Diet and Exercise Study (ODES). *Blood Press* 1995; 4(6): 343-349.
36. Anderssen SA, Haaland A, Hjermann I, Urdal P, Gjelsdal K, Holme I. Oslo Diet and Exercise Study: a one year randomized intervention trial: effect on haemostatic variables and other coronary risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5: 189-200.
37. Anderssen SA, Hjermann I, Urdal P, Torjesen PA, Holme I. Improved carbohydrate metabolism after physical training and dietary intervention in individuals with the 'atherothrombogenic syndrome'. Oslo Diet and Exercise Study (ODES). A randomized trial. *J Intern Med* 1996; 240(4): 203-209.
38. Holme I, Urdal P, Anderssen S, Hjermann I. Exercise-induced increase in lipoprotein (a). *Atherosclerosis* 1996; 122(1): 97-104.
39. Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme I, Drevon CA. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2): 240-245.
40. Torjesen PA, Birkeland KI, Anderssen SA, Hjermann I, Holme I, Urdal P. Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study: a randomized trial. *Diabetes Care* 1997; 20(1): 26-31.
41. Bakris G, Calhoun D, Egan B, Hellmann C, Dolker M, Kingma I. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(11): 2257-2267.
42. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwege E, Gin H, Joubert JM, Valensi P. Effects of orlistat on obesity-related diseases – a six-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(5): 375-383.
43. Fanghänel G, Cortinas L, Sanchez-Reyes L, Gomez-Santos R, Campos-Franco E, Berber A. Safety and efficacy of sibutramine in overweight Hispanic patients with hypertension. *Adv Ther* 2003; 20(2): 101-113.
44. Hauner H, Meier M, Wendland G, Kurscheid T, Lauterbach K. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the SAT Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(4): 201-207.
45. Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, Piccinni MN, Fogari E, Bertone G, Ciccarelli L et al. Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 47-55.
46. Curzio JL, Kennedy SS, Elliott HL, Farish E, Barnes JF, Howie CA, Seymour J et al. Hypercholesterolaemia in treated hypertensives: a controlled trial of intensive dietary advice. *J Hypertens* 1989; 7(Suppl 6): S254-S255.

47. Blafox MD, Langford HG, Oberman A, Hawkins CM, Wassertheil-Smoller SW, Cutter GR. Effect of dietary change on the return of hypertension after withdrawal of prolonged antihypertensive therapy (DISH). *J Hypertens* 1984; 2(Suppl 3): S179-S181.
48. Langford HG, Blafox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S et al. Return of hypertension after withdrawal of prolonged antihypertensive therapy, effect of weight loss, sodium reduction, and baseline factors. *Trans Assoc Am Physicians* 1984; 97: 190-196.
49. Langford HG, Blafox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S et al. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985; 253(5): 657-664.
50. Haynes RB, Harper AC, Costley SR, Johnston M, Logan AG, Flanagan PT, Sackett DL. Failure of weight reduction to reduce mildly elevated blood pressure: a randomized trial. *J Hypertens* 1984; 2(5): 535-539.
51. Jalkanen L. The effect of a weight reduction program on cardiovascular risk factors among overweight hypertensives in primary health care. *Scand J Soc Med* 1991; 19(1): 66-71.
52. Hjermann I, Holme I, Urdal P. The Oslo Diet and Exercise Study (ODES): design and objectives. *Control Clin Trials* 1993; 14(3): 229-243.
53. Blafox MD, Lee HB, Davis B, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford H. Renin predicts diastolic blood pressure response to nonpharmacologic and pharmacologic therapy. *JAMA* 1992; 267(9): 1221-1225.
54. Davis BR, Blafox MD, Hawkins CM, Langford HG, Oberman A, Swencionis C, Wassertheil-Smoller S et al. Trial of antihypertensive interventions and management. Design, methods, and selected baseline results. *Control Clin Trials* 1989; 10(1): 11-30.
55. Davis BR, Oberman A, Blafox MD, Wassertheil-Smoller S, Hawkins CM, Cutler JA, Zimbaldi N et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension* 1992; 19(4): 393-399.
56. Davis BR, Blafox MD, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Zimbaldi N, Cutler JA, Kirchner K et al. Reduction in long-term antihypertensive medication requirements. Effects of weight reduction by dietary intervention in overweight persons with mild hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153(15): 1773-1782.
57. Davis BR, Oberman A, Blafox MD, Wassertheil-Smoller S, Zimbaldi N, Kirchner K, Wylie-Rosett J et al. Lack of effectiveness of a low-sodium/high-potassium diet in reducing antihypertensive medication requirements in overweight persons with mild hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7(10 Part 1): 926-932.

58. Langford HG, Davis BR, Blaufox D, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Hawkins M, Zimbaldi N. Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure. *Hypertension* 1991; 17(2): 210-217.
59. Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford HG, Blaufox MD, Davis BR, Blaszkowski T, Zimbaldi N et al. Pharmacologic and nutritional treatment of mild hypertension: changes in cardiovascular risk status. *Ann Intern Med* 1990; 112(2): 89-95.
60. Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman A, Davis BR, Swencionis C, Knerr MO, Hawkins CM et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med* 1991; 114(8): 613-620.
61. Wassertheil-Smoller S, Davis BR, Oberman A. The TAIM Study: Sex-Race differences in effects of diet and drugs on cardiovascular risk. *Cardiovascular Risk Factors* 1991; 1(7): 427-435.
62. Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blaufox MD, Davis B, Langford H. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Final results with regard to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. *Am J Hypertens* 1992; 5(1): 37-44.
63. Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman AS, Langford HG, Davis BR, Wylie-Rosett J. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. *Arch Intern Med* 1992; 152(1): 131-136.
64. Wylie-Rosett J, Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Davis BR, Langford HG, Oberman A, Jennings S et al. Trial of antihypertensive intervention and management: greater efficacy with weight reduction than with a sodium-potassium intervention. *J Am Diet Assoc* 1993; 93(4): 408-415.
65. Appel LJ, Espeland M, Whelton PK, Dolecek T, Kumanyika S, Applegate WB, Ettinger WHJ et al. Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE). Design and rationale of a blood pressure control trial. *Ann Epidemiol* 1995; 5(2): 119-129.
66. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001; 161(5): 685-693.
67. Bahnson JL, Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Wofford JL, Rosen R, Wilson AC et al. Baseline characteristics of randomized participants in the trial of nonpharmacologic intervention in the elderly (TONE). *Dis Manag Clin Outcomes* 1997; 1(2): 61-68.

68. Chao D, Espeland MA, Farmer D, Register TC, Lenchik L, Applegate WB, Ettinger WHJ. Effect of voluntary weight loss on bone mineral density in older overweight women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(7): 753-759.
69. Espeland MA, Kumanyika S, Kostis JB, Algire J, Applegate WB, Ettinger W, Whelton PK et al. Antihypertensive medication use among recruits for the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(10): 1183-1189.
70. Fessler B. Reduktion von Natrium und Gewicht statt Antihypertensivum. *Dtsch Apoth Ztg* 1998; 138(26): 36-39.
71. Kostis JB, Espeland MA, Appel L, Johnson KC, Pierce J, Wofford JL. Does withdrawal of antihypertensive medication increase the risk of cardiovascular events? *Am J Cardiol* 1998; 82(12): 1501-1508.
72. Kostis JB, Wilson AC, Shindler DM, Cosgrove NM, Lacy CR. Persistence of normotension after discontinuation of lifestyle intervention in the trial of TONE. *Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly*. *Am J Hypertens* 2002; 15(8): 732-734.
73. Kumanyika SK, Espeland MA, Bahnson JL, Bottom JB, Charleston JB, Folmar S, Wilson AC et al. Ethnic comparison of weight loss in the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly. *Obes Res* 2002; 10(2): 96-106.
74. Whelton PK, Bahnson J, Appel LJ, Charleston J, Cosgrove N, Espeland MA, Folmar S et al. Recruitment in the Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE). *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(2): 185-193.
75. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WHJ, Kostis JB, Kumanyika S et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279(11): 839-846.
76. Jones DW, Miller ME, Wofford MR, Anderson DC, Jr., Cameron ME, Willoughby DL, Adair CT et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Am J Hypertens* 1999; 12(12 Pt 1): 1175-1180.
77. Metz JA, Stern JS, Kris-Etherton P, Reusser ME, Morris CD, Hatton DC, Oparil S et al. A randomized trial of improved weight loss with a prepared meal plan in overweight and obese patients: impact on cardiovascular risk reduction. *Arch Intern Med* 2000; 160(14): 2150-2158.
78. Ramsay LE, Ramsay MH, Hettiarachchi J, Davies DL, Winchester J. Weight reduction in a blood pressure clinic. *Br Med J* 1978; 2: 244-245.
79. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with

- hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755-1762.
80. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342(25): 1878-1886.
 81. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342(25): 1887-1892.
 82. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, Contopoulos-Ioannidis DG et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA* 2001; 286(7): 821-830.
 83. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005; 294(2): 218-228.
 84. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001; 88(11): 1264-1269.
 85. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5(2): 83-109.
 86. Wirth A, Gohlke H. Rolle des Körpergewichts für die Prävention der koronaren Herzkrankheit. *Z Kardiol* 2005; 94(Suppl 3): III/22-III/29.
 87. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999; 7(5): 477-484.
 88. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2683-2693.
 89. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Skinner S, Proietto J, McNeil J, Strauss B et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(9): 625-633.

Anhang A: Suchstrategien**Suchstrategie CENTRAL, EMBASE und MEDLINE**

Suchdatum: 22.08.2005

Datenbanken:

- EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (3rd Quarter 2005)
- Ovid EMBASE (1988 to 2005 Week 34)
- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (August 19, 2005)
- Ovid MEDLINE (1966 to August Week 2 2005)

#	Search History	Results
1	exp hypertension/ or exp blood pressure/	522984
2	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,ot.	340037
3	((systolic or diastolic or arterial) adj pressur\$).ti,ab,ot.	90487
4	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,ot.	258128
5	or/1-4	720178
6	(weigh\$ or overweight or bodyweight or obes\$ or adipos\$ or antiobes\$ or antiadipos\$ or bariatric\$).ti,ab,ot,hw,kf.	1097532
7	(diet\$ or nutriti\$ or food\$ or feed\$ or fare or eat\$ or nourishment\$ or aliment\$).ti,ab,ot,hw,kf.	1124621
8	exp nutrition/ or exp nutrition therapy/	736927
9	or/7-8	1429338
10	exp gastric balloon/	7861
11	bariatrics.sh.	91
12	or/10-11	7948
13	((gastric or garren-edwards or ballobes) adj (balloon\$1 or bubble\$1)).ti,ab,ot.	278
14	(gastric adj6 band\$).ti,ab,ot.	1948
15	or/13-14	2221
16	12 or 15	10032
17	exp anti-obesity agents/	6551
18	(appetite depressants or anorexigenic agent).sh.	4186
19	(amphetamines or amphetamine derivative).sh.	6126
20	exp fat substitute\$1/	0
21	Mannan\$1.sh.	3645
22	exp Guar Gum/	673
23	exp Carboxymethylcellulose/	2858
24	exp Alginates/	6685

25	exp Chitosan/	4625
26	or/17-25	31216
27	orlistat\$1.ti,ab,ot,tn,sh.	1157
28	(orlistat or 96829-58-2).rn.	1863
29	(tetrahydrolipstatin or thlp).ti,ab,ot,tn.	179
30	xenical.ti,ab,ot,tn.	467
31	or/27-30	2172
32	sibutramin\$.ti,ab,ot,tn,sh.	1667
33	(sibutramine or 106650-56-0).rn.	1528
34	(BTS-54524 or BTS-54-524 or BTS54-524).ti,ab,ot,tn.	23
35	(reductil or medaria or meridia).ti,ab,ot,tn.	388
36	or/32-35	1824
37	norpseudoephedrin\$1.ti,ab,ot,tn,sh.	259
38	(norpseudoephedrine or 36393-56-3).rn.	234
39	(cathin\$1 or exponcit or fugoa or fasupond).ti,ab,ot,tn.	74
40	or/37-39	315
41	(diethylpropion\$ or am??epramon\$1).ti,ab,ot,tn,sh.	760
42	(diethylpropion or 90-84-6).rn.	637
43	(anorex or dietil or dietilretard or dobesin or norex or lipomin or maruate or neobes or nobesine or phepranon or propion or prefamone or regenon or regibon or tenuate or tepanil or tylinal).ti,ab,ot,tn.	175
44	or/41-43	820
45	fenfluramin\$1.ti,ab,ot,tn,sh.	6519
46	(fenfluramine or 458-24-2).rn.	5343
47	(ahr 965 or ahr965 or dimafen or fenfluramide or fenured or kataline or fenylfluramine or isomeride or minifage or moderex or pesos or phenfluoramine or ponder### or pondimin or ponflural or val 1177 or val1177).ti,ab,ot,tn.	2101
48	or/45-47	8296
49	dexfenfluramin\$1.ti,ab,ot,tn,sh.	2110
50	(dexfenfluramine or 3239-44-9).rn.	1666
51	(adifax or dex?fenfluramine or glypolix or isomeride or redux or s 5614).ti,ab,ot,tn.	1542
52	or/49-51	2475
53	(konjac gluco\$ or glucomanna\$1 or manna\$1).ti,ab,ot,tn,sh.	4216
54	(glucomannan or mannan or 76081-94-2 or 9036-88-8).rn.	1194

55	or/53-54	4235
56	guar gum.ti,ab,ot,tn,sh.	1563
57	(guar gum or 9000-30-0).rn.	1233
58	(burtonite or cal-ban 3000 or cyamopsis gum or decorpa or fibraguar or glucotard or "gu 052" or guar flour or guar gel or guaran or guarem or gum cyamopsis or gum guar or hepart hp 7000 or jaguar or lejpguar or prefil or slocose or supercol).ti,ab,ot,tn.	276
59	or/56-58	1835
60	Carboxymethylcellulose.ti,ab,ot,tn,sh.	3892
61	(carboxymethylcellulose or 9004-32-4).rn.	2826
62	(Almelose or Apergel or Aquaplast or Blandlax or Bu Lax or CMC Sodium or Carbethox or Carbose D or Carboxy Methyl Cellulose or Carboxymethyl Cellulose or Carmellose or Carmethose or Cel O Brandt or Cellofas or Cellolax or Cellufresh or Cellulose Gum or Celluvisc or Cethylose or Courlose or Croscarmellose or Eskalose or Gelaxin or Glycocellon or Glykocellon or Moventon or Natulose or Nymcel or Polycel or Polycell or Regucellulose or Ruspol or Thylose or Tylose or Xylo Mucine or Xylomucin).ti,ab,ot,tn.	591
63	or/60-62	4288
64	alginic acid.ti,ab,ot,tn,sh.	3434
65	(alginic acid or 9005-38-3 or 9005-32-7).rn.	4610
66	(algin or alginate\$1 or alginic guluronic acid or alloid g or blueprint rapid or calginat or colourgel or g-c fast set or g-c vericol aroma or kalginate or kalrostat or kaltostat or kelacid or kelcogel or kelgin or keltone or manugel or noralgin or norgine or polymannuron\$ or protanal or psothanol or sorbalgon or vocoloid or xantalgin or zelgan).ti,ab,ot,tn.	7890
67	or/64-66	9110
68	lyophilized collagen.ti,ab,ot,tn,sh.	48
69	((lyophil\$ or (dry\$ adj1 freez\$)) adj6 collagen\$).ti,ab,ot,tn.	203
70	or/68-69	203
71	(chitosan or poliglusam).ti,ab,ot,tn,sh.	5768
72	(Chitosan or 9012-76-4).rn.	4632
73	("CTA 4" or chicol or chitopearl or "dac 70" or deacetylchitin or flonac or kytex or sea cure or YEA).ti,ab,ot,tn.	140
74	or/71-73	5886
75	or/31,36,40,44,48,52,55,59,63,67,70,74	37366
76	or/26,75	49402
77	controlled clinical trial.pt.	136226
78	controlled clinical trials/	345993
79	randomized controlled trial.pt.	401015

80	randomized controlled trials/	140447
81	random allocation/	89203
82	cross-over studies/	45639
83	double-blind method/	202272
84	single-blind method/	20137
85	or/77-84	975401
86	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	236661
87	((random\$ or cross-over or crossover) adj25 (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation\$ or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.	701864
88	(random\$ adj25 (cross over or crossover)).ti,ab,ot.	46386
89	(RCT or placebo\$).ti,ab,ot.	253295
90	or/86-89	842864
91	85 or 90	1319182
92	exp Animals/	11920961
93	exp animal/	11916160
94	exp animals/	11920961
95	"animal experiment".sh.	692840
96	92 or 93 or 94 or 95	12568034
97	exp Humans/	13158151
98	exp human/	13158151
99	97 or 98	13158151
100	96 not 99	3586852
101	addresses.pt.	2495
102	bibliography.pt.	12270
103	biography.pt.	109429
104	"case reports".pt.	1183923
105	"clinical conference".pt.	4650
106	"conference abstract".pt.	1125
107	"conference paper".pt.	530098
108	congresses.pt.	42385
109	"consensus development conference nih".pt.	502
110	"consensus development conference".pt.	4710
111	dictionary.pt.	479
112	directory.pt.	6491

113	editorial.pt.	325213
114	festschrift.pt.	934
115	"historical article".pt.	219036
116	interview.pt.	16778
117	lectures.pt.	3473
118	"legal cases".pt.	6987
119	legislation.pt.	1649
120	"newspaper article".pt.	14152
121	"patient education handout".pt.	1507
122	"periodical index".pt.	306
123	"review of reported cases".pt.	52805
124	"technical report".pt.	1232
125	or/101-124	2367956
126	cn\$.an.	454449
127	9 or 16 or 76	1476654
128	127 and 5 and 6	20428
129	128 and 126	1178
130	128 and 91	5173
131	130 not 100	4908
132	131 not 125	4657
133	129 or 132 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials <3rd Quarter 2005> (1178) EMBASE <1988 to 2005 Week 34> (2097) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <August 19, 2005> (44) Ovid MEDLINE(R) <1966 to August Week 2 2005> (1438)	4757

Suchstrategie CINAHL

Suchdatum: 29.09.2005

Datenbank: CINAHL – Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (1982 to September Week 4 2005)

Gemeinsamer Suchblock zur Identifikation der Themen „Hypertonie“ und „Übergewicht“

#	Search History	Results
1	exp weight reduction programs/	331
2	exp weight control/	1539
3	body weight changes/	7
4	*body weight/	846
5	Weight Gain/	1353
6	exp obesity/	7362
7	*Weight Loss/	1307
8	(body weight or weigh\$ or bodyweight or overweight or obes\$ or adipos\$).ti,ab.	23166
9	(antiobes\$ or antiadipos\$ or weight loss).ti,ab,st,hw.	4020
10	overweight.tw.	1701
11	adiposity.mp.	353
12	1 or 2 or 4 or 8 or 10 or 11	23967
13	exp HYPERTENSION/	8502
14	exp Blood Pressure/	3753
15	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,st.	7665
16	((systolic or diastolic or arterial) adj pressur\$).ti,ab,st.	805
17	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,st.	6434
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	16440
19	12 and 18	1995

Darauf aufbauende Themenblöcke:**Block 1: Verhaltensinterventionen bei Adipositas und Hypertonie**

#	Search History	Results
20	exp Health Behavior/	15996
21	eating disorders/	1476
22	overeating.mp. or *Hyperphagia/	102
23	exp weight control/ or exp weight reduction programs/	1803
24	*exercise/ or aerobic exercises/ or walking/	8994
25	Nutritional Counseling/	492
26	Support Groups/	3160
27	slimming.mp.	34
28	20 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	29469
29	19 and 28	325
30	exp Clinical Trials/	32828
31	exp Randomized Controlled Trials/	32828
32	exp Comparative Studies/	30039
33	exp experimental studies/ or double-blind studies/ or exp prospective studies/ or single-blind studies/ or triple-blind studies/ or quantitative studies/ or quasi-experimental studies/	82809
34	Randomized Controlled Trial?.mp.	3646
35	Controlled Clinical Trial?.mp.	1031
36	Multicenter Studies.mp.	47
37	Comparative Stud\$.mp.	32010
38	Follow-Up Studies.mp.	231
39	exp Meta Analysis/	4258
40	Statistics/	848
41	statistics, types/ or bivariate statistics/ or descriptive statistics/ or inferential statistics/ or multivariate statistics/ or nonparametric statistics/ or parametric statistics/ or poisson distribution/ or probability/ or univariate statistics/	107323
42	numerical data.mp.	22
43	Clinical Trial.pt.	14890
44	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	170957
45	29 and 44	157

Block 2: Diät/Ernährungsumstellung bei Adipositas und Hypertonie

#	Search History	Results
20	exp NUTRITION/	24861
21	exp Diet Therapy/	4776
22	diet, reducing/ or macrobiotic diet/ or mediterranean diet/ or restricted diet/	1714
23	(weigh\$ or overweight or bodyweight or obes\$ or adipos\$ or antiobes\$ or antiadipos\$).ti,ab,st,hw.	36768
24	(diet\$ or nutriti\$ or food\$ or feed\$ or fare or eat\$ or nourishment\$ or aliment\$).ti,ab,st,hw.	71721
25	fasting.mp.	1849
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	97429
27	(reduction or reducing or loss or losing or slim\$).ti,ab.	34980
28	26 and 27	7927
29	19 and 28	480
30	exp Clinical Trials/	32828
31	exp Randomized Controlled Trials/	32828
32	exp Comparative Studies/	30039
33	exp experimental studies/ or double-blind studies/ or exp prospective studies/ or single-blind studies/ or triple-blind studies/ or quantitative studies/ or quasi-experimental studies/	82809
34	Randomized Controlled Trial?.mp.	3646
35	Controlled Clinical Trial?.mp.	1031
36	Multicenter Studies.mp.	47
37	Comparative Stud\$.mp.	32010
38	Follow-Up Studies.mp.	231
39	exp Meta Analysis/	4258
40	Statistics/	848
41	statistics, types/ or bivariate statistics/ or descriptive statistics/ or inferential statistics/ or multivariate statistics/ or nonparametric statistics/ or parametric statistics/ or poisson distribution/ or probability/ or univariate statistics/	107323
42	numerical data.mp.	22
43	Clinical Trial.pt.	14890
44	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	170957
45	29 and 44	264

Block 3: Chirurgische Eingriffe bei Adipositas und Hypertonie

#	Search History	Results
20	exp Gastric Bypass/	172
21	exp Bariatric Surgery/	287
22	Gastroplasty/	102
23	bariatrics.sh.	0
24	bariatric\$.ti,ab,st,hw.	235
25	((gastric or garren-edwards or ballobes) adj (balloon\$1 or bubble\$1)).ti,ab,st.	9
26	(gastric adj6 band\$.ti,ab,st.	21
27	20 or 21 or 22 or 23 or 25 or 26	302
28	19 and 27	10

Anmerkung: Für den Block „Chirurgie“ wurde in CINAHL nicht auf RCTs gefiltert, da die Treffer besser von Hand zu bewerten sind.

Block 4: Medikamentöse Therapie bei Adipositas und Hypertonie

#	Search History	Results
20	exp Antiobesity Agents/	1002
21	(appetite depressants or anorexigenic agent).sh.	220
22	exp Fat Substitutes/	112
23	exp Polysaccharides/	2965
24	exp Dietary Carbohydrates/	1957
25	*Dietary Supplementation/	3093
26	Guar Gum.mp.	17
27	(burtonite or cal-ban 3000 or cyamopsis gum or decorpa or fibraguar or glucotard or "gu 052" or guar flour or guar gel or guaran or guarem or gum cyamopsis or gum guar or hepart hp 7000 or jaguar or lejguar or prefil or sloose or supercol).ti,ab,st,tw,sh.	0
28	Carboxy?methyl?cellulose.mp.	6
29	(konjac gluco\$ or glucomanna\$1 or manna\$1).ti,ab,st,tw,sh.	15
30	(chitosan or poliglusam).ti,ab,st,tw,sh.	14

31	("CTA 4" or chicol or chitopearl or "dac 70" or deacetylchitin or flonac or kytex or sea cure).ti,ab,st,tw,sh.	0
32	(Almelose or Apergel or Aquaplast or Blandlax or "Bu Lax" or "CMC Sodium" or Carbethox or "Carbose D" or Carmellose or Carmethose or "Cel O Brandt" or Cellofas or Cellolax or Cellufresh or Celluvisc or Cethylose or Courlose or Croscarmellose or Eskalose or Gelaxin or Glycocellon or Glykocellon or Moventon or Natulose or Nymcel or Polycel or Polycell or Regucellulose or Ruspol or Thylose or Tylose or Xylo Mucine or Xylomucin).ti,ab,st,tw,sh.	2
33	Mannan.mp.	5
34	ALGINATES/	222
35	Alginates.tw.	23
36	(algin or alginate\$1 or alginic guluronic acid or alloid g or blueprint rapid or calginat or colourgel or g-c fast set or g-c vericol aroma or kalginate or kalrostat or kaltostat or kelacid or kelcogel or kelgin or keltone or manugel or noralgin or norgine or polymannuron\$ or protanal or psothanol or sorbalgon or vocoloid or xantalgin or zelgan).ti,ab,st,tw,sh.	266
37	alginic acid.ti,ab,st,tw,sh.	2
38	orlistat.ti,ab,tw.	71
39	(tetrahydrolipstatin or thlp).ti,ab,st,tw.	1
40	xenical.ti,ab,st,tw.	10
41	sibutramin\$.ti,ab,st,tw.	49
42	(reductil or medaria or meridia).ti,ab,st,tw.	9
43	norpseudoephedrin\$1.ti,ab,st,tw,sh.	1
44	(cathin\$1 or exponcit or fugoa or fasupond).ti,ab,st,sh.	2
45	(diethylpropion\$ or am??epramon\$1).ti,ab,st,sh.	1
46	(anorex or dietil or dietilretard or dobesin or norex or lipomin or maruate or neobes or nobesine or phepranon or propion or prefamone or regenon or regibon or tenuate or tepanil or tylinal).ti,ab,st,sh.	0
47	fenfluramin\$1.ti,ab,st,tw,sh.	33
48	(ahr 965 or ahr965 or dimafen or fenfluramide or fenured or kataline or fenylfluramine or isomeride or minifage or moderex or pesos or phenfluoramine or ponder### or pondimin or ponflural or val 1177 or val1177).ti,ab,st,tw,sh.	46
49	dex?fenfluramin\$.ti,ab,st,tw,sh.	24
50	(adifax or glypolix or isomeride or s 5614).ti,ab,st,tw,sh.	0
51	((lyophil\$ or (dry\$ adj1 freez\$)) adj6 collagen\$).ti,ab,st,tw,sh.	1
52	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51	8441

53	19 and 52	104
54	exp Clinical Trials/	32828
55	exp Randomized Controlled Trials/	32828
56	exp Comparative Studies/	30039
57	exp experimental studies/ or double-blind studies/ or exp prospective studies/ or single-blind studies/ or triple-blind studies/ or quantitative studies/ or quasi- experimental studies/	82809
58	Randomized Controlled Trial?.mp.	3646
59	Controlled Clinical Trial?.mp.	1031
60	Multicenter Studies.mp.	47
61	Comparative Stud\$.mp.	32010
62	Follow-Up Studies.mp.	231
63	exp Meta Analysis/	4258
64	Statistics/	848
65	statistics, types/ or bivariate statistics/ or descriptive statistics/ or inferential statistics/ or multivariate statistics/ or nonparametric statistics/ or parametric statistics/ or poisson distribution/ or probability/ or univariate statistics/	107323
66	numerical data.mp.	22
67	Clinical Trial.pt.	14890
68	54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67	170957
69	53 and 68	55

Suchstrategie BIOSIS

Suchdatum: 14.11.2005

Datenbank: BIOSIS

#	Suchtext	Hits
	ME90; ME0A; EM90; EA08	
1	CT D HEALTH BEHAVIOR OR CT D EATING DISORDER?	92788
2	CT=OVEREATING OR CT=HYPERPHAGIA?	2447
3	CT D WEIGHT CONTROL? OR CT D WEIGHT REDUCTION PROGRAM?	1
4	CT=EXERCISE OR CT=AEROBIC EXERCISE? OR CT=WALKING	89453
5	CT=NUTRITIONAL COUNSELING	4
6	CT=SUPPORT GROUP?	6251
7	SLIMMING	444
8	CT=SLIMMING	0
9	1 TO 8	185579
10	CT D NUTRITION	604431
11	CT D DIET THERAP?	73738
12	CT=DIET? REDUC? OR CT=MACROBIOTIC DIET? OR CT=MEDITERRANEAN DIET? OR CT=RESTRICTED DIET?	19110
13	(WEIGH? OR OVERWEIGHT OR BODYWEIGHT OR OBES? OR ADIPOS? OR ANTI OBES? OR ANTIADIPOS?)	764978
14	(DIET? OR NUTRITI? OR FOOD? OR FEED? OR FARE OR EAT? OR NOURISHMENT? OR ALIMENT?)	818674
15	FASTING	54951
16	10 TO 15	1722178
17	(REDUCTION OR REDUCING OR LOSS OR LOSING OR SLIM?)	1207601
18	16 AND 17	245893
19	CT D ALGINATE?	6192
20	ALGINATES	2725
21	(KALROSTAT OR KALTOSTAT OR KELACID OR KELCOGEL OR KELGIN OR KELTONE OR MANUGEL OR NORALGIN OR NORGINE OR POLYMANURON? OR PROTANAL OR PSOTHANOL OR SORBALGON OR VOLOLOID OR XANTALGIN OR ZELGAN)	334
22	(ALGIN OR ALGINATE? OR ALGINIC GULURONIC ACID OR ALLOID G OR BLUEPRINT RAPID OR CALGINAT OR COLOURGEL OR G-C FAST SET OR G-C VERICOL AROMA OR KALGINATE)	7555
23	ALGINIC ACID	4675
24	19 TO 23	8571
25	CT D ANTI OBESITY AGENT?	3650
26	CT=APPETITE DEPRESSANT? OR CT=ANOREXIGENIC AGENT?	2571
27	CT D FAT SUBSTITUTES OR CT D POLYSACCHARIDES OR CT D DIETARY CARBOHYDRATES OR CT=DIETARY SUPPLEMENTAT?	252502
28	GUAR GUM	1189
29	(BURTONITE OR CAL-BAN 3000 OR CYAMOPSIS GUM OR DECORPA OR FIBRAGUAR OR GLUCOTARD OR GU 052 OR GUAR FLOUR OR GUAR GEL OR GUARAN OR GUAREM OR GUM CYAMOPSIS OR GUM GUAR OR HEPART HP 7000 OR JAGUAR OR LEJGUAR OR PREFIL OR SLOCOSE OR SUPERCOL)	158

30	CARBOXY#METHYL#CELLULOSE OR (KONJAC GLUCO? OR GLUCOMANNA? OR MANNA?)	7820
31	(CHITOSAN OR POLIGLUSAM) OR (CTA 4 OR CHICOL OR CHITOPEARL OR DAC 70 OR DEACETYLCHITIN OR FLONAC OR KYTEX OR SEA CURE)	6056
32	(XYLO MUCINE OR XYLOMUCIN)	0
33	ALMELOSE OR APERGEL OR AQUAPLAST OR BLANDLAX OR BU LAX OR CMC SODIUM OR CARBETHOX OR CARBOSE OR CARMELLOSE OR CARMETHOSE OR CEL O BRANDT OR CELLOFAS OR CELLOLAX OR CELLUFRESH OR CELLUVISC OR CETHYLOSE	517
34	COURLOSE OR CROSCARMELLOSE OR ESKALOSE OR GELAXIN OR GLYCOCELLON OR GLYKOCELLON OR MOVENTON OR NATULOSE OR NYMCEL OR POLYCEL OR POLYCELL OR REGUCELLULOSE OR RUSPOL OR THYLOSE OR TYLOSE OR XYLO MUCINE OR XYLOMUCIN	325
35	MANNAN	3172
36	ORLISTAT OR TETRAHYDROLIPSTATIN OR THLP OR XENICAL OR SIBUTRAMIN? OR REDUCTIL OR MEDARIA OR MERIDIA OR NORPSEUDOEPHEDRIN?	3310
37	(CATHIN? OR EXPONCIT OR FUGOA OR FASUPOND) OR (DIETHYLPROPION? OR AM##EPRAMON?)	746
38	(ANOREX OR DIETIL OR DIETILRETARD OR DOBESIN OR NOREX OR LIPOMIN OR NEOBES OR NOBESINE OR PHEPRANON OR PROPION OR PREFAMONE OR REGENON OR REGIBON OR TENUATE OR TEPANIL OR TYLINAL)	116
39	fenfluramin? OR dimafen OR fenfluramide OR fenured OR kataline OR fenylfluramine OR isomeride OR minifage OR moderex OR phenfluoramine OR pondimin OR ponflural OR dex?fenfluramin? OR adifax OR glypolix OR isomeride	5255
40	(lyophil? OR (dry? AND freez?)) AND collagen?.	495
41	25 TO 40	270708
42	CT D HYPERTENSION OR CT D Blood Pressure	339826
43	hypertens? OR antihypertens? OR anti hypertens?	315713
44	(systolic OR diastolic OR arterial) AND pressur?.	186208
45	blood pressur? OR bloodpressur?	247942
46	42 TO 45	517171
47	CT D weight reduction programs OR CT D weight control OR CT D obesity OR CT D body weight OR CT D Weight Loss	236652
48	body weight changes OR Weight Gain OR body weight OR weigh? OR bodyweight OR overweight OR obes? OR adipos? OR antiobes? OR antiadipos? OR weight loss OR overweight/TI	764978
49	47 OR 48	768052
50	9 AND 46 AND 49	4857
51	18 AND 46 AND 49	14611
52	41 AND 46 AND 49	2859
53	CT D Gastric Bypass OR CT D Bariatric Surgery OR CT=bariatrics	3928
54	Gastroplasty OR bariatric? OR ((gastric OR garren-edwards OR ballobes) AND (balloon? OR bubble?)) OR (gastric AND band?.)	8594
55	53 OR 54	9750
56	55 AND 46 AND 49	670

57	56 OR 52 OR 51 OR 50 select BA90	18830
58	HEALTH BEHAVIOR OR EATING DISORDER?	5114
59	OVEREATING OR HYPERPHAGIA?	1780
60	WEIGHT CONTROL? OR WEIGHT REDUCTION PROGRAM?	1524
61	AEROBIC EXERCISE? OR WALKING	14023
62	NUTRITIONAL COUNSELING	118
63	SLIMMING	148
64	58 TO 63	22397
65	DIET THERAP?	4196
66	DIET? REDUC? OR CT=MACROBIOTIC DIET? OR MEDITERRANEAN DIET? OR RESTRICTED DIET?	2348
67	(WEIGH? OR OVERWEIGHT OR BODYWEIGHT OR OBES? OR ADIPOS? OR ANTI OBES? OR ANTIADIPOS?)	794714
68	(DIET? OR NUTRITI? OR FOOD? OR FEED? OR FARE OR EAT? OR NOURISHMENT? OR ALIMENT?)	942679
69	FASTING	24548
70	65 TO 69	1550236
71	(REDUCTION OR REDUCING OR LOSS OR LOSING OR SLIM?)	551010
72	70 AND 71	151082
73	ALGINATE?	5729
74	(KALROSTAT OR KALTOSTAT OR KELACID OR KELCOGEL OR KELGIN OR KELTONE OR MANUGEL OR NORALGIN OR NORGINE OR POLYMANNURON? OR PROTANAL OR PSOTHANOL OR SORBALGON OR VOLOLOID OR XANTALGIN OR ZELGAN)	77
75	(ALGIN OR ALGINATE? OR ALGINIC GULURONIC ACID OR ALLOID G OR BLUEPRINT RAPID OR CALGINAT OR COLOURGEL OR G-C FAST SET OR G-C VERICOL AROMA OR KALGINATE)	5800
76	ALGINIC ACID	296
77	73 TO 76	6027
78	ANTI OBESITY AGENT?	149
79	APPETITE DEPRESSANT? OR ANOREXIGENIC AGENT?	24
80	FAT SUBSTITUTES OR POLYSACCHARIDES OR DIETARY CARBOHYDRATES OR DIETARY SUPPLEMENTAT?	14662
81	GUAR GUM	825
82	(BURTONITE OR CAL-BAN 3000 OR CYAMOPSIS GUM OR DECORPA OR FIBRAGUAR OR GLUCOTARD OR GU 052 OR GUAR FLOUR OR GUAR GEL OR GUARAN OR GUAREM OR GUM CYAMOPSIS OR GUM GUAR OR HEPART HP 7000 OR JAGUAR OR LEJGUAR OR PREFIL OR SLOCOSE OR SUPERCOL)	301
83	CARBOXY#METHYL#CELLULOSE OR (KONJAC GLUCO? OR GLUCOMANNA? OR MANNA?)	4103
84	(CHITOSAN OR POLIGLUSAM) OR (CTA 4 OR CHICOL OR CHITOPPEARL OR DAC 70 OR DEACETYLCHITIN OR FLONAC OR KYTEX OR SEA CURE)	4050
85	(XYLO MUCINE OR XYLOMUCIN)	0
86	ALMELOSE OR APERGEL OR AQUAPLAST OR BLANDLAX OR BU LAX OR CMC SODIUM OR CARBETHOX OR CARBOSE OR CARMELLOSE OR CARMETHOSE OR CEL O BRANDT OR CELLOFAS OR CELLOLAX OR CELLUFRESH OR CELLUVISC OR CETHYLOSE	69

87	COURLOSE OR CROSCARMELOSE OR ESKALOSE OR GELAXIN OR GLYCOCELLON OR GLYKOCELLON OR MOVENTON OR NATULOSE OR NYMCEL OR POLYCEL OR POLYCELL OR REGUCELLULOSE OR RUSPOL OR THYLOSE OR TYLOSE OR XYLO MUCINE OR XYLOMUCIN	119
88	MANNAN	1908
89	TETRAHYDROLIPSTATIN OR THLP OR XENICAL OR SIBUTRAMIN? OR REDUCTIL OR MEDARIA OR MERIDIA OR NORPSEUDOEPHEDRIN?	740
90	(CATHIN? OR EXPONCIT OR FUGOA OR FASUPOND) OR (DIETHYLPROPION? OR AM###EPRAMON?)	199
91	(ANOREX OR DIETIL OR DIETILRETARD OR DOBESIN OR NOREX OR LIPOMIN OR NEOBES OR NOBESINE OR PHEPRANON OR PROPION OR PREFAMONE OR REGENON OR REGIBON OR TENUATE OR TEPANIL OR TYLINAL)	494
92	fenfluramin? OR dimafen OR fenfluramide OR fenured OR kataline OR fenylfluramine OR isomeride OR minifage OR moderex OR phenfluoramine OR pondimin OR ponflural OR dex?fenfluramin? OR adifax OR glypolix OR isomeride	504
93	(lyophil? OR (dry? AND freez?)) AND collagen?.	198
94	78 TO 93	25484
95	HYPERTENSION OR Blood Pressure	174326
96	hypertens? OR antihypertens? OR anti hypertens?	142059
97	(systolic OR diastolic OR arterial) AND pressur?.	80399
98	blood pressur? OR bloodpressur?	94560
99	95 TO 98	222993
100	weight reduction programs OR weight control OR obesity OR body weight OR Weight Loss	163126
101	body weight changes OR Weight Gain OR body weight OR weigh? OR bodyweight OR overweight OR obes? OR adipos? OR antiobes? OR antiadipos? OR weight loss OR overweight/TI	794714
102	100 OR 101	794714
103	99 AND 102 AND 64	492
104	99 AND 102 AND 72	4238
105	99 AND 102 AND 94	204
106	Gastric Bypass OR Bariatric Surgery OR bariatrics	725
107	Gastroplasty OR bariatric? OR ((gastric OR garren-edwards OR ballobes) AND (balloon? OR bubble?)) OR (gastric AND band?.)	1894
108	106 OR 107	2220
109	99 AND 102 AND 108	123
110	109 OR 105 OR 104 OR 103	4705
111	Clinical Trial?	65456
112	Randomized Controlled Trial?	7823
113	Comparative Stud?	519297
114	experimental stud? OR double-blind stud? OR prospective stud? OR single-blind stud? OR triple-blind stud? OR quantitative stud? OR quasi-experimental stud?	52504
115	Controlled Clinical Trial?	3407
116	Multicenter Stud?	5698
117	Meta Analy? OR meta-analysis	9674

118	Statistics	190887
119	poisson distribution	512
120	numerical data	228
121	prospectiv?/TI OR random?/TI	58835
122	111 TO 121	864778
123	122 AND 110	860
124	57 AND Clinical Trial?	4205
125	57 AND Randomized Controlled Trial?	2020
126	57 AND Comparative Stud?	1532
127	57 AND (experimental stud? OR double-blind stud? OR prospective stud? OR single-blind stud? OR triple-blind stud? OR quantitative stud? OR quasi-experimental stud?)	1000
128	57 AND Controlled Clinical Trial?	285
129	57 AND Multicenter Stud?	595
130	57 AND follow-up stud?	0
131	57 AND (Meta Analy? OR meta-analysis)	443
132	57 AND Statistics	369
133	57 AND poisson distribution	0
134	57 AND numerical data	257
135	57 AND (prospectiv?/TI OR random?/TI)	581
136	124 TO 135	6276
137	123 OR 136	7136
138	check duplicates: unique in s=137	5692
139	138 AND 123	437

Suchstrategie Sekundärliteratur CENTRAL, EMBASE und MEDLINE

Suchdatum: 13.10.2005

Datenbanken:

- EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (4th Quarter 2005)
- EMBASE (1988 to 2005 Week 41)
- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (October 12, 2005)
- Ovid MEDLINE (1966 to October Week 1 2005)

#	Search History	Results
1	exp hypertension/ or exp blood pressure/	528340
2	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,ot.	343958
3	((systolic or diastolic or arterial) adj pressur\$).ti,ab,ot.	91196
4	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,ot.	260928
5	or/1-4	728091
6	(weigh\$ or overweight or bodyweight or obes\$ or adipos\$ or antiobes\$ or antiadipos\$ or bariatric\$).ti,ab,ot,hw,kf.	1110624
7	(diet\$ or nutriti\$ or food\$ or feed\$ or fare or eat\$ or nourishment\$ or aliment\$).ti,ab,ot,hw,kf.	1139079
8	exp nutrition/ or exp nutrition therapy/	746569
9	or/7-8	1448165
10	exp gastric balloon/	7964
11	bariatrics.sh.	108
12	or/10-11	8068
13	((gastric or garren-edwards or ballobes) adj (balloon\$1 or bubble\$1)).ti,ab,ot.	279
14	(gastric adj6 band\$).ti,ab,ot.	2009
15	or/13-14	2283
16	12 or 15	10212
17	exp anti-obesity agents/	6660
18	(appetite depressants or anorexigenic agent).sh.	4232
19	(amphetamines or amphetamine derivative).sh.	6173
20	exp fat substitute\$1/	0
21	Mannan\$1.sh.	3684
22	exp Guar Gum/	679
23	exp Carboxymethylcellulose/	2890
24	exp Alginates/	6806
25	exp Chitosan/	4774

26	or/17-25	31698
27	orlistat\$.ti,ab,ot,tn,sh.	1197
28	(orlistat or 96829-58-2).rn.	1932
29	(tetrahydrolipstatin or thlp).ti,ab,ot,tn.	183
30	xenical.ti,ab,ot,tn.	484
31	or/27-30	2249
32	sibutramin\$.ti,ab,ot,tn,sh.	1715
33	(sibutramine or 106650-56-0).rn.	1571
34	(BTS-54524 or BTS-54-524 or BTS54-524).ti,ab,ot,tn.	23
35	(reductil or medaria or meridia).ti,ab,ot,tn.	394
36	or/32-35	1874
37	norpseudoephedrin\$.ti,ab,ot,tn,sh.	260
38	(norpseudoephedrine or 36393-56-3).rn.	234
39	(cathin\$1 or exponcit or fugoa or fasupond).ti,ab,ot,tn.	75
40	or/37-39	316
41	(diethylpropion\$ or am??epramon\$1).ti,ab,ot,tn,sh.	768
42	(diethylpropion or 90-84-6).rn.	643
43	(anorex or dietil or dietilretard or dobesin or norex or lipomin or maruate or neobes or nobesine or phepranon or propion or pefamone or regenon or regibon or tenuate or tepanil or tylinal).ti,ab,ot,tn.	176
44	or/41-43	828
45	fenfluramin\$.ti,ab,ot,tn,sh.	6551
46	(fenfluramine or 458-24-2).rn.	5369
47	(ahr 965 or ahr965 or dimafen or fenfluramide or fenured or kataline or fenylfluramine or isomeride or minifage or moderex or pesos or phenfluoramine or ponder## or pondimin or ponflural or val 1177 or val1177).ti,ab,ot,tn.	2119
48	or/45-47	8345
49	dexfenfluramin\$.ti,ab,ot,tn,sh.	2128
50	(dexfenfluramine or 3239-44-9).rn.	1682
51	(adifax or dex?fenfluramine or glypolix or isomeride or redux or s 5614).ti,ab,ot,tn.	1558
52	or/49-51	2499
53	(konjac gluco\$ or glucomanna\$1 or manna\$1).ti,ab,ot,tn,sh.	4255
54	(glucomannan or mannan or 76081-94-2 or 9036-88-8).rn.	1212
55	or/53-54	4275
56	guar gum.ti,ab,ot,tn,sh.	1579
57	(guar gum or 9000-30-0).rn.	1245

58	(burtonite or cal-ban 3000 or cyamopsis gum or decorma or fibraguar or glucotard or "gu 052" or guar flour or guar gel or guaran or guarem or gum cyamopsis or gum guar or hepart hp 7000 or jaguar or lejguar or prefil or slocose or supercol).ti,ab,ot,tn.	280
59	or/56-58	1853
60	Carboxymethylcellulose.ti,ab,ot,tn,sh.	3925
61	(carboxymethylcellulose or 9004-32-4).rn.	2856
62	(Almelose or Apergel or Aquaplast or Blandlax or Bu Lax or CMC Sodium or Carbethox or Carbose D or Carboxy Methyl Cellulose or Carboxymethyl Cellulose or Carmellose or Carmethose or Cel O Brandt or Cellofas or Cellolax or Cellufresh or Cellulose Gum or Celluvisc or Cethylose or Courlose or Croscarmellose or Eskalose or Gelaxin or Glycocellon or Glykocellon or Moventon or Natulose or Nymcel or Polycel or Polycell or Regucellulose or Ruspol or Thylose or Tylose or Xylo Mucine or Xylomucin).ti,ab,ot,tn.	600
63	or/60-62	4326
64	alginic acid.ti,ab,ot,tn,sh.	3489
65	(alginic acid or 9005-38-3 or 9005-32-7).rn.	4706
66	(algin or alginate\$1 or alginic guluronic acid or alloid g or blueprint rapid or calginat or colourgel or g-c fast set or g-c vericol aroma or kalginate or kalrostat or kaltostat or kelacid or kelcogel or kelgin or keltone or manugel or noralgin or norgine or polymannuron\$ or protanal or psothanol or sorbalgon or vocoloid or xantalgin or zelgan).ti,ab,ot,tn.	8025
67	or/64-66	9258
68	lyophilized collagen.ti,ab,ot,tn,sh.	48
69	((lyophil\$ or (dry\$ adj1 freez\$)) adj6 collagen\$).ti,ab,ot,tn.	206
70	or/68-69	206
71	(chitosan or poliglusam).ti,ab,ot,tn,sh.	5948
72	(Chitosan or 9012-76-4).rn.	4781
73	("CTA 4" or chicol or chitopearl or "dac 70" or deacetylchitin or flonac or kytex or sea cure or YEA).ti,ab,ot,tn.	142
74	or/71-73	6068
75	or/26,31,36,40,44,48,52,55,59,63,67,70,74	50089
76	exp "Review Literature"/	9140
77	((review\$ or search\$) adj25 (medical databas\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot.	51437
78	76 or 77	59702
79	exp meta-analysis/	29384
80	meta analysis.pt.	11862
81	(metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.	28235
82	79 or 80 or 81	50925

83	exp biomedical technology assessment/	10276
84	hta.ti,ab,ot.	906
85	((biomed\$ or health\$) adj6 technolog\$ adj6 assessment\$).ti,ab,ot.	1618
86	83 or 84 or 85	11755
87	5 and 6	83785
88	9 or 16 or 75	1496136
89	87 and 88	20847
90	82 or 86 or 78	111028
91	89 and 90 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <4th Quarter 2005> (8) EMBASE <1988 to 2005 Week 41> (332) Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations <October 12, 2005> (7) Ovid MEDLINE® <1966 to October Week 1 2005> (132)	479

Suchstrategie Sekundärliteratur

Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, HTA

Suchdatum: 19. Oktober 2005

Datenbanken: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), DARE, HTA

#	Search	Hits
1	hypertens* OR antihypertens* in All Fields in all products	22946
2	bloodpressur* in All Fields in all products	63
3	(systolic OR diastolic OR arterial OR blood) NEAR/2 pressur* in All Fields in all products	34215
4	(#1 OR #2 OR #3)	43226
5	weigh OR weighing OR overweight OR bodyweight OR obes* OR adipos* OR antiobes* OR antiadipos* OR bariatric* in All Fields in all products	7818
6	weight in All Fields not "weight mean" in All Fields in all products	28487
7	(#5 OR #6)	32201
8	diet* OR nutriti* OR food* OR feed* OR fare OR eat* OR nourishment* OR aliment* in Record Title or diet* OR nutriti* OR food* OR feed* OR fare OR eat* OR nourishment* OR aliment* in Abstract or diet* OR nutriti* OR food* OR feed* OR fare OR eat* OR nourishment* OR aliment* in Keywords in all products	33940
9	bariatric* in All Fields in all products	96
10	(gastric OR garren-edwards OR ballobes) NEAR/2 (balloon* OR bubble*) in All Fields in all products	27
11	gastric NEAR/6 band* in All Fields in all products	75
12	(#9 OR #10 OR #11)	172
13	anti-obesity agent* OR appetite depressant* OR anorexigenic agent* OR amphetamin* in Record Title or anti-obesity agent* OR appetite depressant* OR anorexigenic agent* OR amphetamin* in Abstract or anti-obesity agent* OR appetite depressant* OR anorexigenic agent* OR amphetamin* in Keywords in all products	954
14	mannan* OR guar OR fat substitute* OR carboxymethylcellulos* OR alginat* OR chitosan* in Record Title or mannan* OR guar OR fat substitute* OR carboxymethylcellulos* OR alginat* OR chitosan* in Abstract or mannan* OR guar OR fat substitute* OR carboxymethylcellulos* OR alginat* OR chitosan* in Keywords in all products	693
15	(#13 OR #14)	1641
16	orlistat OR tetrahydrolipstatin OR xenical in Record Title or orlistat OR tetrahydrolipstatin OR xenical in Abstract or orlistat OR tetrahydrolipstatin OR xenical in Keywords in all products	149
17	sibutramin* OR reductil OR meridia in Record Title or sibutramin* OR reductil	121

	OR meridia in Abstract or sibutramin* OR reductil OR meridia in Keywords in all products	
18	norpseudoephedrin* OR cathin* OR fugoa in Record Title or norpseudoephedrin* OR cathin* OR fugoa in Abstract or norpseudoephedrin* OR cathin* OR fugoa in Keywords in all products	8
19	diethylpropion* OR amfepramon* OR amphepramon OR anorex OR dietil OR dietilretard OR dobesin OR norex OR lipomin OR maruate OR neobes OR nobesine OR phepranon OR propion OR prefamone OR regenon OR regibon OR tenuate OR tepanil OR tylinal in Record Title or diethylpropion* OR amfepramon* OR amphepramon OR anorex OR dietil OR dietilretard OR dobesin OR norex OR lipomin OR maruate OR neobes OR nobesine OR phepranon OR propion OR prefamone OR regenon OR regibon OR tenuate OR tepanil OR tylinal in Abstract or diethylpropion* OR amfepramon* OR amphepramon OR anorex OR dietil OR dietilretard OR dobesin OR norex OR lipomin OR maruate OR neobes OR nobesine OR phepranon OR propion OR prefamone OR regenon OR regibon OR tenuate OR tepanil OR tylinal in Keywords in all products	55
20	fenfluramin* OR ahr 965 OR ahr965 OR dimafen OR fenfluramide OR fenured OR kataline OR fenylfluramine OR isomeride OR minifage OR moderex OR pesos OR phenfluoramine OR ponder* OR pondimin OR ponflural OR val 1177 OR val1177 in Record Title or fenfluramin* OR ahr 965 OR ahr965 OR dimafen OR fenfluramide OR fenured OR kataline OR fenylfluramine OR isomeride OR minifage OR moderex OR pesos OR phenfluoramine OR ponder* OR pondimin OR ponflural OR val 1177 OR val1177 in Abstract or fenfluramin* OR ahr 965 OR ahr965 OR dimafen OR fenfluramide OR fenured OR kataline OR fenylfluramine OR isomeride OR minifage OR moderex OR pesos OR phenfluoramine OR ponder* OR pondimin OR ponflural OR val 1177 OR val1177 in Keywords in all products	519
21	dexfenfluramin* OR adifax OR dex*fenfluramine OR glypolix OR isomeride OR redux in All Fields in all products	126
22	konjac gluco* OR glucomanna* OR manna* in Record Title or konjac gluco* OR glucomanna* OR manna* in Abstract or konjac gluco* OR glucomanna* OR manna* in Keywords in all products	159
23	guar OR burtonite OR cal-ban 3000 OR cyamopsis gum OR decorpa OR fibraguar OR glucotard OR "gu 052" OR guar flour OR guar gel OR guaran OR guarem OR gum cyamopsis OR gum guar OR hepart hp 7000 OR jaguar OR lejguar OR prefil OR slocose OR supercol in Record Title or guar OR burtonite OR cal-ban 3000 OR cyamopsis gum OR decorpa OR fibraguar OR glucotard OR "gu 052" OR guar flour OR guar gel OR guaran OR guarem OR gum cyamopsis OR gum guar OR hepart hp 7000 OR jaguar OR lejguar OR prefil OR slocose OR supercol in Abstract or guar OR burtonite OR cal-ban 3000 OR cyamopsis gum OR decorpa OR fibraguar OR glucotard OR "gu 052" OR guar flour OR guar gel OR guaran OR guarem OR gum cyamopsis OR gum guar OR hepart hp 7000 OR jaguar OR lejguar OR prefil OR slocose OR supercol in Keywords in all products	186
24	carboxymethylcellulose OR Almelose OR Apergel OR Aquaplast OR Blandlax OR Bu Lax OR CMC Sodium OR Carbethox OR Carbose D OR Carboxy	90

	Methyl Cellulose OR Carboxymethyl Cellulose OR Carmellose OR Carmethose OR Cel O Brandt OR Cellofas OR Cellolax OR Cellufresh OR Cellulose Gum OR Celluvisc OR Cethylose OR Courlose OR Croscarmellose OR Eskalose OR Gelaxin OR Glycocellon OR Glykocellon OR Moventon OR Natulose OR Nymcel OR Polycel OR Polycell OR Regucellulose OR Ruspol OR Thylose OR Tylose OR Xylo Mucine OR Xylomucin in Record Title or carboxymethylcellulose OR Almelose OR Apergel OR Aquaplast OR Blandlax OR Bu Lax OR CMC Sodium OR Carbethox OR Carbose D OR Carboxy Methyl Cellulose OR Carboxymethyl Cellulose OR Carmellose OR Carmethose OR Cel O Brandt OR Cellofas OR Cellolax OR Cellufresh OR Cellulose Gum OR Celluvisc OR Cethylose OR Courlose OR Croscarmellose OR Eskalose OR Gelaxin OR Glycocellon OR Glykocellon OR Moventon OR Natulose OR Nymcel OR Polycel OR Polycell OR Regucellulose OR Ruspol OR Thylose OR Tylose OR Xylo Mucine OR Xylomucin in Abstract or carboxymethylcellulose OR Almelose OR Apergel OR Aquaplast OR Blandlax OR Bu Lax OR CMC Sodium OR Carbethox OR Carbose D OR Carboxy Methyl Cellulose OR Carboxymethyl Cellulose OR Carmellose OR Carmethose OR Cel O Brandt OR Cellofas OR Cellolax OR Cellufresh OR Cellulose Gum OR Celluvisc OR Cethylose OR Courlose OR Croscarmellose OR Eskalose OR Gelaxin OR Glycocellon OR Glykocellon OR Moventon OR Natulose OR Nymcel OR Polycel OR Polycell OR Regucellulose OR Ruspol OR Thylose OR Tylose OR Xylo Mucine OR Xylomucin in Keywords in all products	
25	alginate OR alginic acid OR algin OR alginat* OR alginic guluronic acid OR alloid g OR blueprint rapid OR calginat OR colourgel OR g-c fast set OR g-c vericol aroma OR kalginat OR kalrostat OR kaltostat OR kelacid OR kelcogel OR kelgin OR keltone OR manugel OR noralgin OR norgine OR polymannuron* OR protanal OR psothanol OR sorbalgon OR vocoloid OR xantalgin OR zelgan in Record Title or alginic acid OR algin OR alginat* OR alginic guluronic acid OR alloid g OR blueprint rapid OR calginat OR colourgel OR g-c fast set OR g-c vericol aroma OR kalginat OR kalrostat OR kaltostat OR kelacid OR kelcogel OR kelgin OR keltone OR manugel OR noralgin OR norgine OR polymannuron* OR protanal OR psothanol OR sorbalgon OR vocoloid OR xantalgin OR zelgan in Abstract or alginic acid OR algin OR alginat* OR alginic guluronic acid OR alloid g OR blueprint rapid OR calginat OR colourgel OR g-c fast set OR g-c vericol aroma OR kalginat OR kalrostat OR kaltostat OR kelacid OR kelcogel OR kelgin OR keltone OR manugel OR noralgin OR norgine OR polymannuron* OR protanal OR psothanol OR sorbalgon OR vocoloid OR xantalgin OR zelgan in Keywords in all products	269
26	((dry* AND freez*) OR lyophil*) AND collagen* in Record Title or ((dry* AND freez*) OR lyophil*) AND collagen* in Abstract or ((dry* AND freez*) OR lyophil*) AND collagen* in Keywords in all products	11
27	chitosan OR poliglusam OR "CTA 4" OR chicol OR chitopearl OR "dac 70" OR deacetylchitin OR flonac OR kytex OR sea cure OR YEA in Record Title or chitosan OR poliglusam OR "CTA 4" OR chicol OR chitopearl OR "dac 70" OR deacetylchitin OR flonac OR kytex OR sea cure OR YEA in Abstract or chitosan OR poliglusam OR "CTA 4" OR chicol OR chitopearl OR "dac 70" OR deacetylchitin OR flonac OR kytex OR sea cure OR YEAchitosan OR poliglusam OR "CTA 4" OR chicol OR chitopearl OR "dac 70" OR	58

	deacetylchitin OR flonac OR kytex OR sea cure OR YEA in Keywords in all products	
28	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27)	1529
29	(#15 OR #28)	2325
30	(#8 OR #12 OR #29)	35611
31	(#4 AND #7 AND #30)	1390

Ergänzungsrecherche invasive Verfahren:

Für die ergänzende Recherche nach invasiven Verfahren zur Gewichtsreduktion wurden die vorgenannten Suchstrategien in den jeweiligen genannten Datenbanken um die folgenden Begriffe ergänzt:

CENTRAL

Suchdatum: 12.06.2006

Datenbanken: The Cochrane Central Register of Controlled Trials

Suchmaske: Wiley

Anzahl Treffer: 195

1	"biliopancreatic diversion" in Title, Abstract or Keywords
2	"biliopancreatic bypass" in Title, Abstract or Keywords
3	gastroplast* in Title, Abstract or Keywords
4	"gastric bypass" in Title, Abstract or Keywords

EMBASE, MEDLINE

Suchdatum: 12. Juni 2006

Datenbanken:

- EMBASE (1988 to 2006 Week 23)
- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (June 09, 2006)
- Ovid MEDLINE (1966 to May Week 5 2006)

Suchmaske: Ovid

Anzahl Treffer:

- EMBASE: 12
- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations: 1
- Ovid MEDLINE: 10

1	exp gastric bypass/
2	gastric bypass.ti,ab,ot.
3	gastroplasty/
4	gastroplast\$.ti,ab,ot.
5	(gastrectom\$ and (sleeve or duodenal switch or duodenalswitch)).ti,ab,ot.
6	exp biliopancreatic diversion/
7	exp biliopancreatic bypass/
8	(biliopancreatic adj (diversion or bypass)).ti,ab,ot.

CINAHL

Suchdatum: 12. Juni 2006

Datenbanken: CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (1982 to July Week 1 2006)

Suchmaske: Ovid

Anzahl Treffer: 4

1	gastric bypass.ti,ab,st,hw.
2	gastroplast\$.ti,ab,st,hw.
3	(gastrectom\$ adj (sleeve or duodenal switch or duodenalswitch)).ti,ab,st,hw.
4	(biliopancreatic and (bypass or diversion)).ti,ab,st,hw.

BIOSIS

Suchdatum: 12. Juni 2006

Datenbanken: BIOSIS Previews 1987 to 2006 Week 26

Suchmaske: Ovid

Anzahl Treffer: 0

1	(biliopancreatic adj (bypass or diversion)).ti,ab,ot.
2	(gastrectom\$ and (sleeve or duodenal switch or duodenalswitch)).ti,ab,ot.

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, ausgeschlossenen Studien

A 2: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

1. Heshka S, Anderson J, Atkinson R, Gadde KM, Nanchahal K. Commercial weight reduction programme reduces weight more than self-help materials. *Evidence-Based Healthcare* 2003; 7(4): 179-181.
2. Jones DW. Body weight and blood pressure: Effects of weight reduction on hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9(8): 50s-54s.
3. Lindgarde F. Orlistat with diet was effective and safe for weight loss and coronary risk reduction in obesity. *Evid Based Med* 2001; 6(2): 54.
4. Lyford J. Long-term weight loss lowers BP in mildly hypertensive overweight patients. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2001; 2(1): 56-57.
5. McCarthy WJ, Arpawong TE, Dietsch BJ, Yancey AK, Blumenthal JA, Sherwood A, Bacon SL et al. Effects of Exercise and Weight Loss on Hypertension. *JAMA* 2003; 290(7): 885.
6. Ni MC, Poppitt SD, McGill AT, Leahy FE, Bennett DA, Lin RB, Ormrod D et al. Effect of chitosan on body-weight is clinically negligible. *Focus on Alternative & Complementary Therapies* 2005; 10(1): 31-32.
7. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279(11): 839-846.

A 3: Abstract-Publikationen ohne Volltextpublikation

1. Cambien F, Plouin PF, Safar M, Péquignot G, Guillanneuf MT, Sutéple C. Essai comparant une intervention medicamenteuse et une intervention diettetique chez des patients ayabt une hypertension associee a un surpoids. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 1986; 79(6): 1002.
2. MacLean LD, Rhode BM, Sampalis J, Forse RA. Results of the surgical treatment of obesity. *Am J Surg* 1993; 165(1): 155-160.
3. Miller K, Hell E. The adjustable silicone gastric band (Lap-Band (R)) versus the Swedish Adjustable Gastric Band (SAGB (R)): Preliminary results of a prospective randomized study. *Obes Surg* 1997; 7(4): 301.
4. van Rij AM. Gastric bypass and gastric partitioning in morbid obesity – results of a controlled trial. [abstract]. *Aust N Z J Med* 1984; 14: 340.

5. Wilcox RG. Serum lipid concentrations and blood pressure in obese women. *Br Med J* 1978; 1: 1513-1515.

A 4: Studie ohne prädefinierte Subgruppenanalyse der hypertensiven Patienten, falls die Studienpopulation sowohl normo- als auch hypertensive Patienten einschloss

1. Andersen T. Blood pressure and arm circumference during large weight reduction in normotensive and borderline hypertensive obese. *Journal of Clinical Hypertension* 1987; 3(4): 547-553.
2. Ashley JM, St Jeor ST, Schrage JP, Perumean-Chaney SE, Gilbertson MC, McCall NL, Bovee V. Weight control in the physician's office. *Arch Intern Med* 2001; 161(13): 1599-1604.
3. Bach DS, Rissanen AM, Mendel CM, Shepherd G, Weinstein SP, Kelly F, Seaton TB et al. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obes Res* 1999; 7(4): 363-369.
4. Bacon L, Stern JS, Van L, Keim NL. Size acceptance and intuitive eating improve health for obese, female chronic dieters. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(6): 929-936.
5. Baum JG, Clark HB, Sandler J. Preventing relapse in obesity through posttreatment maintenance systems: comparing the relative efficacy of two levels of therapist support. *J Behav Med* 1991; 14(3): 287-302.
6. Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette ECD, Babyak M, Waugh R, Georgiades A, Craighead LW et al. Exercise and weight loss reduce blood pressure in men and women with mild hypertension: effects on cardiovascular, metabolic, and hemodynamic functioning. *Arch Intern Med* 2000;(13): 1947-1958.
7. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1617-1623.
8. Brinkworth GD, Noakes M, Parker B, Foster P, Clifton PM. Long-term effects of advice to consume a high-protein, low-fat diet, rather than a conventional weight-loss diet, in obese adults with type 2 diabetes: one-year follow-up of a randomised trial. *Diabetologia* 2004; 47(10): 1677-1686.
9. Brinkworth GD, Noakes M, Keogh JB, Luscombe ND, Wittert GA, Clifton PM. Long-term effects of a high-protein, low-carbohydrate diet on weight control and cardiovascular risk markers in obese hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes* 2004; 28(5): 661-670.

10. Broom I, Wilding J, Stott P, Myers N, UK Multimorbidity Study Group. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *Int J Clin Pract* 2002; 56(7): 494-499.
11. Broom I, Hughes E, Dodson P, Reckless J. The role of orlistat in the treatment of obese patients with mild to moderate hypercholesterolaemia: consequences for coronary risk. *Br J Cardiol* 2002; 9: 460-468.
12. Buchwald H, Matts JP, Fitch LL, Varco RL, Campbell GS, Pearce M, Yellin A et al. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH): design and methodology. POSCH Group. *J Clin Epidemiol* 1989; 42(12): 1111-1127.
13. Buchwald H, Boen JR, Williams SE, Nguyen PA, Matts JP. Blood pressure, weight, and cholesterol: A report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *J Applied Res* 2003; 3(2): 112-117.
14. Collins RW, Anderson JW. Medication cost savings associated with weight loss for obese non-insulin-dependent diabetic men and women. *Prev Med* 1995; 24(4): 369-374.
15. Cousins JH, Rubovits DS, Dunn JK, Reeves RS, Ramirez AG, Foreyt JP. Family versus individually oriented intervention for weight loss in Mexican American women. *Public Health Rep* 1992; 107(5): 549-555.
16. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293(1): 43-53.
17. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimburger DC et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281(3): 235-242.
18. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, Sambanis CL, Athyros VG, Spanou EA, Dimitriou KC et al. The ORListat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1393-1401.
19. Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, Mendel CM, Sibutramine Study Group. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2001; 142(3): 489-497.
20. Dyson PA, Hammersley MS, Morris RJ, Holman RR, Turner RC. The Fasting Hyperglycaemia Study: II. Randomized controlled trial of reinforced healthy-living advice in subjects with increased but not diabetic fasting plasma glucose. *Metabolism* 1997; 46(12 Suppl 1): 50-55.

21. Dzator JA, Hendrie D, Burke V, Gianguilio N, Gillam HF, Beilin LJ, Houghton S. A randomized trial of interactive group sessions achieved greater improvements in nutrition and physical activity at a tiny increase in cost. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(6): 610-619.
22. Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB, Seger-Shippe L, Feldman HA, Ludwig DS. Effects of an ad libitum low-glycemic load diet on cardiovascular disease risk factors in obese young adults. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(5): 976-982.
23. Erdmann J, Lippl F, Klose G, Schusdzarra V. Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment - Efficacy and limitations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(11): 1173-1179.
24. Eriksson J, Lindstrom J, Valle T, Aunola S, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S et al. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 1999; 42(7): 793-801.
25. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34(12): 891-898.
26. Eriksson KF, Lindgärde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998; 41(9): 1010-1016.
27. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di PC, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292(12): 1440-1446.
28. Fanghänel G, Cortinas L, Sanchez-Reyes L, Berber A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. *Int J Obes* 2000; 24(2): 144-150.
29. Fanghänel G, Cortinas L, Sanchez-Reyes L, Berber A. Second phase of a double-blind study clinical trial on Sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity: 6 months after treatment cross-over. *Int J Obes* 2001; 25(5): 741-747.
30. Finer N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes* 2000; 24(3): 306-313.
31. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K, Nenonen A, Pasanen M. Effects of walking training on weight maintenance after a very-low-energy diet in premenopausal obese women: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2000; 160(14): 2177-2184.

32. Fontaine KR, Yang D, Gadbury GL, Heshka S, Schwartz LG, Murugesan R, Kraker JL et al. Results of soy-based meal replacement formula on weight, anthropometry, serum lipids & blood pressure during a 40-week clinical weight loss trial. *Nutr J* [serial online] 2003; 2(14) [cited 2006 Aug 22]; Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=293436>
33. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2082-2090.
34. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, Weinstein SP et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2(3): 175-187.
35. Ginsberg DL. Add-on sibutramine for olanzapine-induced weight gain. *Primary Psychiatry* 2004; 11(7): 24.
36. Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM, Tanaci N, Tutuncu NB, Guvener N. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1957-1960.
37. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek EE, Tanaci N, BascilTutuncu N, Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4(1): 49-55.
38. Gentile S, Guarino G, Padovano B, Buonocunto F. Efficacia e sicurezza di impiego di un trattamento a breve termine con orlistat in soggetti obesi. *Ann Ital Med Int* 2005; 20(2): 90-96.
39. Agurs-Collins TD, Kumanyika SK, Ten Have TR, Adams-Campbell LL. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes Care* 1997; 20(10): 1503-1511.
40. Hakala P, Karveti RL. Weight reduction on lactovegetarian and mixed diets. Changes in weight, nutrient intake, skinfold thicknesses and blood pressure. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43(6): 421-430.
41. Hall WD, Feng Z, George VA, Lewis CE, Oberman A, Huber M, Fouad M et al. Low-fat diet: effect on anthropometrics, blood pressure, glucose, and insulin in older women. *Ethn Dis* 2003; 13(3): 337-343.
42. Halpern A, Leite CC, Herszkowicz N, Barbato A, Costa AP. Evaluation of efficacy, reliability, and tolerability of sibutramine in obese patients, with an echocardiographic study. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57(3): 98-102.
43. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J, Jadzinsky M et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(3): 180-188.

44. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9(2): 160-167.
45. Heshka S, Anderson JW, Atkinson RL, Greenway FL, Hill JO, Phinney SD, Kolotkin RL et al. Weight loss with self-help compared with a structured commercial program: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289(14): 1792-1798.
46. Hung YJ, Chen YC, Pei D, Kuo SW, Hsieh CH, Wu LY, He CT et al. Sibutramine improves insulin sensitivity without alteration of serum adiponectin in obese subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(8): 1024-1030.
47. James WP, Avenell A, Broom J, Whitehead J. A one-year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(Suppl 3): S24-S30.
48. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000; 356(9248): 2119-2125.
49. Jarrett RJ, Keen H, Murrells T. Changes in blood pressure and body weight over ten years in men selected for glucose intolerance. *J Epidemiol Community Health* 1987; 41(2): 145-151.
50. Karvetti RL, Hakala P. A seven-year follow-up of a weight reduction programme in Finnish primary health care. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46(10): 743-752.
51. Kaukua JK, Pekkarinen TA, Rissanen AM. Health-related quality of life in a randomised placebo-controlled trial of sibutramine in obese patients with type II diabetes. *Int J Obes* 2004; 28(4): 600-605.
52. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J, Hollander P. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25(6): 1033-1041.
53. Krachler M, Lindschinger M, Eber B, Watzinger N, Wallner S. Trace elements in coronary heart disease: Impact of intensified lifestyle modification. *Biol Trace Elem Res* 1997; 60(3): 175-185.
54. Krempf M, Louvet JP, Allanic H, Miloradovich T, Joubert JM, Attali JR. Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity. *Int J Obes* 2003; 27(5): 591-597.
55. Kuller LH, Simkin-Silverman LR, Wing RR, Meilahn EN, Ives DG. Women's Healthy Lifestyle Project: A randomized clinical trial: results at 54 months. *Circulation* 2001; 103(1): 32-37.

56. Lean MEJ, Han TS, Prvan T, Richmond PR, Avenell A. Weight loss with high and low carbohydrate 1200 kcal diets in free living women. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51(4): 243-248.
57. Lee WJ, Yu PJ, Wang W, Chen TC, Wei PL, Huang MT. Laparoscopic Roux-en-Y versus mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: A prospective randomized controlled clinical trial. *Ann Surg* 2005; 242(1): 20-28.
58. Ley SJ, Metcalf PA, Scragg RKR, Swinburn BA. Long-term effects of a reduced fat diet intervention on cardiovascular disease risk factors in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(2): 103-112.
59. Lindgärde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000; 248(3): 245-254.
60. Lindgärde F. Effect of orlistat on coronary heart disease risk in obese patients with hypertension and/or hyperlipidemia. *Am Heart J* 2001; 141(1): 171.
61. Lovejoy JC, Bray GA, Lefevre M, Smith SR, Most MM, Denkins YM, Volaufova J et al. Consumption of a controlled low-fat diet containing olestra for 9 months improves health risk factors in conjunction with weight loss in obese men: the Ole' Study. *Int J Obes* 2003; 27(10): 1242-1249.
62. McNulty SJ, Ur E, Williams G, Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 125-131.
63. Melin I, Karlstrom B, Lappalainen R, Berglund L, Mohsen R, Vessby B. A programme of behaviour modification and nutrition counselling in the treatment of obesity: a randomised 2-y clinical trial. *Int J Obes* 2003; 27(9): 1127-1135.
64. Mhurchu CN, Poppitt SD, McGill AT, Leahy FE, Bennett DA, Lin RB, Ormrod D et al. The effect of the dietary supplement, Chitosan, on body weight: a randomised controlled trial in 250 overweight and obese adults. *Int J Obes* 2004; 28(9): 1149-1156.
65. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M, Foreyt J et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002; 25(7): 1123-1128.
66. Narayan KM, Hoskin M, Kozak D, Kriska AM, Hanson RL, Pettitt DJ, Nagi DK et al. Randomized clinical trial of lifestyle interventions in Pima Indians: a pilot study. *Diabet Med* 1998; 15(1): 66-72.
67. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Anderson M. A prospective randomized trial of placement of the laparoscopic adjustable gastric band: Comparison of the perigastric and pars flaccida pathways. *Obesity Surgery* 2005; 15(6): 820-826.

68. Paisey RB, Harvey P, Rice S, Belka I, Bower L, Dunn M, Paisey RM et al. Short-term results of an open trial of very low calorie diet or intensive conventional diet in type 2 diabetes. *Pract Diabetes Int* 1995; 12(6): 263-267.
69. Pasma WJ, Westerterp-Plantenga MS, Muls E, Vansant G, van RJ, Saris WH. The effectiveness of long-term fibre supplementation on weight maintenance in weight-reduced women. *Int J Obes* 1997; 21(7): 548-555.
70. Pathan MF, Latif ZA, Nazneen NE, Mili SU. Orlistat as an adjunct therapy in type 2 obese diabetic patients treated with sulphonylurea: a Bangladesh experience. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2004; 30(1): 1-8.
71. Pavlou KN, Krey S, Steffee WP. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(5 Suppl): 1115-1123.
72. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004; 292(20): 2482-2490.
73. Poirier P, Hernandez TL, Weil KM, Shepard TJ, Eckel RH. Impact of diet-induced weight loss on the cardiac autonomic nervous system in severe obesity. *Obes Res* 2003; 11(9): 1040-1047.
74. Poppitt SD, Keogh GF, Prentice AM, Williams DE, Sonnemans HM, Valk EE, Robinson E et al. Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(1): 11-20.
75. Porter JA, Raebel MA, Conner DA, Lanty FA, Vogel EA, Gay EC, Merenich JA. The Long-term Outcomes of Sibutramine Effectiveness on Weight (LOSE Weight) study: evaluating the role of drug therapy within a weight management program in a group-model health maintenance organization. *Am J Manag Care* 2004; 10(6): 369-376.
76. Poston WS, Reeves RS, Haddock CK, Stormer S, Balasubramanyam A, Satterwhite O, Taylor JE et al. Weight loss in obese Mexican Americans treated for 1-year with orlistat and lifestyle modification. *Int J Obes* 2003; 27(12): 1486-1493.
77. Pritchard JE, Nowson CA, Billington T, Wark JD. Benefits of a year-long workplace weight loss program on cardiovascular risk factors. *Nutr Diet* 2002; 59(2): 87-96.
78. Rapoport L, Clark M, Wardle J. Evaluation of a modified cognitive-behavioural programme for weight management. *Int J Obes* 2000; 24(12): 1726-1737.
79. Reaven G, Segal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001; 87(7): 827-831.

80. Rebell BJ, Lennerts W, Eisenberg A, Fuchs C, Mehbert S, Kaschel R, Standl E, Zaudig M. Langzeiteffekte verhaltenstherapeutischer Behandlungsansätze bei übergewichtigen, therapieresistenten Typ-2-Diabetikern: Ergebnisse eines vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Modellprojekts. *Diabetes Stoffwechsel* 2002; 11(5): 217-231.
81. Redmon JB, Raatz SK, Reck KP, Swanson JE, Kwong CA, Fan Q, Thomas W et al. One-year outcome of a combination of weight loss therapies for subjects with type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabetes Care* 2003; 26(9): 2505-2511.
82. Redmon JB, Reck KP, Raatz SK, Swanson JE, Kwong CA, Ji H, Thomas W et al. Two-year outcome of a combination of weight loss therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1311-1315.
83. Rossner S, Flaten H. VLCD versus LCD in long-term treatment of obesity. *Int J Obes* 1997; 21(1): 22-26.
84. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 2000; 8(1): 49-61.
85. Rytting KR, Tellnes G, Haegh L, Boe E, Fagerthun H. A dietary fibre supplement and weight maintenance after weight reduction: a randomized, double-blind, placebo-controlled long-term trial. *Int J Obes* 1989; 13(2): 165-171.
86. Rytting KR, Rossner S. Weight maintenance after a very low calorie diet (VLCD) weight reduction period and the effects of VLCD supplementation. A prospective, randomized, comparative, controlled long-term trial. *J Intern Med* 1995; 238(4): 299-306.
87. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2074-2081.
88. Seshadri P, Iqbal N, Stern L, Williams M, Chicano KL, Daily DA, McGrory J et al. A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity. *Am J Med* 2004; 117(6): 398-405.
89. Simkin-Silverman LR, Wing RR, Boraz MA, Meilahn EN, Kuller LH. Maintenance of cardiovascular risk factor changes among middle-aged women in a lifestyle intervention trial. *Womens Health* 1998; 4(3): 255-271.
90. Simkin-Silverman LR, Wing RR, Boraz MA, Kuller LH. Lifestyle Intervention Can Prevent Weight Gain during Menopause: Results from a 5-Year Randomized Clinical Trial. *Ann Behav Med* 2003; 26(3): 212-220.

91. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352(9123): 167-172.
92. Sjostrom L, Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin M. Xenical (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects): A landmark study. *Int J Obes* 2004; 28(2): 341.
93. Steffen PR, Sherwood A, Gullette ECD, Georgiades A, Hinderliter A, Blumenthal JA. Effects of exercise and weight loss on blood pressure during daily life. *Med Sci Sports Exerc* 2001;(10): 1635-1640.
94. Stoa BG, Langbakk B, Florholmen J. A dietary supplement with bean extract decreases body weight, body fat, waist circumference and blood pressure in overweight and obese subjects. *Current Topics in Nutraceuticals Research* 2005; 3(2): 137-142.
95. Stokholm KH, Nielsen PE, Quaade F. Correlation between initial blood pressure and blood pressure decrease after weight loss: A study in patients with jejunoileal bypass versus medical treatment for morbid obesity. *Int J Obes* 1982; 6(3): 307-312.
96. Swinburn BA, Carey D, Hills AP, Hooper M, Marks S, Proietto J, Strauss BJ et al. Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(3): 254-262.
97. Tambascia MA, Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Picolo M, Magro DO. Sibutramine enhances insulin sensitivity ameliorating metabolic parameters in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(5): 338-344.
98. Tiikkainen M, Bergholm R, Rissanen A, Aro A, Salminen I, Tamminen M, Teramo K et al. Effects of equal weight loss with orlistat and placebo on body fat and serum fatty acid composition and insulin resistance in obese women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(1): 22-30.
99. Toubro S, Astrup AV, Breum L, Quaade F. Safety and efficacy of long-term treatment with ephedrine, caffeine and an ephedrine/caffeine mixture. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17(Suppl): S69-S72.
100. Traeden UI, Holm L, Sandstrom B, Andersen PK, Jarden M. Effectiveness of a dietary intervention strategy in general practice: effects on blood lipids, health and well-being. *Public Health Nutr* 1998;(4): 273-281.
101. Uusitupa M, Laitinen J, Siitonen O, Vanninen E, Pyorala K. The maintenance of improved metabolic control after intensified diet therapy in recent type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 19(3): 227-238.
102. Uusitupa M, Louheranta A, Lindstrom J, Valle T, Sundvall J, Eriksson J, Tuomilehto J. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr* 2000; 83(Suppl1): S137-S142.

103. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2001; 161(2): 218-227.
104. Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, Hinderliter A, Babyak M, Gullette E, Waugh R et al. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Arch Intern Med* 2003; 163(16): 1889-1895.
105. Wien MA, Sabate JM, Ikle DN, Cole SE, Kandeel FR. Almonds vs complex carbohydrates in a weight reduction program. *Int J Obes* 2003; 27(11): 1365-1372.
106. Willaing I, Ladelund S, Jorgensen T, Simonsen T, Nielsen LM. Nutritional counselling in primary health care: A randomized comparison of an intervention by general practitioner or dietician. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11(6): 513-520.
107. Wing RR, Blair E, Marcus M, Epstein LH, Harvey J. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med* 1994; 97(4): 354-362.
108. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(3): 350-359.
109. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(11): 1331-1339.
110. Womble LG, Wadden TA, McGuckin BG, Sargent SL, Rothman RA, Krauthamer-Ewing ES. A randomized controlled trial of a commercial internet weight loss program. *Obes Res* 2004; 12(6): 1011-1018.
111. Wylie-Rosett J, Swencionis C, Ginsberg M, Cimino C, Wassertheil-Smoller S, Caban A, Segal-Isaacson CJ et al. Computerized weight loss intervention optimizes staff time: the clinical and cost results of a controlled clinical trial conducted in a managed care setting. *J Am Diet Assoc* 2001; 101(10): 1155-1162.
112. Zannad F, Gille B, Grentzinger A, Bruntz JF, Hammadi M, Boivin JM, Hanotin C et al. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction. *Am Heart J* 2002; 144(3): 508-515.
113. Zemel MB, Richards J, Milstead A, Campbell P. Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in african-american adults. *Obes Res* 2005; 13(7): 1218-1225.
114. Ziemer DC, Berkowitz KJ, Panayioto RM, El-Kebbi IM, Musey VC, Anderson LA, Wanko NS et al. A simple meal plan emphasizing healthy food choices is as effective as an exchange-based meal plan for urban African Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1719-1724.

A 5: Studie ohne prädefinierte Subgruppenanalyse der hypertensiven Patienten, falls die Studienpopulation sowohl normo- als auch hypertensive Patienten einschloss.

1. Andersen T, Backer OG, Stokholm KH, Quaade F. Randomized trial of diet and gastroplasty compared with diet alone in morbid obesity. *N Engl J Med* 1984; 310(6): 352-356.
2. Andersen T, Backer OG, Astrup A, Quaade F. Horizontal or vertical banded gastroplasty after pretreatment with very-low-calorie formula diet: a randomized trial. *Int J Obes* 1987; 11(3): 295-304.
3. Andersen T, Stokholm KH, Backer OG, Quaade F. Long-term (5-year) results after either horizontal gastroplasty or very-low-calorie diet for morbid obesity. *Int J Obes* 1988; 12(4): 277-284.
4. Andersen T, Pedersen BH, Dissing I, Astrup A, Henriksen JH. A randomized comparison of horizontal and vertical banded gastroplasty: what determines weight loss? *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(2): 186-192.
5. Azagra JS, Goergen M, Ansay J, De SP, Vanhaverbeek M, Devuyst L, Squelaert J. Laparoscopic gastric reduction surgery. Preliminary results of a randomized, prospective trial of laparoscopic vs open vertical banded gastroplasty. *Surg Endosc* 1999; 13(6): 555-558.
6. Blanco-Engert R, Weiner S, Pomhoff I, Matkowitz R, Weiner RA. Outcome after laparoscopic adjustable gastric banding, using the Lap-Band and the Heliogast band: a prospective randomized study. *Obes Surg* 2003; 13(5): 776-779.
7. Buckwalter JA, Mason EE, Payne JH. A prospective comparison of the jejunoileal and gastric bypass operations for morbid obesity. *World J Surg* 1977; 1(6): 757-768.
8. Buckwalter JA. Clinical trial of jejunoileal and gastric bypass for the treatment of morbid obesity: four-year progress report. *Am Surg* 1980; 46(7): 377-381.
9. Choban PS, Flancabaum L. The effect of Roux limb lengths on outcome after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized clinical trial. *Obes Surg* 2002; 12(4): 540-545.
10. Dávila-Cervantes A, Borunda D, Dominguez CG, Gamino R, Vargas VF, Gonzalez BJ, Herrera MF. Open versus laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized controlled double blind trial. *Obes Surg* 2002; 12(6): 812-818.
11. de Wit LT, Mathus VL, Hey C, Rademaker B, Gouma DJ, Obertop H. Open versus laparoscopic adjustable silicone gastric banding: a prospective randomized trial for treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 1999; 230(6): 800-805.
12. Fobi MA, Lee H, Igwe D, Jr., Stanczyk M, Tambi JN. Prospective comparative evaluation of stapled versus transected silastic ring gastric bypass: 6-year follow-up. *Obes Surg* 2001; 11(1): 18-24.

13. Hall JC, Watts JM, O'Brien PE, Dunstan RE, Walsh JF, Slavotinek AH, Elmslie RG. Gastric surgery for morbid obesity. The Adelaide Study. *Ann Surg* 1990; 211(4): 419-427.
14. Hawke A, O'Brien P, Watts JM, Hall J, Dunstan RE, Walsh JF, Slavotinek AH et al. Psychosocial and physical activity changes after gastric restrictive procedures for morbid obesity. *Aust N Z J Surg* 1990; 60(10): 755-758.
15. Howard L, Malone M, Michalek A, Carter J, Alger S, Van WJ. Gastric bypass and vertical banded gastroplasty - A prospective randomized comparison and 5-year follow-up. *Obes Surg* 1995; 5(1): 55-60.
16. Inabnet WB, Quinn T, Gagner M, Urban M, Pomp A. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in patients with BMI <50: a prospective randomized trial comparing short and long limb lengths. *Obes Surg* 2005; 15(1): 51-57.
17. Kirchmayr W, Klaus A, Muhlmann G, Mittermair R, Bonatti H, Aigner F, Weiss H. Adjustable gastric banding: assessment of safety and efficacy of bolus-filling during follow-up. *Obes Surg* 2004; 14(3): 387-391.
18. Laws HL, Piantadosi S. Superior gastric reduction procedure for morbid obesity: a prospective, randomized trial. *Ann Surg* 1981; 193(3): 334-340.
19. Lee WJ, Huang MT, Yu PJ, Wang W, Chen TC. Laparoscopic vertical banded gastroplasty and laparoscopic gastric bypass: a comparison. *Obes Surg* 2004; 14(5): 626-634.
20. Lujan JA, Frutos MD, Hernandez Q, Liron R, Cuenca JR, Valero G, Parrilla P. Laparoscopic versus open gastric bypass in the treatment of morbid obesity: a randomized prospective study. *Ann Surg* 2004; 239(4): 433-437.
21. Lundell L, Ruth M, Olbe L. Vertical banded gastroplasty or gastric banding for morbid obesity: effects on gastro-oesophageal reflux. *Eur J Surg* 1997; 163(7): 525-531.
22. Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A, Scarfone A, Castagneto M, Pugeat M. Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery. *Atheroscler Suppl* 2002; 161(2): 455-462.
23. Morino M, Toppino M, Bonnet G, del GG. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding versus vertical banded gastroplasty in morbidly obese patients: a prospective randomized controlled clinical trial. *Ann Surg* 2003; 238(6): 835-841.
24. Näslund I, Wickbom G, Christoffersson E, Agren G. A prospective randomized comparison of gastric bypass and gastroplasty. Complications and early results. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 681-689.
25. Näslund I. Gastric bypass versus gastroplasty. A prospective study of differences in two surgical procedures for morbid obesity. *Acta Chir Scand Suppl* 1987; 536: 1-60.

26. Näslund I, Hallgren P, Sjöström L. Fat cell weight and number before and after gastric surgery for morbid obesity in women. *Int J Obes* 1988; 12(3): 191-197.
27. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, Arango A, Cole CJ, Lee SJ, Wolfe BM. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg* 2001; 234(3): 279-289.
28. Nilsell K, Thorne A, Sjöstedt S, Aelman J, Pettersson N. Prospective randomised comparison of adjustable gastric banding and vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *Eur J Surg* 2001; 167(7): 504-509.
29. Olbers T, Fagevik OM, Maleckas A, Lonroth H. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic vertical banded gastroplasty for obesity. *Br J Surg* 2005; 92(5): 557-562.
30. Pories WJ, Flickinger EG, Meelheim D, Van-Rij AM, Thomas FT. The effectiveness of gastric bypass over gastric partition in morbid obesity: consequence of distal gastric and duodenal exclusion. *Ann Surg* 1982; 196(4): 389-399.
31. Quaade F, Backer O, Stokholm KH, Andersen T. The Copenhagen PLAFa project: a randomized trial of gastroplasty versus very-low-calorie diet in the treatment of severe obesity (preliminary results). *Int J Obes* 1981; 5(3): 257-261.
32. Sugerman HJ, Starkey JV, Birkenhauer R. A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non-sweets eaters. *Ann Surg* 1987; 205(6): 613-624.
33. Sundbom M, Gustavsson S. Randomized clinical trial of hand-assisted laparoscopic versus open Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of morbid obesity. *Br J Surg* 2004; 91(4): 418-423.
34. Susmallian S, Filyavich A, Maierston I, Charuzi I, Lorberboym M. Dynamic radioisotope scintigraphy for gastric banding adjustment. *Obes Surg* 2004; 14(4): 520-523.
35. Suter M, Giusti V, Worreth M, Heraief E, Calmes JM. Laparoscopic gastric banding: a prospective, randomized study comparing the Lapband and the SAGB: early results. *Ann Surg* 2005; 241(1): 55-62.
36. Thörne A, Lönnqvist F, Aelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(2): 193-199.
37. van Dielen FM, Soeters PB, de-Brauw LM, Greve JW. Laparoscopic adjustable gastric banding versus open vertical banded gastroplasty: a prospective randomized trial. *Obes Surg* 2005; 15(9): 1292-1298.

38. Weiss HG, Nehoda H, Labeck B, Peer KR, Oberwalder M, Aigner F, Wetscher GJ. Adjustable gastric and esophagogastric banding: a randomized clinical trial. *Obes Surg* 2002; 12(4): 573-578.
39. Westling A, Gustavsson S. Laparoscopic vs open Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized trial. *Obes Surg* 2001; 11(3): 284-292.

A 6: Kein Unterschied in der Gewichtsreduktion zwischen den beiden Behandlungsgruppen außer bei Vergleichsstudien unterschiedlicher gewichtsreduzierender Interventionen. Die erzielte Gewichtsreduktion in der Interventionsgruppe ist geringer als zwei Prozent vom Ausgangsgewicht, ebenso ist die Differenz zur Vergleichsgruppe ohne eine gewichtsreduzierende Intervention geringer als zwei Prozent des Körpergewichts außer bei Vergleichsstudien unterschiedlicher gewichtsreduzierender Interventionen.

1. Cohen MD, D'Amico FJ, Merenstein JH. Weight reduction in obese hypertensive patients. *Fam Med* 1991; 23(1): 25-28.

A 8: Kombinationsbehandlung verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen zur Blutdruckbehandlung ohne Möglichkeit zur isolierten Bestimmung der Effekte der jeweiligen Einzelmaßnahme.

1. Aldana SG, Greenlaw RL, Diehl HA, Salberg A, Merrill RM, Ohmine S, Thomas C. The behavioral and clinical effects of therapeutic lifestyle change on middle-aged adults. *Prev Chronic Dis* [serial online] 2006; 3(1); [cited 2006 Jul 02]; Available from: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/jan/05_0088.htm
2. Eight-year follow-up results from the Rome Project of Coronary Heart Disease Prevention. Research Group of the Rome Project of Coronary Heart Disease Prevention. *Prev Med* 1986; 15(2): 176-191.
3. Agewall S, Fagerberg B, Berglund G, Schmidt C, Wendelhag I, Wikstrand J, Risk Factor Intervention Study Group. Multiple risk intervention trial in high risk hypertensive men: comparison of ultrasound intima-media thickness and clinical outcome during 6 years of follow-up. *J Intern Med* 2001; 249(4): 305-314.
4. Calfas KJ, Criqui MH, Sallis JF, Langer RD, Rupp JW, Kashani IA, McCann TJ. Six-month patient outcomes in a preventive cardiology center. *Prev Cardiol* 2001; 4(1): 16-22+27.
5. Connett JE, Stamler J. Responses of black and white males to the special intervention program of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1984; 108(3 Pt 2): 839-848.
6. Cutler JA, Neaton JD, Hulley SB, Kuller L, Paul O, Stamler J. Coronary heart disease and all-causes mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: subgroup findings and comparisons with other trials. *Prev Med* 1985; 14(3): 293-311.

7. Cutler JA, Stamler J. Chapter 1. Introduction and summary of the dietary and nutritional methods and findings in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1 Suppl): 184S-190S.
8. Dolecek TA, Stamler J, Caggiula AW, Tillotson JL, Buzzard IM. Methods of dietary and nutritional assessment and intervention and other methods in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1 Suppl): 196S-210S.
9. Fagerberg B, Berglund A, Andersson OK, Berglund G, Wikstrand J. Cardiovascular effects of weight reduction versus antihypertensive drug treatment: a comparative, randomized, 1-year study of obese men with mild hypertension. *J Hypertens* 1991; 9(5): 431-439.
10. Grandits GA, Bartsch GE, Stamler J. Method issues in dietary data analyses in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1 Suppl): 211S-227S.
11. Heyden S, Hames CG. Diätbehandlung erhöhter Blutdruckwerte bei übergewichtigen Personen: Hypertonie-Interventionsstudie: 1-Jahres-Bericht aus der Evans-County (Ga.)-Studie. *Med Welt* 1974; 25(49): 2041-2043.
12. Hyden S, Tyroler HA, Hames CG, Bartel A, Thompson JW, Krishan I, Rosenthal T. Diet treatment of obese hypertensives. *Clin Sci Mol Med Suppl* 1973; 45 (Suppl 1): 209S-212S.
13. Kisioglu AN, Aslan B, Ozturk M, Aykut M, Ilhan I. Improving control of high blood pressure among middle-aged Turkish women of low socio-economic status through public health training. *Croat Med J* 2004; 45(4): 477-482.
14. Kjelsberg MO, Cutler JA, Dolecek TA. Brief description of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1 Suppl): 191S-195S.
15. Lasser NL, Grandits G, Caggiula AW, Cutler JA, Grimm RH, Jr., Kuller LH, Sherwin RW et al. Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Med* 1984; 76(2A): 52-66.
16. Leserman J, Stuart EM, Mamish ME, Deckro JP, Beckman RJ, Friedman R, Benson H. Nonpharmacologic intervention for hypertension: Long-term follow-up. *J Cardiopulm Rehabil* 1989; 9(8): 316-324.
17. Little P, Kelly J, Barnett J, Dorward M, Margetts B, Warm D. Randomised controlled factorial trial of dietary advice for patients with a single high blood pressure reading in primary care. *BMJ* 2004; 328(7447): 1054.
18. Lucas CP, Patton S, Stepke T, Kinhal V, Darga LL, Carroll-Michals L, Spafford TR et al. Achieving therapeutic goals in insulin-using diabetic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A weight reduction-exercise-oral agent approach. *Am J Med* 1987; 83(3A): 3-9.

19. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *American Journal of Hypertension* 2001; 14(6 Part 1): 530-538.
20. Menotti A. The european multifactorial preventive trial of coronary heart disease: four-year experience. *Prev Med* 1983; 12(1): 175-180.
21. Olivarius NF, Beck-Nielsen H, Andreasen AH, Horder M, Pedersen PA. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001; 323(7319): 970-975.
22. Page RC, Harnden KE, Cook JT, Turner RC. Can life-styles of subjects with impaired glucose tolerance be changed? A feasibility study. *Diabet Med* 1992; 9(6): 562-566.
23. Reid CM, Maher T, Jennings GL, Heart Project Steering Committee. Substituting lifestyle management for pharmacological control of blood pressure: a pilot study in Australian general practice. *Blood Pressure* 2000; 9(5): 267-274.
24. Singh RB, Rastogi SS, Ghosh S, Niaz MA, Singh NK. The diet and moderate exercise trial (DAMET): results after 24 weeks. *Acta Cardiologica* 1992; 47(6): 543-557.
25. Singh RB, Niaz MA, Ghosh S. Effect on central obesity and associated disturbances of low-energy, fruit- and vegetable-enriched prudent diet in north Indians. *Postgrad Med J* 1994; 70(830): 895-900.
26. Singh RB, Rastogi V, Rastogi SS, Niaz MA, Beegom R. Effect of diet and moderate exercise on central obesity and associated disturbances, myocardial infarction and mortality in patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Nutr* 1996; 15(6): 592-601.
27. Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M, Cutler JA. Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients. Findings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation* 1996; 94(10): 2417-2423.
28. Stamler J, Briefel RR, Milas C, Grandits GA, Caggiula AW. Chapter 7. Relation of changes in dietary lipids and weight, trial years 1-6, to changes in blood lipids in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1 Suppl): 272S-288S.
29. Woollard J, Burke V, Beilin LJ. Effects of general practice-based nurse-counselling on ambulatory blood pressure and antihypertensive drug prescription in patients at increased risk of cardiovascular disease. *J Hum Hypertens* 2003; 17(10): 689-695.

E 1: Keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie im Abschnitt 4.1.1 definiert

1. The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. Hypertension Prevention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1990; 150(1): 153-162.
2. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a dietary approaches to stop hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes care* 2005; 28(12): 2823-2831.
3. Boozer CN, Daly PA, Homel P, Solomon JL, Blanchard D, Nasser JA, Strauss R et al. Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial. *Int J Obes* 2002; 26(5): 593-604.
4. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7(2): 189-198.
5. Brown KM, Oberman A, Van Natta ML, Forster JL. Baseline characteristics in the Hypertension Prevention Trial. Hypertension Prevention Trial Research Group. *Control Clin Trials* 1989; 10(3 Suppl): 40S-64S.
6. Cutler JA, Whelton PK, Appel L, Charleston J, Dalcin AT, Ewart C, Fried L et al. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992; 267(9): 1213-1220.
7. Dasgupta K, Grover SA, Da Costa D, Lowensteyn I, Yale JF, Rahme E. Impact of modified glucose target and exercise interventions on vascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72(1): 53-60.
8. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both an anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther* 2003; 25(4): 1107-1122.
9. Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, Ciccarelli L, Fogari R. Comparison of metabolic effects of orlistat and sibutramine treatment in Type 2 diabetic obese patients. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17(4): 222-229.
10. Greenway FL, De JL, Blanchard D, Frisard M, Smith SR. Effect of a dietary herbal supplement containing caffeine and ephedra on weight, metabolic rate, and body composition. *Obes Res* 2004; 12(7): 1152-1157.
11. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000; 35(2): 544-549.

12. Hebert PR, Bolt RJ, Borhani NO, Cook NR, Cohen JD, Cutler JA, Hollis JF et al. Design of a multicenter trial to evaluate long-term life-style intervention in adults with high-normal blood pressure levels. *Trials of Hypertension Prevention (phase II). Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. Ann Epidemiol* 1995; 5(2): 130-139.
13. Hollis JF, Satterfield S, Smith F, Fouad M, Allender PS, Borhani N, Charleston J et al. Recruitment for phase II of the Trials of Hypertension Prevention. Effective strategies and predictors of randomization. *Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. Ann Epidemiol* 1995; 5(2): 140-148.
14. Jeffery RW, French SA, Schmid TL. Attributions for dietary failures: problems reported by participants in the Hypertension Prevention Trial. *Health Psychol* 1990; 9(3): 315-329.
15. Katzell LI, Bleecker ER, Colman EG, Rogus EM, Sorkin JD, Goldberg AP. Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial. *JAMA* 1995; 274(24): 1915-1921.
16. Katzell LI, Bleecker ER, Rogus EM, Goldberg AP. Sequential effects of aerobic exercise training and weight loss on risk factors for coronary disease in healthy, obese middle-aged and older men. *Metabolism* 1997; 46(12): 1441-1447.
17. Lasser VI, Raczynski JM, Stevens VJ, Mattfeldt-Beman MK, Kumanyika S, Evans M, Danielson E et al. Trials of Hypertension Prevention, phase II. Structure and content of the weight loss and dietary sodium reduction interventions. *Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. Ann Epidemiol* 1995; 5(2): 156-164.
18. Makkonen M, Simpanen AL, Saarikoski S, Uusitupa M, Penttila I, Silvasti M, Korhonen P. Endocrine and metabolic effects of guar gum in menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1993; 7(2): 135-141.
19. Meinert CL, Borhani NO, Langford HG. Design, methods, and rationale in the Hypertension Prevention Trial. *Hypertension Prevention Trial Research Group. Control Clin Trials* 1989; 10(3 Suppl): 1S-29S.
20. Pickering TG. Lessons from the Trials of Hypertension Prevention, phase II. Energy intake is more important than dietary sodium in the prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157(6): 596-597.
21. Poston WS, Haddock CK, Pinkston MM, Pace P, Karakoc ND, Reeves RS, Foreyt JP. Weight loss with meal replacement and meal replacement plus snacks: a randomized trial. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(9): 1107-1114.
22. Stevens VJ, Corrigan SA, Bernauer EM, Hebert PR, Mattfeldt-Beman M, Obarzanek E, Sugars CP et al. Results of weight loss intervention for phase I of the trials of hypertension prevention. *Circulation* 1991; 84(4 Suppl 2): II-330.

23. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, Mattfeldt-Beman M et al. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. *Arch Intern Med* 1993; 153(7): 849-858.
24. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith WD, Milas NC et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134(1): 1-11.

E 2: Prüfintervention ist nicht die Reduktion des Körpergewichts – als primäre Intention – mit nichtmedikamentösen Maßnahmen, medikamentösen Maßnahmen oder invasiven Maßnahmen wie unter Punkt 2 und Punkt 4.1.2 definiert

1. Advice about diet and lifestyle does not reduce blood pressure in people with hypertension. *Evidence-based Healthcare and Public Health* 2004; 8(6): 348-349.
2. RIO-EUROPE: Rimonabant continues to impress in obesity. *Br J Cardiol* 2004; 11(5): 358.
3. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA* 1999; 281(4): 335-340.
4. Andersen TR, Nielsen PE. Blood pressure lowering effect of weight reduction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1985; 176: 7-14.
5. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(7): 485-95.
6. Gruppo CO. Efficacia e sicurezza di impiego di un trattamento a breve termine con orlistat in soggetti obesi. *Ann Ital Med Int* 2005; 20(2): 90-96.
7. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, Johnson F et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160(14): 2185-2191.
8. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K, Sibutramine in Hypertensives Clinical Study Group. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of Human Hypertension* 2002; 16(1): 5-11.
9. Singh RB, Rastogi SS, Ddphn RS, Niaz MA, Singh NK, Madhu SV. Effects on plasma ascorbic acid and coronary risk factors of adding guava fruit to the usual diet in hypertensives with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine* 1997; 7(1): 5-14.

E 3: Vergleichsbehandlung ist nicht das Fehlen einer entsprechenden gewichtsreduzierenden Intervention, oder eine andere gewichtsreduzierende Intervention (wie unter Punkt 2 und Punkt 4.1.2 definiert)

1. Birketvedt GS, Aaseth J, Florholmen JR, Ryttig K. Long-term effect of fibre supplement and reduced energy intake on body weight and blood lipids in overweight subjects. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2000; 43(4): 129-132.
2. Darne B, Nivarong M, Tugaye A, Safar M, Plouin PF, Guillauneuf MT, Cubeau J et al. Hypocaloric diet and antihypertensive drug treatment. A randomized controlled clinical trial. *Blood Press* 1993; 2(2): 130-135.
3. Di MS, Spallina G, Leotta C, Giardina M, Di F, I, Malaguarnera M, Distefano A. The effects of caloric restriction and controlled physical exercise on hypertension in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 1998; 27(1): 1-8.
4. Fagerberg B, Berglund A, Berglund G, Andersson OK. Effects of weight loss versus drug therapy on blood pressure, body fat distribution, insulin and glucose: a randomly allocated 1-year study in hypertensive men. *J Hypertens* 1991; 9(6 Suppl): S440-S441.
5. Fagerberg B, Berglund A, Andersson OK, Berglund G. Weight reduction versus antihypertensive drug therapy in obese men with high blood pressure: effects upon plasma insulin levels and association with changes in blood pressure and serum lipids. *J Hypertens* 1992; 10(9): 1053-1061.
6. Grimm RH, Jr., Flack JM, Grandits GA, Elmer PJ, Neaton JD, Cutler JA, Lewis C et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA* 1996; 275(20): 1549-1556.
7. Grimm RH, Jr., Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K, Prineas RJ et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997; 157(6): 638-648.
8. Grimm RH, Jr., Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29(1 Pt 1): 8-14.
9. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH, Jr., Neaton JD, Stamler J. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91(3): 698-706.
10. Mascioli SR, Grimm RH, Jr., Neaton JD, Stamler J, Prineas RJ, Cutler JA, Elmer PJ et al. Characteristics of participants at baseline in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Am J Cardiol* 1990; 66(9): 32C-35C.

11. Stamler J, Prineas RJ, Neaton JD, Grimm RH, McDonald RH, Schnaper HW, Schoenberger JA et al. Background and design of the new U.S. trial on diet and drug treatment of "mild" hypertension (TOMHS). *Am J Cardiol* 1987; 59(14): 51G-60G.

E 4: Keine Angaben zu Zielgrößen, die sich aus den in 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten lassen

1. Brolin RE, Kenler HA, Gorman JH, Cody RP. Long-limb gastric bypass in the superobese. A prospective randomized study. *Ann Surg* 1992; 215(4): 387-395.
2. Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg* 1977; 186(4): 500-509.
3. Heinberg LJ, Haythornthwaite JA, Rosofsky W, McCarron P, Clarke A. Body image and weight loss maintenance in elderly African American hypertensives. *Am J Health Behav* 2000;(3): 163-173.
4. Noakes M, Foster PR, Keogh JB, Clifton PM. Meal replacements are as effective as structured weight-loss diets for treating obesity in adults with features of metabolic syndrome. *J Nutr* 2004; 134(8): 1894-1899.

E 5: Keine randomisierte kontrollierte Studie

1. An international controlled trial in the multifactorial prevention of coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1974; 3(3): 219-224.
2. Battling obesity & hypertension. Does the DASH diet really reduce blood pressure? *AWHONN Lifelines* 2002; 6(1): 21-23.
3. Orlistat plus changes in lifestyle delays onset of type 2 diabetes in obese patients. *Pharmaceutical Journal* 2002; 269(7213): 271.
4. Obesity and cardiovascular risk. *Revista Espanola de Nutricion Comunitaria* 2003; 9(2): 61-98.
5. Treatment of obesity: Drugs or surgery? *Consultant* 2005; 45(2): 255-256.
6. Which diet produces the best results? *Med Today* 2005; 6(2): 13.
7. Popular diets equally effective for losing weight. *J Fam Pract* 2005; 54(4): 306.
8. Albu JB, Donner CC, Korman L, Kumanyika S, Pi-Sunyer X, Ryan DH, Salgo PL. Obesity & metabolic syndrome: The urgency & understanding of clinical consequences! *Medical Crossfire* 2003; 5(3): 32-45.
9. Andrews G, MacMahon SW, Austin A, Byrne DG. Hypertension: comparison of drug and non-drug treatments. *Br Med J Clinical Research Ed* 1982; 284(6328): 1523-1526.

10. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Prochazka AV. Lifestyle recommendations reduced blood pressure in patients with above optimal blood pressure. *Evid Based Med* 2003; 8(6): 174.
11. Arterburn D. Obesity. *Am Fam Physician* 2002; 66(7): 1279-1280.
12. August P. Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 610-617.
13. Aursnes I, Andren L, Beermann B, Bengtsson C, Berglund G, Dahlof B, Ekbom T et al. Treatment of hypertension in the elderly (≥ 70 years). *Blood Press* 1994; 3(4): 219-222.
14. Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter A, Blumenthal JA. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sports Medicine* 2004; 34(5): 307-316.
15. Barnett AH. Maximising outcomes in type 2 diabetes through weight management. *Br J Cardiol* 2001; 8(2): 101-105.
16. Bartels CL, Miller SJ. Dietary Supplements Marketed for Weight Loss. *Nutr Clin Pract* 2003; 18(2): 156-169.
17. Beilin LJ, Armstrong BK, Margetts BM, Rouse IL, Vandongen R. Vegetarian diet and blood pressure. *Nephron* 1987; 47(Suppl 1): 37-41.
18. Berry EM, Heine RJ, James WPT, Astrup A, Finer N. Drug therapy for management of obesity. *Lancet* 2001; 357(9264): 1287-1288.
19. Bray GA. Sibutramine and blood pressure: A therapeutic dilemma. *J Hum Hypertens* 2002; 16(1): 1-3.
20. Buttriss J. Metabolic syndrome: New research underway. *Nutrition Bulletin* 2003; 28(4): 381-385.
21. Ceelen W, Walder J, Cardon A, Van RK, Hesse U, El MM, Pattyn P. Surgical treatment of severe obesity with a low-pressure adjustable gastric band: Experimental data and clinical results in 625 patients. *Ann Surg* 2003; 237(1): 10-16.
22. Czernichow S, Mennen L, Bertrais S, Preziosi P, Hercberg S, Oppert JM. Relationships between changes in weight and changes in cardiovascular risk factors in middle-aged French subjects: effect of dieting. *Int J Obes* 2002; 26(8): 1138-1143.
23. Dharmarajan TS. Psyllium versus Guar Gum: Facts and Comparisons. *Pract Gastroenterol* 2005; 29(2): 72-76.
24. Fletcher AP. The effect of weight reduction upon the blood-pressure of obese hypertensive women. *Q J Med* 1954; 23(91): 331-345.
25. Francke S. TAK-677: Dainippon/Takeda. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(11): 1624-1628.

26. Freis ED. Improving treatment effectiveness in hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159(21): 2517-2521.
27. Goldhamer AC. Initial cost of care results in medically supervised water-only fasting for treating high blood pressure and diabetes. *J Altern Complement Med* 2002; 8(6): 696-697.
28. Haynes WG, Mark AL. Pharmacotherapy of obesity: Lessons from clinical trials in hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(9): 1731-1735.
29. Hoff PS, Lowenstein AJ. Professional support: an essential component in a cardiovascular risk reduction program. *J Gerontol Nurs* 1994;(5): 28-32.
30. Jacob S, Douketis JD, Sharma AM. The management of hypertension in the overweight and obese patient: Is weight reduction sufficient? *Drugs* 2004; 64(11): 1263-1265.
31. James K. Exercise plus diet improved cholesterol concentrations in high risk adults. *Evid Based Nurs* 1999; 2(2): 45.
32. Jordan J, Scholze J, Matiba B, Wirth A, Hauner H, Sharma AM. Influence of sibutramine on blood pressure: Evidence from two placebo-controlled trials with hypertensive obese patients in Germany. *Int J Obes* 2004; 28(Suppl 1): S138.
33. Lai CS. Obesity and overweight: Assessment and weight-reduction interventions based on level of risk. *Can Pharm J* 2002; 135(10): 18-29.
34. Lauterbach KW, Evers T. Weight loss on sibutramine treatment reduces risk of coronary heart disease in obese subjects. *Circulation* 2000; 102(Suppl 18): II-849.
35. Mariotti R, Castrogiovanni F, Becherini F, Cortese B, Rondinini L, Mariani M. Obesity, weight loss and heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2004; 6(6): F87-F90.
36. McCarthy WJ, Arpawong TE, Dietsch BJ, Yancey AK, Blumenthal JA, Sherwood A, Bacon SL et al. Effects of Exercise and Weight Loss on Hypertension (multiple letters). *J Am Med Assoc* 2003; 290(7): 885-888.
37. Misener RM. Commentary: Lifestyle recommendations reduced blood pressure in patients with above optimal blood pressure. *Evid Based Nurs* 2004; (1): 18.
38. Paisey RB, Frost J, Harvey P, Paisey A, Bower L, Paisey RM, Taylor P et al. Five year results of a prospective very low calorie diet or conventional weight loss programme in type 2 diabetes. *J Hum Nutr Diet* 2002; 15(2): 121-127.
39. Pekkarinen T, Takala I, Mustajoki P. Weight loss with very-low-calorie diet and cardiovascular risk factors in moderately obese women: One-year follow-up study including ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Obes* 1998; 22(7): 661-666.

40. Pories WJ, MacDonald KG, Jr, Morgan EJ, Sinha MK, Dohm GL, Swanson MS, Barakat HA et al. Surgical Treatment of obesity and its effect on diabetes 10-Y follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(Suppl 2): 582S-585S.
41. Prochazka AV. Commentary: Lifestyle recommendations reduced blood pressure in patients with above-optimal blood pressure. *ACP Journal Club* 2003; 139(3): 71.
42. Rissanen A, Pietinen P, Siljamaki-Ojansuu U, Piirainen H, Reissel P. Treatment of hypertension in obese patients: efficacy and feasibility of weight and salt reduction programs. *Acta Med Scand* 1985; 218(2): 149-156.
43. Sahelijo L, Katz DA, Spear BB, Hauner H. Prediction of successful weight reduction under sibutramine therapy (multiple letters). *Pharmacogenetics* 2004; 14(6): 387-389.
44. Schotte DE, Stunkard AJ. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. *Arch Intern Med* 1990; 150(8): 1701-1704.
45. Silecchia G, Greco F, Bacci V, Boru C, Pecchia A, Casella G, Rizzello M et al. Results after laparoscopic adjustable gastric banding in patients over 55 years of age. *Obes Surg* 2005; 15(3): 351-356.
46. Slawson D. Can weight loss and sodium restriction really lower blood pressure in the elderly? *Evidence-Based Practice* 1998; (6): 9.
47. Stiefelhagen P. Neue Studienergebnisse aus der Kardiologie. *Internist* 2005; 46(1): 86-91.
48. Torgerson JS, Arlinger K, Kappi M, Sjostrom L. Principles for enhanced recruitment of subjects in a large clinical trial. the XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) study experience. *Control Clin Trials* 2001; 22(5): 515-525.
49. Weber M, Muller MK, Bucher T, Wildi S, Dindo D, Horber F, Hauser R et al. Laparoscopic gastric bypass is superior to laparoscopic gastric banding for treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2004; 240(6): 975-982.

E 6: Interventionsdauer unter 24 Wochen

1. Albach E, Gianoli AC. Zur Therapie der Fettsucht:Die anfängliche und kontinuierliche Wirksamkeit von Tenuate bei intermittierender Therapie mäßig und stark Übergewichtiger - Doppelblind-Studie. *Fortschr Med* 1977; 95(33): 2040-2044.
2. Andersen T, Fogh J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr Diet* 2001; 14(3): 243-250.
3. Andersson B, Elam M, Wallin BG, Bjorntorp P, Andersson OK. Effect of energy-restricted diet on sympathetic muscle nerve activity in obese women. *Hypertension* 1991; 18(6): 783-789.

4. Andersson OK, Fagerberg B, Persson B, Aurell M, Hedner T. Hemodynamic and humoral adaptation to weight stable chronic sodium restriction in comparison with weight reduction in moderately obese hypertensive men. *Acta Med Scand Suppl.* 1986; 714: 65-696.
5. Bartels RW, Bigalke C, Mollmann H, Schneeberger W, Wessels F. Der Einfluß unterschiedlicher Fastenkuren auf das Gewichts- und Blutdruckverhalten sowie auf relevante metabolische Blutparameter. *Med Welt* 1974; 25(17): 725-735.
6. Bloch KV, Salles GF, Muxfeldt ES, Da Rocha NA. Orlistat in hypertensive overweight/obese patients: results of a randomized clinical trial. *J Hypertens* 2003; 21(11): 2159-2165.
7. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, Spang SE, D'Alessio DA. Randomized trial of a low-carbohydrate diet: Effect on body composition, energy balance, and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2003; 108(17 Suppl IV): IV-774.
8. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Johnson TD, Adler G. Metabolic and weight-loss effects of a long-term dietary intervention in obese patients. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(2): 198-204.
9. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M. Value of structured meals for weight management: risk factors and long-term weight maintenance. *Obes Res* 2001(9 Suppl 4): 284S-289S.
10. Evanselista I. Management of the overweight patients with cardiovascular disease: double-blind evaluation of an anorectic drug, diethylpropion hydrochloride. *Curr Ther Res Clin Exp* 1968; 10(5): 217-222.
11. Fagerberg B, Andersson OK, Isaksson B, Bjorntorp P. Blood pressure control during weight reduction in obese hypertensive men: separate effects of sodium and energy restriction. *Br Med J* 1984; 288(6410): 11-14.
12. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Johnson TD, Suchard MA, Adler G. Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese patients: four-year results. *Obes Res* 2000; 8(5): 399-402.
13. Gaut ZN, Pocelinko R, Abrams WB, Dalton C. Effects of anorexiant on plasma lipids and other physiological parameters in man. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1969; 9(5): 315-320.
14. Gillum RF, Prineas RJ, Jeffery RW, Jacobs DR, Elmer PJ, Gomez O, Blackburn H. Nonpharmacologic therapy of hypertension: the independent effects of weight reduction and sodium restriction in overweight borderline hypertensive patients. *Am Heart J* 1983; 105(1): 128-133.
15. Karoff C, Zidek W, Lange-Asschenfeldt H, Losse H, Vetter H. Blood pressure and intracellular electrolytes during weight reduction. *Klin Wochenschr* 1985; 63 (Suppl 3): 129-131.

16. Kawamura M, Akasaka T, Kasatsuki T, Nakajima J, Onodera S, Fujiwara T, Hiramori K. Blood pressure is reduced by short-time calorie restriction in overweight hypertensive women with a constant intake of sodium and potassium. *J Hypertens* 1993; 11(Suppl 5): S320-S321.
17. Kogon MM, Krauchi K, Van d, V, Van der WH, Keller U. Psychological and metabolic effects of dietary carbohydrates and dexfenfluramine during a low-energy diet in obese women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(4): 488-493.
18. MacMahon SW, Macdonald GJ, Bernstein L, Andrews G, Blacket RB. Comparison of weight reduction with metoprolol in treatment of hypertension in young overweight patients. *Lancet* 1985; 1(8440): 1233-1236.
19. MacMahon SW, Macdonald GJ, Bernstein L, Andrews G, Blacket RB. A randomized controlled trial of weight reduction and metoprolol in the treatment of hypertension in young overweight patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1985; 12(3): 267-271.
20. McCarron DA, Oparil S, Resnick LM, Chait A, Haynes RB, Kris-Etherton P, Pi-Sunyer FX et al. Comprehensive nutrition plan improves cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11(1 Pt 1): 31-40.
21. McCarron DA, Reusser ME. Cardiovascular risk reduction dietary intervention trial. *Drug Benefit Trends* 2000; 12(5): 42-48.
22. McQuarrie HG. Clinical assessment of the use of an anorectic drug in a total weight reduction program. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975; 17(5): 437-443.
23. Müller MJ, Wiechmann M, Helms C, Wulff C, Kolenda KD. Nährstoffaufnahme bei fettarmen Diäten in der Rehabilitation von Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Z Kardiol* 2000; 89(5): 454-463.
24. Noble RE. A controlled study of a weight reduction regimen. *Curr Ther Res Clin Exp* 1971; 13(11): 685-691.
25. Noble RE. Phenylpropanolamine and blood pressure. *Lancet* 1982; 1(8286): 1419.
26. O'Connell MB, Gross CR. The effect of single-dose phenylpropanolamine on blood pressure in patients with hypertension controlled by beta blockers. *Pharmacotherapy* 1990; 10(2): 85-91.
27. Reffo GC, Ghirardi PE, Forattini C. Glucomannan in hypertensive outpatients: Pilot clinical trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 1988; 44(1): 22-27.
28. Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Eliahou HE, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978; 298(1): 1-6.

29. Uusitupa M, Tuomilehto J, Karttunen P, Wolf E. Long term effects of guar gum on metabolic control, serum cholesterol and blood pressure levels in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with high blood pressure. *Ann Clin Res* 1984; 16(Suppl 43): 126-131.

E 7: Patientenalter unter 18 Jahren

1. Andelman MB, Jones C, Nathan S. Treatment of obesity in underprivileged adolescents. Comparison of diethylpropion hydrochloride with placebo in a double-blind study. *Clin Pediatr* 1967; 6(6): 327-330.
2. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Frazer TE, Hubbard VS et al. Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African American and Caucasian adolescents with obesity-related co-morbid conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(3): 307-319.

E 8: Publikationssprache ist nicht Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

1. Andersen T, Backer OG, Stockholm KH, Quaade F. Gastroplastik versus ekstrem lavkalorie-diaet (very-low-calorie diet) ved swaer adipositas. *Ugeskr Laeger* 1982; 144(6): 390-394.
2. Paragh G, Seres I, Harangi M, Audikovszky M, Pados G. The effect of orlistat on serum lipids and paraoxonase activity in obese subjects. *Int J Obes* 2002; 26(Suppl 1): S155.
3. Rössner S. Sibutramin - antidepressivt läkemedel prövat mot fetma. *Lakartidningen* 2001; 98(15): 1802-1803.
4. Toubro S, Hansen DL, Hilsted JC, Porsborg PA, Astrup AV, STORM Study Group. Effekt af sibutramin til vægttabsvedligeholdelse. *Ugeskrift for Laeger* 2001; 163(21): 2935-2940.
5. Wang Y, Liu C, Liu Y. Orlistat for adjutant treatment of fatty type 2 diabetes mellitus in 32 patients. *Chinese Journal of New Drugs* 2003; 22(11): 651-653.
6. Zahorska-Markiewicz B, Krotkiewski M, Olszanecka-Glinianowicz M, Zurakowski A. Ocena zastosowania chitosanu w kompleksowym leczeniu otylosci. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2002; 13(74): 129-132.

Publikationen, die nicht in der Überblicksarbeit berücksichtigt wurden, weil sie dazu zu wenig Informationen enthielten

1. Curzio JL, Kennedy SS, Elliott HL, Farish E, Barnes JF, Howie CA, Seymour J et al. Hypercholesterolaemia in treated hypertensives: a controlled trial of intensive dietary advice. *J Hypertens* 1989; 7(Suppl 6): S254-S255.
2. Hauner H, Meier M, Wendland G, Kurscheid T, Lauterbach K, S.A.T. Study Group. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the SAT Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(4): 201-207.
3. Haynes RB, Harper AC, Costley SR, Johnston M, Logan AG, Flanagan PT, Sackett DL. Failure of weight reduction to reduce mildly elevated blood pressure: a randomized trial. *J Hypertens* 1984; 2(5): 535-539.

Publikationen, die nicht im Volltext beschafft werden konnten

1. Elmslie RG. The Adelaide obesity surgical trial results at one year. *Obesity Surg Soc Aust NZ* 1986; 20
2. Otto G. Obesity surgery – suggestions for patient selection. *Meet Obesity Surg Soc Aust NZ* 1986; 17

Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärliteratur

1. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(5): 331-339.
2. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004; 164(9): 994-1003.
3. Aucott L, Poobalan A, Smith WCS, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: A systematic review. *Hypertension* 2005; 45(6): 1035-1041.
4. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, Jung RT et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17(4): 317-335.
5. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WCS et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8(21).
6. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD, Bravata DM. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA* 2003; 289(14): 1837-1850.
7. Brown SA, Upchurch S, Anding R, Winter M, Ramirez G. Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19(6): 613-624.
8. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(14): 1724-1737.
9. Cerulli J, Malone M. Outcomes of pharmacological and surgical treatment for obesity. *Pharmacoeconomics* 1998; 14(3): 269-283.
10. Cerulli J, Lomaestro BM, Malone M. Update on the pharmacotherapy of obesity. *Ann Pharmacother* 1998; 32(1): 88-102.
11. Colquitt J, Clegg A, Loveman E, Royle P, Sidhu MK. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4 ID: CD003641.pub2).
12. Cutler JA. Hypertension prevention with weight reduction randomized trials. *Circulation* 1990; 81(2): 722.
13. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes* 2005; 29(10): 1153-1167.

14. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med* 1998; 20(4): 441-448.
15. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3, ID: CD005182).
16. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(3): 457-468.
17. Glenny A-M, O'Meara S, Melville A, Sheldon TA, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: A systematic review of the literature. *Int J Obes* 1997; 21(9): 715-737.
18. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16(6): 397-415.
19. Hutton B, Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1461-1468.
20. Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res* 2003; 11(9): 1116-1123.
21. Leung WY, Neil TG, Chan JC, Tomlinson B. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistat and sibutramine. *Clin Ther* 2003; 25(1): 58-80.
22. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L et al. Meta-analysis: Pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142(7): 532-546.
23. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999; 33(9): 968-978.
24. McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ, Lohr KN. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 139(11): 933-949.
25. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Cornell J, Summerbell C, Anagnostelis B, Brand M et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3 ID: CD000484).
26. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of orlistat for the treatment of obesity in adults. Report. United Kingdom: London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); [online] 2001 [cited 2006 Aug 22]; Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA022guidanceee>
27. Ni MC, Dunshea-Mooij CAE, Bennett D, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*; (3 ID: CD003892).

28. Nicolson DJ, Dickinson HO, Campbell F, Mason JM. Lifestyle interventions or drugs for patients with essential hypertension: A systematic review. *J Hypertens* 2004; 22(11): 2043-2048.
29. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Schmid CH, Lau J. Long-term effectiveness of weight-loss interventions in adults with pre-diabetes: A review. *Am J Prev Med* 2005; 28(1): 126-139.
30. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, Schmid CH, Lau J. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2 ID: CD004095.pub2).
31. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1 ID: CD004096.pub2).
32. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Ried G. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of orlistat in the management of obesity. *Health Technol Assess* 2001; 5(18).
33. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Ried G. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of sibutramine in the management of obesity: a technology assessment. *Health Technol Assess* 2002; 6(6).
34. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Bariatric surgery. Report. Canada: Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS); 2005.
35. Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in adults: an applied evidence-based review. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17(5): 359-369.
36. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(12): 1437-1446.
37. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3 ID:CD004094).
38. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3 ID:CD003640).
39. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: Systematic review. *Obes Rev* 2005; 6(2): 93-111.
40. Sharma AM, Golay A. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patients with hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(9): 1873-1878.

41. Shekelle PG, Morton SC, Maglione MA, Suttorp M, Tu W, Li Z. Pharmacological and surgical treatment of obesity. Report. USA: Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2004.
42. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 942-949.

Anhang D: Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

zu Stellungnahmen zum Vorbericht A05/21-A

**„Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit
Bluthochdruck: Gewichtsreduktion“**

27.06.2006 von 10:00 Uhr bis 12:30 Uhr im IQWiG

Teilnehmerliste:

Name	Firma/Institution
Prof. Dr. med. Gerd Bönner	Fach- und Rehabilitationsklinik für Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen
Andrea Haase	IQWiG (Protokoll)
Doris Hemmann	IQWiG
Dr. med. Thomas Kaiser	IQWiG
PD Dr. med. Ulrich Laufs	Angefragt von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Joachim Manz	Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)
Dr. Bernd Matiba	Abbott GmbH & Co. KG
Prof. Dr. med. Peter. T. Sawicki	IQWiG
PD Dr. med. Andrea Siebenhofer	Medizinische Universitätsklinik Graz
Ulrich Siering	IQWiG
Dr. rer. nat. Guido Skipka	IQWiG
Anne Kathrin Stich	IQWiG

Tagesordnung

TOP 1 Dr. Bernd Matiba, Stellungnahme für die Firma Abbott GmbH & Co. KG

A: Verwendung von 20 mg Sibutramin

B: Grundsätzliche Fragen zur Methodik

TOP 2 PD Dr. med. Ulrich Laufs, angefragt von der Klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

A: Nichtberücksichtigung von multiplen Interventionen zur Gewichtsreduktion bzw. zur Blutdruckreduktion

B: Nichtberücksichtigung von Maßnahmen zur Prävention der Adipositas

C: Nichtberücksichtigung von nichtmedikamentösen Maßnahmen im Rahmen der Rehabilitation

D: Das Fehlen der Analyse zur Auswirkung einer Gewichtsreduktion auf den Blutdruck in Abhängigkeit vom Ausgangskörpergewicht

E: Ausschluss von Kombinationsbehandlungen einschließlich der Auswahl der Intervention, die methodisch nicht nachvollziehbar und letztlich subjektiv ist

F: Nichtberücksichtigung der Beziehung zwischen Adipositas und Blutdruck

G: Nichtberücksichtigung des Vergleichs zwischen Diät und medikamentöser antihypertensiver Therapie

H: Ausschluss von Studien an Menschen im Alter unter 18 Jahren

I: Nichtverblindung von Diätstudien

J: Allgemeine Kritik am IQWiG-Vorgehen

TOP 3 Joachim Manz, Stellungnahme für die Deutsche Krankenhausgesellschaft

A: Verblindung von „Diätstudien“

B: Nichtberücksichtigung der DASH-Diät

C: Relative Bewertung der gefundenen Effekte auf Blutdruck

TOP 4 Verschiedenes

A: Nichtberücksichtigung von Rimonabant

B: Operative Verfahren

C: Methodik des IQWiG

D: Formulierung des Fazits

Name	Beitrag
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Begrüßung der Anwesenden. • Erläuterung der Tagesordnung und Einführung. • Die Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG) hat eine schriftliche Stellungnahme abgegeben, verzichtet aber auf die Teilnahme an der Erörterung.
TOP 1	Dr. Bernd Matiba, Abbott GmbH & Co. KG
A: Verwendung von 20 mg Sibutramin	
Matiba	<ul style="list-style-type: none"> • Zwei im Vorbericht eingeschlossene Studien untersuchen eine Dosierung von 20 mg Sibutramin. Diese Dosierung ist nicht zugelassen. Beide Studien sollten nicht in die Nutzenbewertung des Abschlussberichts eingeschlossen werden.
Siering	<ul style="list-style-type: none"> • Die Studien werden bei der Nutzenbewertung im Abschlussbericht nicht berücksichtigt, die Ergebnisse der Studien im Diskussionsteil des Abschlussberichtes gleichwohl diskutiert.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Zustimmung. • Prüfung, ob aufgrund der Nichtberücksichtigung der Studien das Fazit des Abschlussberichtes reformuliert werden muss.
B: Grundsätzliche Fragen zur Methodik	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Vorschlag, Grundsatzfragen zur Methodik des Instituts unter TOP Verschiedenes zu fassen.
Plenum	<ul style="list-style-type: none"> • Zustimmung.
TOP 2	PD Dr. med. Ulrich Laufs, für eine Stellungnahme angefragt von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
A: Nichtberücksichtigung von multiplen Interventionen zur Gewichtsreduktion bzw. zur Blutdruckreduktion	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob Dr. Laufs von der DGK mit einer Stellungnahme beauftragt wurde.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Wurde von der DGK gebeten, zum Vorbericht eine Stellungnahme abzugeben. • Die Stellungnahme wurde nicht mit der DGK konsentiert. Spricht als Privatperson. • Entschuldigt die z. T. emotionale Diktion der Stellungnahme. • Ist mit dem Satz des Fazits „Eine nichtmedikamentöse bzw. medikamentöse Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck ist bezüglich ihres Nutzens auf patientenrelevante Endpunkte nicht belegt“ im Vorbericht nicht einverstanden. • Die Methodik des IQWiG zielt auf die Bewertung pharmakologischer

Name	Beitrag
	Studien. Sie ist nicht für die Bewertung von Studien geeignet, die die Lebensstilmodifikation mit multiplen Interventionen untersuchen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bittet um Erklärung zu „multiplen Interventionen“.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsreduktion in der Praxis ist Teil einer multiplen Intervention. Dazu zählen Salzreduktion, körperliche Aktivität u. a. • Bearbeitung verschiedener nichtmedikamentöser Maßnahmen in verschiedenen Berichten durch das IQWiG wird dem Thema Lebensstilmaßnahmen zur kardiovaskulären Prävention nicht gerecht. • Folgt man der Methodik des IQWiG, ist die Gesamtaussage des Vorberichtes korrekt. Die Methodik ist aber nicht geeignet, um den Nutzen von Lebensstilinterventionen zur kardiovaskulären Prävention zu belegen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Im Fazit wird nicht behauptet, dass ein Effekt der Gewichtsreduktion nicht belegt sei. Dort steht, dass bestimmte Interventionen zu einer Reduktion des Gewichts und des Blutdrucks führen.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Zitiert ersten Satz des Fazits: „Eine nichtmedikamentöse bzw. medikamentöse Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck ist bezüglich ihres Nutzens auf patientenrelevante Endpunkte nicht belegt.“ Diese Aussage bleibt dem Leser im Gedächtnis..
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Das Fazit sollte so formuliert sein, dass eine missbräuchliche Verwendung unwahrscheinlich wird. • Diskussion des Fazits unter TOP Verschiedenes.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbericht bestätigt die Senkung des Blutdruckes durch Gewichtsreduktion. Dies sollte bei der Formulierung des Fazits stärker berücksichtigt werden. • Problem sei fehlende Evidenz, nicht fehlender Nutzen. • Die Aussage im Fazit, der Nutzen einer Gewichtsreduktion in Bezug auf die Endpunkte sei „nicht belegt“, geht zu weit.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Methodische Diskussion und die Diskussion des Fazits unter TOP Verschiedenes.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Die verwendete Methodik ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Methodische Diskussion soll unter TOP Verschiedenes erfolgen.
B: Nichtberücksichtigung von Maßnahmen zur Prävention der Adipositas	
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbeugung einer Gewichtszunahme dient der Vorbeugung eines metabolischen Syndroms.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Prävention der Adipositas ist eine andere Fragestellung als die des Berichts.

Name	Beitrag
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Eine nichtmedikamentöse Behandlung von adipösen Menschen besteht auch in der Verhinderung einer Gewichtszunahme.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Gegenstand des Auftrags des G-BA war die Beurteilung des Nutzens einer Gewichtsreduktion als Maßnahme bei Patienten mit Bluthochdruck. Weitere nichtmedikamentöse Maßnahmen werden in weiteren Berichten des Instituts bewertet.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Warum wurden medikamentöse Therapien zur Gewichtsreduktion eingeschlossen? Widerspruch zum Titel „nichtmedikamentöse Maßnahmen“.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung des Auftrags gemeinsam mit dem G-BA.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung ist im Berichtsplan abgebildet.
Stich	<ul style="list-style-type: none"> • Nichtmedikamentöse Maßnahmen werden in insgesamt acht Berichten des Instituts behandelt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Der Auftrag des G-BA beinhaltet alle Maßnahmen zur Senkung des Bluthochdruckes. Aufteilung in nichtmedikamentöse und medikamentöse Maßnahmen. Eine nichtmedikamentöse Maßnahme ist die Gewichtsreduktion. Die wiederum unterteilt sich in nichtmedikamentöse und medikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion.
Matiba	<ul style="list-style-type: none"> • Semantische Differenzen: Schlägt eine Änderung des Titels in „nicht-antihypertensiv wirkende Maßnahmen zur Behandlung von Hypertonie“ vor.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Interpretation des Auftrags ist nicht nachvollziehbar. • Prävention und Rehabilitation sind für die Patienten wichtiger als z. B. die operative Therapie. • Im Sinne der Transparenz sollte die Finanzierung des Auftrages aufgeschlüsselt werden. • Das IQWiG stellt das eigene wissenschaftliche Interesse in den Mittelpunkt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Verweist auf Berichte des Instituts, die u. a. die Finanzierung darlegen, und auf die Strukturen des IQWiG, die einen Finanzausschuss, Stiftungsrat und Vorstand umfassen.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Erbittet, den konkreten Etat für die IQWiG-eigene wissenschaftliche Arbeit zu benennen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Das Verhältnis liegt bei 1:10 der wissenschaftlichen Arbeiten im Rahmen des Generalauftrages zu den G-BA-Aufträgen des Institutes. • Die Bearbeitung des vorliegenden Auftrages erfolgt nicht im Rahmen des Generalauftrages. Es handelt sich um einen Auftrag des G-BA. • Aufsichtsgremien überwachen die Arbeit des IQWiG.

C: Nichtberücksichtigung von nichtmedikamentösen Maßnahmen im Rahmen der Rehabilitation	
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Nichtmedikamentöse Maßnahmen im Rahmen der Rehabilitation sollten im Bericht betrachtet werden.
Stich	<ul style="list-style-type: none"> • Studien zur Rehabilitation wurden nicht ausgeschlossen, es konnten bei der Recherche keine Studien identifiziert werden.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn Studien identifiziert worden wären, wären diese in den Vorbericht einbezogen worden.
D: Das Fehlen der Analyse zur Auswirkung einer Gewichtsreduktion auf den Blutdruck in Abhängigkeit vom Ausgangskörpergewicht	
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem hohen oder niedrigen Ausgangsblutdruck bzw. Ausgangsgewicht profitieren in unterschiedlicher Weise von einer Gewichtsreduktion.
Siebenhofer	<ul style="list-style-type: none"> • In den eingeschlossenen Studien besteht offenbar kein systematischer Zusammenhang zwischen Ausgangsblutdruck bzw. Ausgangsgewicht und den Ergebnissen der Studien.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Studien zeigen, dass der Effekt der Blutdrucksenkung bei Patienten mit hohen Ausgangswerten besonders ausgeprägt ist.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt, dass unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck anzunehmen sind.
Siering	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurden nur Studien eingeschlossen, die die Auswirkung einer Gewichtsreduktion bei Patienten mit Hypertonie untersucht haben.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Studien werden noch einmal unter dem Aspekt des Ausgangsblutdrucks betrachtet. Bei höheren Ausgangswerten ist ein höherer Effekt zu erwarten.
Matiba	<ul style="list-style-type: none"> • Dies hat auch für Sibutramin Gültigkeit.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Gewichtsreduktion senkt vor allem bei Patienten mit intra-abdomineller Fettverteilung den Blutdruck. Abhängigkeit vom Geschlecht. Weist auf eine Studie hin, die den Zusammenhang beschreibt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht alle Übergewichtsformen sind identisch. • Studien werden noch einmal unter diesen Aspekten betrachtet.
Siebenhofer	<ul style="list-style-type: none"> • Drei der eingeschlossenen Studien zu medikamentösen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion und eine Studie zu nichtmedikamentösen Maßnahmen geben das Waist-to-Hip-Ratio an.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Reduktion der Fettmasse durch Fettabsaugung besitzt keine positiven Effekte auf den Blutdruck.

Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Warum wird eine 2%ige Senkung des Körpergewichts als Schwellenwert für den Einschluss der Studien gewählt?
Siebenhofer	<ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung: Veränderung des Blutdrucks durch eine erfolgreiche Gewichtsreduktion. Schwellenwert wurde arbiträr festgelegt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Ziel, falsch negative Schlussfolgerungen zu verhindern. Ein Prozent Gewichtsreduktion beträgt bei einem 100 kg wiegenden Patienten nur 1 kg. Entscheidung für zwei Prozent.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Zustimmung. Die ersten 2 kg Gewichtsverlust sind überwiegend Wasserverschiebungen und keine echte Gewichtsabnahme ...
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • ... keine Körperfettreduktion.
Siering	<ul style="list-style-type: none"> • Ernährungsumstellungen ohne das primäre Ziel einer Gewichtsreduktion werden in einem anderen Bericht bearbeitet.
F: Nichtberücksichtigung der Beziehung zwischen Adipositas und Blutdruck	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Wird unter TOP 4 Verschiedenes behandelt.
G: Nichtberücksichtigung des Vergleichs zwischen Diät und medikamentöser antihypertensiver Therapie	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich zwischen Diät und medikamentöser antihypertensiver Therapie wurde nicht durchgeführt.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • TAIM-Studie lässt den Vergleich zu. In einigen Vergleichen der TAIM-Studie ist die diätetische Intervention der medikamentösen Intervention überlegen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Frage, wie die Therapie mit Antihypertensiva definiert wird. Die TAIM-Studie hat eine Monotherapie zum Inhalt. In der Praxis gibt es bei der medikamentösen Therapie der Hypertonie ein Eskalationsschema. Der Vergleich Diät versus medikamentöse Monotherapie ohne Eskalation ist nicht praxisrelevant. Der Vergleich einer Gewichtsreduktion mit einer medikamentösen Therapie mit Eskalationsschema ist unfair, da dann die medikamentöse Therapie immer überlegen sein müsste.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Nur ein schlechter Arzt kann den Blutdruck nicht mit Antihypertensiva einstellen. • Bei einer Grad-I-Hypertonie kann mit nichtmedikamentösen Verfahren die Notwendigkeit einer antihypertensiven Monotherapie oder einer Therapie mit zwei Antihypertensiva reduziert werden. Dies ist medizinisch und auch ökonomisch ein wichtiger Faktor.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Diskussion des Punktes „Nichtberücksichtigung des Vergleichs zwischen Diät und medikamentöser antihypertensiver Therapie“ im Abschlussbericht.

H: Ausschluss von Studien an Menschen unter 18 Jahren	
Stich	<ul style="list-style-type: none"> • Auftrag des G-BA beschränkt sich auf Erwachsene.
I: Nichtverblindung von Diätstudien	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Einige Dinge können in Studien nicht verblindet werden, z. B. Alkoholkonsum. Andere, wie die Blutdruckmessung, lassen sich verblinden. Eine Verblindung der Blutdruckmessung ist in den Studien meist nicht erfolgt.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Die Aussage des Berichts, dass die Gewichtsreduktion keine Auswirkung auf die Lebensqualität besitzt, kann so nicht stehen bleiben.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob der Bericht diese Aussage tatsächlich macht.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Verweist auf Seite 106 des Vorberichtes: „Anhand der Ergebnisse dieser beiden Studien ist ein Nutzen der Gewichtsreduktion durch Diät auf die Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit nicht belegt.“ Die Essenz, die der Leser mitnimmt, lautet: Ein Nutzen auf die Lebensqualität ist nicht belegbar. • Kennt keinen Menschen, dessen Lebensqualität durch eine Gewichtsreduktion nicht besser geworden ist.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, warum diese Effekte dann in den Studien nicht nachgewiesen werden.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn es keine Studien geben sollte, liegt die Wahrheit in der Versorgungswirklichkeit.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität entwickelt sich positiv mit der Gewichtsreduktion, sofern diese soziale Vorteile bringt, z. B. bei Adipositas Grad I und einer Gewichtsabnahme um 10 kg. Bei Adipositas Grad III hat eine gleiche absolute Gewichtsreduktion einen geringeren Einfluss auf die Lebensqualität.
Siering	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit sind patientenrelevante Zielkriterien des Berichts. Nur drei der eingeschlossenen Studien machen Aussagen zur Lebensqualität, diese Aussagen bleiben aber unscharf.
TOP 3: Joachim Manz, Deutsche Krankenhausgesellschaft	
A: Verblindung von „Diätstudien“	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Wurde bereits besprochen.
B: Nichtberücksichtigung der DASH-Diät	
Manz	<ul style="list-style-type: none"> • Auch DAG hat eine Berücksichtigung der DASH-Diät gefordert.
Siering	<ul style="list-style-type: none"> • Die DASH-Diät ist eine Ernährungsumstellung ohne die primäre Intention einer Gewichtsreduktion. Sie wird im Teilauftrag A05/21-C behandelt.

Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Im Abschlussbericht wird in der Einleitung oder der Diskussion der Bezug zur DASH-Studie hergestellt.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • DASH-Diät hat das Ziel einer Fettreduktion und ist somit relevant für den Bericht. • Die Studien zur DASH-Diät eignen sich, um die Effekte einer Salzrestriktion auf den Blutdruck darzustellen. • Betont die Wichtigkeit, dass die DASH-Diät im Bericht erscheint.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Ein Verweis auf die DASH-Diät wird erfolgen.
C: Relative Bewertung der gefundenen Effekte auf den Blutdruck	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Diskussion unter TOP 4.
TOP 4 Verschiedenes	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Reihenfolge der Diskussion unter TOP 4: • A Nichtberücksichtigung von Rimonabant • B Operative Verfahren • C Methodik des IQWiG • D Formulierung des Fazits
A: Nichtberücksichtigung von Rimonabant	
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Vereinbarung des Unterausschusses Arzneimittel: Medikamente, die kurz vor der Zulassung stehen, werden nur bewertet, wenn dazu ein Auftrag an das IQWiG erteilt wird.
Manz	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von kurz vor der Zulassung stehenden Medikamenten ist wünschenswert.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Die Bewertung nichtzugelassener Medikamente ist oftmals problematisch: A.) Ein Bericht kann bei Zulassungsverzögerungen nicht abgeschlossen werden. B.) Daten aus dem Zulassungsprozess werden von der Industrie nicht oder nicht vollständig zur Verfügung gestellt.
Manz	<ul style="list-style-type: none"> • Verweis auf die Möglichkeit europäischer Zusammenarbeit, da Rimonabant für Europa zugelassen ist.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Aus rechtlicher Sicht ist die Bewertung nichtzugelassener Medikamente in den IQWiG-Berichten nicht ungefährlich. • Besser ist die Beauftragung durch den G-BA mit einem Berichts-Amendment, wenn konkret absehbar ist, dass eine Zulassung in Deutschland erfolgt. • Dies verhindert Verzögerungen bei der Berichtserstellung.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Andere europäische Institutionen haben bislang keine einheitliche Vorgehensweise bei der Nutzenbewertung nichtzugelassener Medikamente.

Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Eine gemeinsame Bewertung durch die europäischen Institutionen wird von allen Beteiligten gewünscht, ist jedoch aufgrund der rechtlichen Gegebenheiten in den Ländern schwierig.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Im Vergleich von Pharmaka mit diätetischen Maßnahmen führen beide Interventionen am Anfang zu einer schnellen Gewichtsreduktion und einer fast identischen Blutdrucksenkung; anschließend differenzieren sich die Effekte. Der Effekt der Pharmaka muss anders gewürdigt/bewertet werden.
B: Operative Therapie	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Auf Anregung der Deutschen Adipositas Gesellschaft wird die SOS-Studie diskutiert. Die SOS-Studie berichtet über einen vorübergehenden Effekt der Gewichtsreduktion auf den Blutdruck.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Die SOS-Studie macht einen methodischen Fehler, indem sie als Basis ihrer Hauptaussagen die Hypertonie-Inzidenz nutzt. Bei Betrachtung der Absolutzahlen wird deutlich, dass in der Patientengruppe mit deutlicher Gewichtsreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe der Blutdruck über zehn Jahre um 6 mm Hg gesenkt wird.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • SOS-Studie entspricht nicht den Einschlusskriterien des Berichts, wird jedoch diskutiert.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Die Studie zu operativen Eingriffen von O'Brien zeigt in der Interventionsgruppe nach operativem Eingriff zur Gewichtsreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks.
Siebenhofer	<ul style="list-style-type: none"> • Die Studie von O'Brien entspricht nicht den Einschlusskriterien des Berichts. Es bedarf der Diskussion der Ergebnisse der Studie.
C: Methodik des IQWiG	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben ist es Aufgabe des IQWiG, eine Methodik zu erarbeiten. • Diese Methodik wird jährlich intern und öffentlich diskutiert. • Die Berichte müssen auf Basis der geltenden Methodik des IQWiG erstellt werden. • Die Methodik kann und wird nicht pro Bericht diskutiert, sondern nur auf der Methodenebene.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Warum wurden wichtige epidemiologische Studien wie die Framingham-Studie nicht berücksichtigt?
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Wichtige epidemiologische Studien müssen zumindest in die Einleitung aufgenommen werden.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Die erdrückende epidemiologische Evidenz für eine Assoziation für Adipositas mit dem metabolischen Syndrom muss zur Kenntnis genommen werden.

	<ul style="list-style-type: none"> • Die Einbeziehung von epidemiologischen Studien erfordert eine andere Methodik, als sie für die Erstellung des Berichtes verwendet wurde. • Die Übertragung einer Methodik für die Bewertung pharmakologischer Studien auf die Bewertung von Studien zur Lebensstiländerung ist nicht korrekt.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • In den Bericht konnten 17 Studien eingeschlossen werden. Es ist möglich, zum Thema des Berichts randomisierte Studien durchzuführen.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Gefahr der Ausblendung epidemiologischer Assoziationen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologische Assoziationen bieten oft einen Studienanlass. Die Frage ist, ob man die Ergebnisunsicherheit epidemiologischer Studien akzeptiert.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologische Studien ermöglichen keine völlige Sicherheit. Problematisch wird es, wenn aufgrund der Berichte des IQWiG der Nutzen einer Gewichtsreduktion hinterfragt wird. Dies führt bei Patienten zu einer geringen Motivation, bei Kostenträgern zu einer fehlenden Finanzierungsbereitschaft. • Das Problem sei die Interpretation des Fazits.
Matiba	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendungsbeobachtungen (wie bei Sibutramin) seien ebenso wichtig wie RCTs, zumindest zur Thesengenerierung. • Das IQWiG sollte wie das NICE auch anderen Formen von Evidenz Raum geben.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Thesengenerierung sind mehrere Arten von Studien geeignet. • Das NICE verwendet Anwendungsbeobachtungen nur für Kosten-Nutzen-Analysen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Ziel ist ein gemeinsames Methodenpapier des NICE, der HAS und des IQWiG. Die Organisationen stimmen überein, dass zur Beurteilung von Interventionen an erster Stelle randomisierte, kontrollierte Studien herangezogen werden. Das IQWiG nimmt keine Sonderstellung ein. • Ob eine Gewichtsreduktion Morbidität und Mortalität insgesamt reduziert, wurde in einer prospektiven Kohorten-Studie untersucht. Es ist nicht einfach nachzuweisen, dass eine Gewichtsreduktion mit einer Reduktion der Mortalität verbunden ist.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Erfolgt eine Adjustierung der Daten – wie bei Framingham – dann sind die Daten auch valide. • Eine Gewichtsreduktion kann für den Patienten auch negativ sein.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Es besteht das Problem etwaiger Vorerkrankungen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Störfaktoren spielen in ein unkontrolliertes Studiendesign hinein. In einer guten Studie können diese Faktoren berücksichtigt werden. Es ist schwerer, eine gute Kohorten-Studie als eine gute randomisierte,

	kontrollierte Studie zu machen.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Gefahr, dass das Fazit des Berichts auf alle Berichte des Instituts zu Lebensstilfaktoren transferierbar ist. • Epidemiologische Studien, z. B. Migrationsstudien, müssen eingeschlossen werden.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt solche Migrationsstudien: z. B. Gewichtszunahme und Zunahme des Anteils der Personen mit Diabetes bei Navaho-Indianern und Aborigines.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Warum stehen Adipositas und Bluthochdruck im Mittelpunkt des ersten Berichts und nicht z. B. Adipositas und Diabetes oder Adipositas und metabolisches Syndrom?
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Auftrag des G-BA, sich die Behandlungsmethoden bei Hypertonie anzusehen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Beziehung von Adipositas und Diabetes ist wichtig und wird in Projekten zu Diabetes betrachtet.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Regt an, im Bericht darzustellen, wie die Unterteilung des Gesamtauftrages in Teilaufträge entstanden ist. • Weist darauf hin, dass in der Praxis eine multimodale Intervention erfolgt (Ernährung, körperliche Aktivität etc.) und multimodale Effekte erzielt werden sollen (Verbesserung des Blutdrucks, Reduktion von Wirbelsäulenbeschwerden, geringeres Depressionsrisiko etc.).
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Beim Start des Projektes wurde überlegt, wie multimodale Interventionen in den Berichten abgebildet werden können. Ergebnis ist die Unterteilung des Gesamtauftrages Hypertonie in verschiedene Unterprojekte. • Im Berichtsplan werden patientenrelevante Endpunkte definiert. Dazu gehört neben Mortalität und Morbidität auch die krankheitsbezogene Lebensqualität.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Schlägt vor, den Bericht in den Gesamtauftrag zu medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen bei Patienten mit Hypertonie einzuordnen und die einzelnen Bausteine des Gesamtauftrags im Bericht zu erwähnen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • ... als eine Art Landkarte.
Manz	<ul style="list-style-type: none"> • Zustimmung.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Auch wenn die Hypertonie im Zentrum der Betrachtung stand, darf man die restliche Morbidität nicht aus dem Blick verlieren. • Gewichtsreduktion führt auch zu einem Rückgang der Diabetes-Inzidenz.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • ... eine Verzögerung um fünf Monate.

Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Oder zwei Jahre, die für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko entscheidend sein können. • Schlägt Verweise im Bericht vor.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Die Themen können im Bericht angesprochen werden. Die Methodik des IQWiG setzt eine Fokussierung auf einen bestimmten Aspekt voraus. • Im Fazit darf nichts stehen, was nicht untersucht worden ist.
D: Formulierung des Fazits	
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Bittet darum, epidemiologische Daten nicht zu vergessen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Gefahr, dass bei Betrachtung mehrerer Therapien mit der gleichen Wirkung – z. B. Senkung des Blutdrucks – der gleiche Langzeiteffekt – z. B. Reduktion des kardiovaskulären Risikos oder kardiovaskulärer Ereignisse – unterstellt wird. Dies ist für Medikamente widerlegt: Trotz z. T. gleicher Wirkung zeigen sie deutlich unterschiedliche Effekte. Frage, ob epidemiologische Daten die Schlussfolgerung zulassen, dass eine Blutdrucksenkung durch nichtmedikamentöse Interventionen automatisch zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Argument mag auf eine pharmakologische Intervention zutreffen, nicht aber auf eine physiologische Gewichtsreduktion durch einen vernünftigen Lebensstil.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Das Fazit sagt nur, dass ein Effekt nicht belegt ist.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Die Aussage ist nicht falsch, führt aber zu einer verfälschten Wertung. • Schlägt vor, im Fazit stärker zu betonen, dass der Blutdruck durch eine Gewichtsreduktion gesenkt wird. Das entspricht der Analyse des Vorberichts.
Siering	<ul style="list-style-type: none"> • Zitiert zwei Sätze aus dem Bericht: „Diäten mit der Intention einer Gewichtsreduktion reduzieren das Gewicht und den Blutdruck über eine Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr.“ „Eine nichtmedikamentöse bzw. medikamentöse Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck ist bezüglich ihres Nutzens auf patientenrelevante Endpunkte nicht belegt.“
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Schlägt vor, beide Sätze zu trennen, um die Fehlinterpretation zu vermeiden, dass eine Blutdrucksenkung keinen Nutzen besitzt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Die Senkung des Blutdruckes wurde belegt. Unklar ist, ob patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflusst werden.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Schlägt vor, einen Zwischensatz einzufügen, der auf epidemiologische Daten verweist.
Manz	<ul style="list-style-type: none"> • Datenlage im Fazit muss deutlicher herausgestellt werden, um einer Negativinterpretation entgegenzuwirken.

Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Stört sich am Begriff „Nutzen“, da er bereits eine Interpretation darstellt. Es besteht die Gefahr, bei der Verwendung des Wortes Schaden anzurichten. • Das eigentlich fehlende Element seien Studien.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Nimmt Bezug auf TOP 2 B (Nichtberücksichtigung von Maßnahmen zur Prävention der Adipositas): Epidemiologische Studien zeigen, dass eine Gewichtszunahme zur Blutdrucksteigerung führt. Dies sollte im Bericht erwähnt werden.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Die Interventionen im Bericht erreichen über die Verhinderung der Gewichtszunahme hinaus eine Reduktion des Gewichtes.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • In der Praxis geht es oft darum, eine Gewichtszunahme zu verzögern. Dies ist auch für die Einordnung des Fazits von Bedeutung. Dazu ist es notwendig, sich die eine oder andere epidemiologische Studie anzuschauen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht die eine oder andere Studie: Es gibt eine Fragestellung, dann eine Recherche und dann muss man sich alle Studien anschauen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologische Studien sind geeignet um darzustellen, was bei einer Gewichtszunahme in einer Population stattfindet. Aber bevor große Interventionen initiiert werden, muss untersucht werden, ob die Intervention auch das erreicht, was sie vorgibt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Im Fazit muss klar werden, <ul style="list-style-type: none"> ○ dass die Gewichtsreduktion den Surrogatparameter Blutdruck positiv beeinflusst, ○ dass aus den Studien kein direkter patientenrelevanter Nutzen ableitbar ist, weil entsprechende Daten fehlen. • In der Einleitung oder an anderer Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass eine Blutdrucksenkung zu einer Reduktion von Komplikationen führt. Im Analogieschluss gilt dies auch für eine Blutdrucksenkung mit anderen Mitteln, z. B. mit Pharmaka.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Es ist nicht zutreffend, dass aus den Studien kein Nutzen ableitbar ist. Die Studien fehlen.
Manz	<ul style="list-style-type: none"> • Problem: Die Studien sind zu klein und zu kurz angelegt.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt keine Studie, die darauf angelegt ist, das zu untersuchen.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Das wäre die richtige Formulierung.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bericht hat nicht die Intention zu sagen, dass die Gewichtsreduktion keinen Nutzen hat. • Das Fazit muss sich aus den Ergebnissen der Studien ableiten lassen. • Allgemein gilt: Wenn das Gewicht steigt, verlängert sich die Lebenserwartung (reiche Länder). • Kausale Interpretation epidemiologischer Studien ist schwierig.

Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • INTERHEART-Studie zeigt, dass das Waist-to-Hip-Ratio ein eigenständiger Risikofaktor ist.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt, dass auf diese Studie im Bericht verwiesen werden sollte.
Matiba	<ul style="list-style-type: none"> • Nimmt Bezug auf Studien zu Sibutramin. Eine Auswertung der Subgruppe zweier Studien ist in der Analyse von Jordan veröffentlicht. Er bittet um die Aufnahme der Daten in den Bericht.
Siering	<ul style="list-style-type: none"> • Das IQWiG hat den Kontakt zur Firma Abbott und zu Prof. Hauner, Erstautor einer der Studien, gesucht und um Daten für die Subgruppe der Patienten mit Hypertonie nachgefragt. Beide Anfragen waren erfolglos. • Die Jordan-Analyse ist bekannt, sie entspricht nicht den Einschlusskriterien des Berichts.
Matiba	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt an, ob die Daten noch berücksichtigt würden, wenn er sie denn jetzt zur Verfügung stellte.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Daten noch rechtzeitig zur Verfügung gestellt werden, kann das IQWiG sie berücksichtigen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Weist darauf hin, dass sich das IQWiG mehrfach um die Daten bemüht hat, dies aber von der Firma Abbott abgelehnt wurde.
Matiba	<ul style="list-style-type: none"> • Äußert, dass es sich wohl um ein Missverständnis gehandelt hat.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitraum für die Kommentierung der Berichte ist zu kurz. • Fragt nach Möglichkeiten einer verbesserten Abstimmung, wann eine Veröffentlichung von Seiten des IQWiG ansteht.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Fachgesellschaften können sich über die Berichtspläne, die einen Zeitplan enthalten, über anstehende Veröffentlichungen informieren. • Der vorliegende Bericht wurde darüber hinaus an relevante Fachgesellschaften verschickt.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob das IQWiG Interesse an einer Kommunikationsverbesserung mit den Fachgesellschaften hat. Man könne nicht erwarten, dass man ständig im Internet recherchiert, ob eine neue Veröffentlichung ansteht.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Schlägt eine Organisationsverbesserung auf Seiten der Fachgesellschaften vor.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Stellungnahmen können in der Regel nur neben der täglichen Arbeit erarbeitet werden.
Stich	<ul style="list-style-type: none"> • IQWiG hat seinen Zeitplan eingehalten.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Das Institut informiert über einen Verteiler über aktuelle Veröffentlichungen.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Die Fachgesellschaften haben viele Aufgaben. Ein Bericht ist umfangreich zu lesen. Wenn man es ordentlich machen will, muss

	<p>man die Studien sichten. In der Tat seien vier Wochen Frist für eine Stellungnahme bei voller beruflicher Tätigkeit nicht realitätsnah.</p>
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Versichert, dass die Stellungnahmen in den Bericht eingearbeitet werden – auch die der Deutschen Adipositas Gesellschaft. • Fachgesellschaften sind aufgefordert worden, dem IQWiG Sachverständige vorzuschlagen. Dem seien sie nicht nachgekommen. Offenbar können die Fachgesellschaften dies aufgrund ihres Zeitmangels nicht leisten.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Feedback, wenn es gewollt ist, muss anders angefordert werden. • Räumt ein, dass die Fachgesellschaften anders vorgehen müssen.
Manz	<ul style="list-style-type: none"> • Betont, dass der G-BA an einer zügigen Auftragsbearbeitung und Einhaltung der Zeitpläne durch das Institut interessiert ist.
Laufs	<ul style="list-style-type: none"> • Schlägt vor, vier Wochen vor der Fertigstellung eines Berichtes persönlichen Kontakt zu den Personen zu suchen, von deren Kommentar man sich eine Qualitätsverbesserung der Berichte erhofft.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Die Zusendung der Berichtspläne an die Fachgesellschaften soll im Steuergremium des Instituts diskutiert werden. Das würde den Fachgesellschaften eine Vorbereitungszeit von neun Monaten garantieren. • Es wird angenommen, dass die Fachgesellschaften die Website des IQWiG aufsuchen und eine aktive Kooperation suchen (z. B. Benennung von Sachverständigen, als externe Sachverständige). • Bisherige Erfahrung: Fachgesellschaften besitzen keine Kapazitäten für eine Kooperation.
Bönner	<ul style="list-style-type: none"> • Versichert, dass diese Problematik an die Hochdruckliga herangetragen wird.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Sollten Stellungnahmen neben der klinischen Tätigkeit nicht realisierbar sein, müssen Fachgesellschaften neue Strukturen schaffen. • Das IQWiG ist zu jeder Art von Austausch bereit, um die Qualität der Berichte zu verbessern. • Bislang hat sich hier die Pharma-Industrie positiv hervorgetan. • Bedankt sich für die Teilnahme.

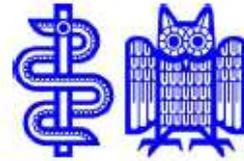
Anhang E: Stellungnahmen

Stellungnehmende	
PD Dr. Ulrich Laufs	Um Stellungnahme gebeten von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
PD Dr. Johannes Zahner Dr. Bernd Matiba	Abbott GmbH & Co. KG
Joachim Manz	Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)
Prof. Dr. Alfred Wirth PD Dr. Andreas Hamann Prof. Dr. Joachim Westenhöfer	Deutsche Adipositas Gesellschaft

Stellungnahme PD Dr. Ulrich Laufs

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie u. Internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Böhm



Herrn
Prof. Dr. med. P.T. Sawicki
IQWiG
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

**Stellungnahme Laufs zu IQWiG
Nutzenbewertung nichtmedikamentöser
Behandlungsstrategien bei Patienten mit
Bluthochdruck: A-Gewichtsreduktion**

Priv. Doz. Dr. med. U. Laufs

Oberarzt
Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie/Angiologie
Kirrberger Str.
66421 Homburg/Saar

Tel. : 06841/16-23000
Fax : 06841/16-23437

Labor
Tel. : 06841/16-23435

E-mail:
Ulrich@Laufs.com

Datum: 23. 05. 2006

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

am 19. 05. 2006 erreichte mich die Bitte der Klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) zu dem Papier "Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: A-Gewichtsreduktion" eine Stellungnahme abzugeben, um die Sie die DGK in Ihrem Schreiben an Prof. Dietz vom 04.05.2006 gebeten haben. Hiermit komme ich dieser Bitte nach. Allerdings blieben mir aufgrund Ihrer Befristung bis zum 24.05.2006 nur 4 Tage Zeit, Ihr umfangreiches Dokument (>250 Seiten) zu sichten. Gerne bin ich zu einer gründlicheren Durchsicht und Abstimmung mit weiteren Experten der DGK bereit, hierfür wäre aber eine Zeitspanne von mindesten 3 Monaten erforderlich. Ich hoffe jedoch, dass ich mit den folgenden Ausführungen Ihre Bitte erfüllen und Hinweise für diese wichtige Fragestellung geben kann.

Das ausgefüllte Formular zu meinen theoretischen Interessenkonflikten habe ich per Post geschickt.

Hauptkritikpunkt

Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung die Wertigkeit einer nicht-medikamentösen Gewichtsreduktion bei Adipositas im Hinblick auf die

Stellungnahme PD Dr. Ulrich Laufs (Fortsetzung)

Seite 2 von 4

Blutdrucksenkung in Frage. Aufgrund eines nicht nachvollziehbaren methodischen Vorgehens und einer subjektiven Auswahl der bearbeiteten Themen werden Lebensstilmaßnahmen zur Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen durch dieses Papier abgewertet. Diese Nutzenbewertung birgt die Gefahr, die Versorgung der Betroffenen zu verschlechtern und die Kosten im Gesundheitswesen zu steigern.

Problem der Fragestellung

- Der G-BA (Schreiben 22.02.2005) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien beauftragt. Der Auftrag erfolgte ausdrücklich nicht für eine Beurteilung der medikamentösen Therapie der Adipositas. Die Hälfte des vorliegenden Papiers beschäftigt sich mit der medikamentösen Therapie. Das IGWiG ordnet seine extensiven Ausführungen zu medikamentösen Interventionen zur Gewichtsreduktion jedoch der Fragestellung des G-BA zu. Die hier vorgelegte Vermengung der persönlichen wissenschaftlichen Interessen der Institutsmitglieder mit dem Auftrag des G-BA steht in klarem Gegensatz zu den Anforderungen des IGWiG an Transparenz, auch im Hinblick auf die Finanzierung.
- Aufgrund der fehlenden Adhärenz des Papiers zur Fragestellung hat die Fachöffentlichkeit keine Gelegenheit, zu der Beantwortung der G-BA Frage isoliert Stellung zu beziehen, ohne sich mit den privat-wissenschaftlichen Ausführungen des IGWiG zu frei gewählten Themen auseinander zu setzen. Hier erfolgt - in Kombination mit den Bearbeitungsfristen von wenigen Tagen - letztlich eine Vergewaltigung der Ressourcen der Fachöffentlichkeit.
- Aufgrund der Beschäftigung mit Themen außerhalb der Fragestellung werden entscheidende und Praxis-relevante Fragen nicht behandelt. Beispiele:
 - Es fehlt eine Analyse der Assoziation von Adipositas und Bluthochdruck.
 - Es fehlt eine Analyse der Blutdruckänderung bei Gewichtszunahme.
 - Es fehlt die Analyse von zentralen nicht-medikamentösen Massnahmen der Adipositas-Behandlung. Beispiele: körperliche Aktivität, psychosoziale Therapie (Verhaltenstherapie, Gruppentherapie, Langzeitbetreuung, u.v.a.m.).
 - Es fehlt die Analyse des gesamten Themenkomplexes der nicht-medikamentösen Massnahmen zur Prävention von Adipositas im Hinblick auf die Prävention eines Bluthochdrucks.
 - Es fehlt die Analyse von nicht-medikamentösen Massnahmen im Rahmen der Rehabilitation.

2

Stellungnahme PD Dr. Ulrich Laufs (Fortsetzung)

Seite 3 von 4

- Es fehlt eine Analyse der Bedeutung von Adipositas für psychosoziale Faktoren und für Besonderheiten der medizinischen Versorgung im Hinblick auf Bluthochdruck.
- Es fehlt ein Hinweis/Analyse, dass multimodale Gewichtsreduktion auch multimodale Effekte aufweisen kann (Beispiele: orthopädische oder psychiatrische Erkrankungen).
- Es fehlt eine Analyse der Auswirkung einer Gewichtsreduktion für den Blutdruck in Abhängigkeit vom Ausgangskörpergewicht.

Probleme der Literatur Recherche

- Es ist nicht zielführend, Massnahmen zur nicht-medikamentösen Beeinflussung des Lebensstiles mit einen methodischen Instrumentarium zu bewerten, dass entwickelt wurde, um medikamentöse Therapien miteinander zu vergleichen.
- Es ist sachlich unverständlich, im Hinblick auf die Beurteilung des Nutzens von nichtmedikamentösen Massnahmen eine Vielzahl von Kombinationsbehandlungen auszuschliessen. Dies wird von den Autoren auch nicht konsequent durchgehalten. Dies ist auch kaum möglich, da eine sinnvolle Änderung von Lebensstil multimodal erfolgt. Allerdings ist die Auswahl in der vorliegenden Form methodisch nicht nachvollziehbar und letztlich nur subjektiv.
- Es fehlt eine methodische Erläuterung zu der lapidaren Feststellung von "ohne Möglichkeit zur isolierten Bestimmung der Effekte" (Amendment A05-21A, S.3).
- Randomisierte Studien spiegeln den Langzeitverlauf chronischer Erkrankung bzw. die Effektivität einer Intervention aufgrund der kurzen Laufzeit oft nicht adäquat wieder. Relevante Patientengruppen werden in RCT unzureichend abgebildet. Daher ist durch eine pauschale Nicht-Einbeziehung von nicht-RCT (z.B. Register-Daten) die Literaturanalyse in erheblichem Masse unvollständig. Die Beziehung von Adipositas und Blutdruck wird gerade an epidemiologischen Untersuchungen deutlich.
- Im Hinblick auf die G-BA Fragestellung ist methodisch unverständlich, wieso Studien zum Vergleich Diät vs. medikamentöse antihypertensive Therapie aus der Analyse ausgeschlossen werden.
- Adipositas im Kindesalter prädisponiert zu Hypertonus. Der Ausschluss von Studien an Menschen < 18 Jahre ist daher nicht verständlich, da die Auswirkungen lebenslang sein können.
- Es fehlt eine methodische Begründung, cross-over Studien mit einer Interventionsphase < 24 Monate aus der Analyse auszuschliessen.

3

Stellungnahme PD Dr. Ulrich Laufs (Fortsetzung)

Seite 4 von 4

Probleme der Literatur Bewertung

- Es ist nicht zielführend, bei der Beurteilung von Lebensstilmassnahmen die gleichen Kriterien bzgl. der Wertigkeit von nicht-verblindeten Studien zu Grunde zu legen wie bei der Beurteilung einer pharmakologischen Therapie. Beispiel: eine intensive Diät-Beratung kann randomisiert, jedoch nicht verblindet erfolgen. Diese Anforderung des IQWiG an die Studienqualität zeugt von fehlender Sachkenntnis.
- Das Papier legt z.B. als Bewertungskriterium einen Gewichtsverlust von 2 % an. Es bleibt unklar, wie dieser Grenzwert methodisch begründet ist.

—
Problem des Verfahrens

- Die gesetzte Frist für eine Stellungnahme ist willkürlich und zu kurz für eine Konsentierung einer qualitativ hochwertigen Stellungnahme einer Fachgesellschaft. Dies gilt um so mehr, da der vom IQWiG selbst gesetzte Zeitplan (Berichtsplan A05-21-A, S.18) offensichtlich vom IGWiG gar nicht eingehalten wird.

Ich hoffe, dass ich Ihnen mit diesen Überlegungen helfen und Ihre Bitte um Durchsicht des Dokumentes erfüllen konnte

Für Rückfrage stehe ich gerne zur Verfügung,
mit freundlichen Grüßen,



PD Dr. med. Ulrich Laufs

Stellungnahme PD Dr. Johannes Zahner und Dr. Bernd Matiba



Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

A05/21A Vorbericht „Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: A-Gewichtsreduktion“

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Zahner, Johannes; PD Dr. med. / Medical Director
2. Matiba, Bernd; PhD / Medical Development Manager
3. -----

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: Dr. Bernd Matiba
Institution: Abbott GmbH & Co. KG
Anschrift: Postfach 210805, 67008 Ludwigshafen
Tel./Fax-Nr.: T 0621-589-2668 / F 0621-589-1700
E-Mail-Adresse: bernd.matiba@abbott.com

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Stellungnahme PD Dr. Johannes Zahner und Dr. Bernd Matiba (Fortsetzung)



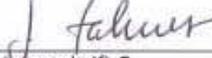
Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.
- Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimmen wir mit unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Wiesbaden, 15.05.2006
Ort/Datum


Unterschrift 1


Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme PD Dr. Johannes Zahner und Dr. Bernd Matiba (Fortsetzung)

Stellungnahme der Firma Abbott GmbH & Co. KG zum Vorbericht „Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: A-Gewichtsreduktion (Auftrag A05/21A)“

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Nicht alle von der Firma Abbott GmbH & Co. KG zugesandten Studien wie unter 5.1.4 Anfrage an Hersteller beschrieben sind im Literaturverzeichnis des vorliegenden Vorberichtes mit Stand 26. April 2006 vollständig berichtet worden. Die Vollpublikation einer Analyse zum Blutdruckverhalten bei adipösen Normo- und Hypertonikern aus zwei randomisierten klinischen Studien (RCT) ist nur als Abstrakt unter E5: Keine kontrollierte klinische Studie zitiert worden (Jordan J. et al., 2005).

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

In zwei veröffentlichten RCT mit einer Behandlungsdauer von > 24 Wochen wurden prädefinierte Subgruppenanalysen hypertensiver Patienten durchgeführt, die nur zum Teil oder gar nicht in den Originalarbeiten veröffentlicht wurden (Hauner H. et al., 2004; Wirth A. et al., 2001). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Blutdruckverhalten bei Hypertonikern sind in den Abschlußberichten beider Studien berichtet (Abbott, Daten unveröffentlicht). Die Ergebnisse zur Gewichtsreduktion und zum Blutdruckverhalten hypertensiver Patienten mit oder ohne begleitende medikamentöse antihypertensive Therapie beider Studien sind in einer Veröffentlichung publiziert, welche wie oben erwähnt nicht im Vorbericht als Vollpublikation berichtet wurde (Jordan J et al., 2005).

In der Studie von Hauner H. et al. waren n=181 von n=348 randomisierten Patienten hypertensiv, in der Studie von Wirth A. et al. n=448 von n=1102 eingeschlossenen Patienten (Hauner H. et al., 2004; Jordan J. et al., 2005; Abbott, Daten unveröffentlicht). Die zusammengefassten Daten beider Studien hinsichtlich Alter und Geschlecht bzw. Verlauf des Körpergewichtes und Blutdruckes bei Normo- und Hypertonikern sind in der Veröffentlichung von Jordan J. et al. beschrieben und können somit für die Bewertung der Fragestellung durch das IQWiG berücksichtigt werden (Jordan J. et al., 2005).

Weiterhin ist zu bemängeln, dass für die Bewertung der Fragestellung maßgeblich zwei Studien von McMahon FG. et al. ausgewertet wurden, in denen wie im Vorbericht unter 5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen beschrieben zur Therapie der Patienten 20 mg Sibutramin verwendet wurden, welches eine nicht zugelassene Dosierung für Sibutramin darstellt (McMahon FG. et al., 2000; McMahon FG. et al., 2002). Aus den Daten zu Sibutramin ist bekannt, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich einer möglichen blutdrucksteigernden Wirkung von Sibutramin besteht und somit eine höhere Dosierung von 20 mg Sibutramin zu stärkeren Blutdruckerhöhungen führen kann als die zugelassenen Dosierungen 10 und 15 mg Sibutramin (Sharma AM., 2001; Narkiewicz K., 2002). Die in beiden Studien von McMahon et al. randomisierten Patienten stellen die Mehrheit aller in der Auswertung des IQWiG untersuchten Patienten aus den 4 zu Sibutramin analysierten Studien dar.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Das IQWiG lässt für die Nutzenbewertung nur RCT zu. Andere Institutionen wie auch das National Institute of Clinical Excellence (NICE) in Grossbritannien lassen ebenfalls publizierte Anwendungsbeobachtungen (AWBs) zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu. Insbesondere unter dem Aspekt, dass explizit das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bei der Zulassung von Sibutramin in Deutschland im Jahre 1999 die Durchführung von AWBs zur weiteren Nutzen/Risiko-Beurteilung von Sibutramin forderte, ist der Ausschluß dieser Evidenz durch das IQWiG zu bemängeln. Es wurden zu Sibutramin zwei AWBs durchgeführt, deren Ergebnisse publiziert wurden (Scholze J., 2002; Wirth A., 2004). In der Veröffentlichung von Scholze J. wurden Subgruppenanalysen zu Hypertonikern berichtet.

Stellungnahme PD Dr. Johannes Zahner und Dr. Bernd Matiba (Fortsetzung)

4. Schlussfolgerung

In dem vorliegenden Vorbericht zur Nutzenbewertung gewichtsreduzierender therapeutischer Maßnahmen als Behandlungsstrategie bei Patienten mit Bluthochdruck sind wichtige Daten wie im Falle der fehlenden Bewertung vorliegender Subgruppenanalysen bei Patienten mit Hypertonie nicht berücksichtigt worden. Weiterhin sind Studien mit einer nicht zugelassenen Dosierung von Sibutramin in die Bewertung eingeflossen, die möglicherweise die Ergebnisse beeinflussen. Daher möchten wir Sie bitten, diese von uns erwähnten Punkte in den vorgelegten Auswertungen zu berücksichtigen.

Literatur

Abbott GmbH & Co. KG, Daten unveröffentlicht
Hauner H., Meier M., Wendland G. et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 201-207
Jordan J., Scholze J., Matiba B. et al. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 509-516
McMahon FG., Fujioka K., Bramah NS. et al. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 2185-2191
McMahon FG., Weinstein SP., Rowe E. et al. *J Human Hypertens* 2002; 16: 5-11
Narkiewicz K. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl 4): S38-S41
Sharma A. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 24 (Suppl 4): S20-S23
Scholze J. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 2002 127: 606-610
Wirth A und Krause J. *JAMA* 2001; 286: 1331-1339
With A. *Dtsch Med Wochenschr* 2004 ; 129 : 1002-1005

Stellungnahme Joachim Manz



Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

A05/21A "Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: A - gewichtsreduktion"

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Manz, Joachim; Vorstand DKG, Mitglied im Kuratorium IQWiG
- 2.
- 3.

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: Manz, Joachim
Institution:
Anschrift: Am Eichenhain 110, 13465 Berlin
Tel./Fax-Nr.: 030-40 63 98 -40/ -41
E-Mail-Adresse: Joachim.Manzatt-online.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Stellungnahme Joachim Manz (Fortsetzung)



Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.



Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.



Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.



Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.



Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)



Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Manz, 22.08.06
Ort/Datum


Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme Joachim Manz (Fortsetzung)

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

22.05.2006

Stellungnahme A05/21A

„Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: A-Gewichtsreduktion“

1.) Im Vorbericht fehlende Originalstudien

In die Bewertung nicht aufgenommen wurde die Substanz Rimonabant, die eine Gewichtsreduktion erzielt und, zumindest bei Menschen mit Typ 2 Diabetes, auch eine Absenkung des Blutdrucks erreicht. Diese Substanz wird voraussichtlich im Herbst diesen Jahres in Deutschland zugelassen werden.

Zum Thema invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion fanden sich gar keine systematischen Studien.

2.) Anmerkungen zu Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

Es wurde zwar eine sehr intensive Literaturrecherche betrieben. Aufgrund unrealistischer Beurteilungskriterien für die Relevanz der Studien blieben nur 8 Studien übrig zur medikamentösen Gewichtsreduktion und 10 Studien zur nicht medikamentösen (diätetischen) Gewichtsreduktion.

Obwohl alle gesichteten und letztlich in die endgültige Bewertung eingeschlossenen Untersuchungen zu nicht medikamentösen Maßnahmen eine Gewichtsreduktion und auch eine Absenkung des Blutdrucks während der üblichen Untersuchungsdauer von einem bis max. zwei Jahren dokumentieren konnten, und dieses Ergebnis auch durch Metaanalysen des Institutes nachvollzogen werden konnte, wurden die gefundenen Effekte nicht als relevant eingestuft, da die Studien zu den nicht medikamentösen gewichtsreduzierenden Interventionen angeblich allesamt methodische Mängel aufwiesen. Ganz kritisch wurde angemerkt, dass die „Diätstudien“ allesamt nicht verblindet waren. Diese Anmerkung ist überhaupt nicht nachzuvollziehen und völlig realitätsfremd. Eine Untersuchung, bei der es um Kostumstellung, Lebensstilmodifikation und bestimmte diätetische Maßnahmen geht, kann nicht verblindet werden.

Es ist richtig, dass die meisten Untersuchungen lediglich über sechs Monate bis max. zwei Jahre vorgenommen wurden, so dass sog. „Endpunkte“ nicht beurteilt werden konnten.

Es fehlen die Studienergebnisse zu DASH.

Die Autoren finden, dass die Reduktion des Blutdrucks durch Gewichtsreduktion keinen Einfluss auf Patienten-relevante Endpunkte hat. Diese Aussage ist zwar richtig bzgl. der Datenlage, die vorhandenen Studien sind jedoch viel zu kurz und viel zu klein angelegt, um Mortalitäts- oder Endpunkteunterschiede aufweisen zu können.

Dem gefundenen Fazit, dass die gefundenen Effekte relativ gering seien, ist heftigst zu widersprechen. Eine langfristige Reduktion des systolischen Blutdrucks um 6mmHg bzw. eine langfristige Reduktion des diastolischen Blutdrucks um 3 mmHg reduziert das Risiko für

1

Stellungnahme Joachim Manz (Fortsetzung)

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

einen Schlaganfall um ca. 20%, wenn von einer entsprechenden Senkung des Blutdrucks über 5 Jahre ausgegangen wird.

Eine Gewichtsreduktion im Rahmen einer arteriellen Hypertonie darf niemals isoliert betrachtet werden, sondern muss immer auf das gesamte Risikopotential des Patienten bezogen werden: Gewichtsreduktion verhindert Diabetes, Gewichtsreduktion verbessert Diabetes, Gewichtsreduktion impliziert verbesserte körperliche Aktivität mit verbesserter Prognose.

3.) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

So sorgfältig die statistischen Analysen mit insgesamt positiven Ergebnis für die Blutdruckreduktion sind, so falsch ist die Interpretation derselben: Die Studien sind zeitlich begrenzt und deshalb nicht ausreichend, um eine Verbesserung von harten Endpunkten zu belegen. Die nachgewiesene Senkung des Blutdrucks in von einem Ausmaß, welches nach derzeitigem Kenntnisstand harte Endpunkte entscheidend beeinflusst. Gewichtsreduktion ist für Hypertoniker nicht nur bezüglich des Blutdrucks von Bedeutung sondern impliziert Blutdruckunabhängig die Effekte im Stoffwechsel und der endothelialen Dysfunktion.

Stellungnahme Prof. Dr. A. Wirth, PD Dr. A. Hamann, Prof. Dr. J. Westenhöfer

Deutsche Adipositas-Gesellschaft



Deutsche Adipositas-Gesellschaft e. V.
A. Wirth, Klinik Teutoburger Wald, 49214 Bad Rothenfelde/Germany

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Sawicki
Dillenburg Str. 27
51105 Köln

Prof. Dr. med. Alfred Wirth
(Präsident)

Klinik Teutoburger Wald
49214 Bad Rothenfelde

Bad Rothenfelde, 22. Mai 2006

Ihr Schreiben	Unser Zeichen Prof. Dr. Wirth/F.	Telefon-Durchwahl (0 54 24) 62-23 62	Fax-Durchwahl (0 54 24) 62-29 92	Email alfred.wirth@lva-hannover.de
---------------	-------------------------------------	---	-------------------------------------	---------------------------------------

Entwurf für Stellungnahme der Deutschen Adipositas zum Vorbericht des IQWiG

Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: A-Gewichtsreduktion

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

vielen Dank für Ihre Schreiben vom 04.05.2006, in dem Sie den Präsidenten der Deutschen Adipositas-Gesellschaft um eine Einschätzung des o. g. Vorberichts bitten.

Gerne gehen wir im folgenden auf einige Aspekte in Ihrem Vorbericht ein. In der Kürze der uns hierfür eingeräumten Zeit ist dieses jedoch nicht in der Ausführlichkeit und mit der gleichen Sorgfalt möglich, wie es der Sache angemessen wäre. Der Auftrag durch den gemeinsamen Bundesausschuss an Sie erging am 22.02.2005, der Vorbericht des IQWiG erschien am 26.04.2006. Während dem IQWiG somit 14 Monate zur ausführlichen Bewertung der

Präsident Prof. Dr. med. Alfred Wirth Klinik Teutoburger Wald Teutoburger-Wald-Straße 33 49214 Bad Rothenfelde Tel. (0 54 24) 62-23 62 Fax (0 54 24) 62-29 92 e-mail: alfred.wirth@lva-hannover.de	Vizepräsident Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hamann Diabetes Klinik Bad Nauheim Ludwigstr. 37-39 61231 Bad Nauheim Tel.: (0 60 32) 7 06-32 41 Fax: (0 60 32) 7 06-30 01 e-mail: a.hamann.diabetes@pitzer-kliniken.de oder Abteilung Innere Medizin I, Ludolf-Krehl-Klinik Universitätsklinikum Heidelberg Bergheimer Str. 58, 69115 Heidelberg Tel.: (0 62 21) 56-88 03 Fax: (0 62 21) 56-40 36 e-mail: andreas.hamann@med.uni-heidelberg.de	Sekretär Prof. Dr. rer. nat. Joachim Westenhöfer Hochschule f. angewandte Wissenschaften Hamburg Lohbrügger Kirchstr. 65 21033 Hamburg Tel. u. Fax: (07 00) 56 93 76 36 e-mail: joachim@westenhoefer.de
--	--	--

homepage: <http://www.adipositas-gesellschaft.de>
Bankverbindung der DAG: Sparkasse Ulm, BLZ 630 500 00, Kto.-Nr. 142 250, Deutsche Adipositas-Gesellschaft

entsprechenden Studiendaten zur Verfügung standen, wird der zur Stellungnahme aufgeforderten Fachgesellschaft ein Zeitraum von weniger als 3 Wochen für die Abgabe einer Stellungnahme eingeräumt, was ein gewisses Missverhältnis darstellt.

Laut dem Auftrag des gemeinsamen Bundesausschusses sollte eine Nutzenbewertung nicht-medikamentöser Behandlungsstrategien zur Gewichtsreduktion bei Patienten mit Bluthochdruck vorgenommen werden. Ob es ein expliziter Auftrag des gemeinsamen Bundesausschusses war, hierunter auch eine Nutzenbewertung der medikamentösen Strategien zur Gewichtsreduktion zu verstehen oder ob dieses eine eher freie Interpretation des Auftrags durch das IQWiG war, lässt sich weder aus dem Berichtsplan noch aus dem nunmehr veröffentlichten Vorbericht eindeutig nachvollziehen.

Der Effekt einer Gewichtsreduktion auf die Hypertonie tritt gemäß klinischer Erfahrung und publizierter Literatur deutlich zurück hinter dem Effekt einer Gewichtsreduktion auf eine diabetische Stoffwechsellage. Warum die o. g. Fragestellung dennoch mit hoher Priorität und hohem Aufwand so frühzeitig vom IQWiG bearbeitet wurde, ist für uns nicht nachvollziehbar. Es gibt aus unserer zahlreiche Fragestellungen mit deutlich höherer Relevanz für die Versorgungssituation adipöser Patienten.

Auf Seite 3 des Vorberichts wird unter den invasiven Maßnahmen zur Gewichtsreduktion ausschließlich das Magenband sowie endoskopische Verfahren zur invasiven Behandlung von Patienten mit krankhaftem Übergewicht durch das Einbringen eines Magenballons genannt. Die Reduzierung auf diese Techniken in dem Vorbericht ist etwas unglücklich, denn so wird der Eindruck erweckt, andere invasive Verfahren seien nicht berücksichtigt worden. Laut der im Vorbericht publizierten Suchstrategie müssten andere operative Maßnahmen zur Gewichtsreduktion, wie die häufig angewandte vertikale Gastroplastik nach Mason oder die verschiedenen, insbesondere bei schwersten Formen der Adipositas mit einem BMI > 50 zur Anwendung kommenden Bypass-Verfahren, aber ebenfalls erfasst worden sein.

Auf Seite 4 des Vorberichts wird in der Textpassage zum Projektablauf beschrieben, dass in die Bearbeitung des Berichts externe Sachverständige eingebunden wurden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren. Die Deutsche Adipositas-Gesellschaft als eine der auf dem untersuchten Gebiet aktiven medizinischen Fachgesellschaften wurde hier nicht eingebunden. Es wäre sicher sinnvoll, die Namen der externen Sachverständigen und ihre möglichen Interessenskonflikte auch in dem Vorbericht zu benennen.

Ab Seite 16 werden die Ergebnisse der Informationsbeschaffung und Literaturrecherche

beschrieben. Bei den relevanten Publikationen ebenso wie bei den eingeschlossenen Publikationen findet sich unter dem Punkt 5.1.1 „Invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“ jeweils die Angabe $n = 0$. Dieses ist für uns nicht ganz nachvollziehbar, da auf diese Weise die „Swedish Obesity Study“, deren 10-Jahres-Ergebnis im Dezember 2004 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurden, von der Bewertung ausgeschlossen wurde (Sjostrom et al.: Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. New Engl J Med 351, 2683-2693, 2004). Eine explizite Begründung für den Ausschluss dieser Studie von der Bewertung findet sich im Vorbericht nicht, so dass wir hierüber nur spekulieren können. Der Philosophie des IQWiG entsprechend könnte ein möglicher Ausschlussgrund sein, dass es sich um keine randomisierte Interventionsstudie im engeren Sinne handelt, sondern die Patienten in der Gruppe mit chirurgischer Intervention (fixes oder variables Magenband, vertikale Gastroplastik oder Magenbypass) bzw. die Patienten in der Kontrollgruppe gematcht waren. Wie sicherlich bekannt sein dürfte, war die Beantwortung der Frage des Nutzens einer chirurgischen Adipositasstherapie initial als randomisierte Studie geplant, was aber von einigen der zuständigen schwedischen Ethikkommissionen untersagt wurde. So blieb nur die Möglichkeit, die Patienten in den beiden Gruppen entsprechend einem mehrfach in der Literatur beschriebenen Verfahren zu matchen. In der o. g. Publikation heißt es hierzu: "The main limitation of the SOS-study is that it was not randomized. When it was approved as a matched prospective intervention study in 1987, six of the seven involved ethics review boards in Sweden considered the high mortality rate after gastric surgery for obesity (1 to 5 percent in the 1970s and 1980s) unacceptable for randomization).

Sie berauben sich jeglicher Möglichkeit zu einer seriösen Bewertung der chirurgischen Adipositasstherapie, wenn die Swedish Obesity Study als bedeutsamste und größte Studie auf diesem Gebiet aufgrund der Tatsache, dass sie nicht randomisiert war, nicht in die vorliegende Analyse einbezogen wird. Bei Anlegen der gegenwärtigen Maßstäbe des IQWiG wird man folglich nie eine Möglichkeit haben, chirurgische Strategien der Adipositasstherapie zu beurteilen, weil es eine randomisierte Studie im klassischen Sinne voraussichtlich aus ethischen Gründen vorerst nicht geben wird. Insofern ist das konsequente Festhalten an den eigenen Prinzipien für eine Begutachtung, die sich an der tatsächlichen Versorgungsrealität orientiert, abträglich. Wenn eine große Studie auch zu der Frage, inwieweit eine chirurgische Therapie den Blutdruck beeinflusst, eine Aussage macht, dann sollte das zumindest in einer entsprechenden Bewertung erwähnt werden. Die Limitationen des in der Studie gewählten Vorgehens, operativ bzw. konservativ behandelte Individuen zu matchen, kann ja durchaus gerne einer kritischen Bewertung unterzogen werden. So zu tun, als existiere die Studie nicht, und sie an keiner Stelle im Vorbericht zu erwähnen (auch nicht unter den ausgeschlossenen Studien) wird der Problematik und auch der Bedeutung der SOS-Studie nicht gerecht

Höchst bemerkenswert ist in der SOS-Studie die Tatsache, dass 2 und 10 Jahre nach dem chirurgischen Eingriff die Hypertonie-Inzidenz in den Gruppen der operierten Patienten bzw. der dazu gematchten konservativ behandelten Kontrollpersonen nicht unterschiedlich ist. Und dieses gilt trotz der Tatsache, dass 2 Jahre nach OP eine Differenz im BMI von 22,1 kg zwischen der chirurgisch und der konservativ behandelten Gruppe besteht, nach 10 Jahren immerhin noch ein mittlerer Unterschied von 16,5 kg. Hingegen findet sich unter den initial bereits hypertensiven Patienten ein signifikant höherer Anteil von im Verlauf normotonen Individuen in der chirurgisch behandelten Gruppe sowohl nach 2 als auch nach 10 Jahren. Wir hätten uns gewünscht, dass diese Daten im Rahmen des Vorberichts sorgfältig analysiert und diskutiert worden wären, statt sie a priori von der Bewertung auszuschließen.

In diesem Punkt in unserer Stellungnahme wollen wir weder für noch gegen eine chirurgische Therapie der Adipositas Stellung beziehen. Die in unseren Leitlinien bei Patienten mit Adipositas Grad III sowie Patienten mit Adipositas Grad II plus Komorbiditäten als Therapiealternative bei Versagen der konservativen Therapie genannte chirurgische Adipositas-therapie ist mittlerweile Teil der Versorgungsrealität bei adipösen Patienten in unserem Lande. Das IQWiG würde aus unserer Sicht am ehesten seiner wichtigen Aufgabe gerecht werden, wenn es in seinen Begutachtungen eben diese Versorgungsrealität auch berücksichtigt und für deren Bewertung hilfreiche wichtige, aufwändige, große und hochkarätige publizierte Studien nicht von der Bewertung ausschließt.

Auf Seite 111 wird das Fazit gezogen, dass für den Einsatz nicht-medikamentöser diätetischer Maßnahmen zur Gewichtsreduktion der antihypertensiven Therapie übergewichtiger Patienten mit essentiell Bluthochdruck es derzeit nicht sicher belegt, dass ein Nutzen vorhanden ist. Aus der gegenwärtig vorliegenden relevanten Literatur ergeben sich zwar deutliche Hinweise auf eine Effektivität der Diäten mit Intention einer Gewichtsreduktion im Hinblick auf eine Blutdrucksenkung, aufgrund der unzureichenden Studienqualität der meisten Untersuchungen bleibt diese Aussage jedoch mit erheblicher Unsicherheit behaftet. Dieses Ergebnis kann nicht überraschen, was unseres Erachtens weniger an der Studienqualität als an der Heterogenität der auch in ihrem Bericht nur unzureichend beschriebenen diätetischen Interventionen begründet ist. Die Zusammensetzung der unterschiedlichen Diäten hinsichtlich der einzelnen Nährstoffe, die unterschiedlichen Kaloriendefizite und die höchst unterschiedlichen, über die angestrebte Gewichtsreduktion hinausgehenden diätetischen Interventionen (z. B. Beratung hinsichtlich Salzrestraktion) sind für sich genommen bereits hinreichender Grund für entsprechend heterogene Studienergebnisse. Wir hätten uns gewünscht, dass insbesondere die in einer Vielzahl von Studien beschriebene DASH-Diät in die Analyse mit aufgenommen wird. Vermutlich wird diese Ernährungsstrategie in einem noch folgenden Berichte des IQWiG zur Lebensstilintervention bei Hypertonie auftauchen. Da jedoch etliche Studien beim Einsatz der

DASH-Diät oder ähnlicher Strategien eine Gewichtsreduktion zeigten, wäre zumindest ein Verweis darauf auch in diesem Bericht sinnvoll gewesen.

Nicht berücksichtigt wurden zahlreiche Studien mit „very low calory diets“, d.h. diätetischen Strategien mit einem Energiegehalt von deutlich unter 1000 Kalorien, somit in einem Bereich, in dem mit einer energiereduzierten Mischkost keine adäquate Ernährung mehr möglich ist. Zahlreiche Studien, die mit intermittierenden oder vorübergehendem dauerhaften Einsatz von Formuladiäten durchgeführt wurden, zeigen einen günstigen Effekt auf den Blutdruck, erfüllten aber offenbar nicht die Qualitätsansprüche des Instituts. Da der Einsatz von Formuladiäten ebenfalls heute zur Versorgungsrealität adipöser Patienten gehört, sollte zumindest Ihre Bewertung des Einsatzes solcher diätetischen Strategien als Kommentar in dem Vorbericht enthalten sein.

In der Kürze der uns eingeräumten Zeit lässt sich naturgemäß nicht überprüfen, ob der Ausschluss zahlreicher Studien von der Bewertung im Einzelfall nachvollziehbar und gerechtfertigt ist oder nicht. Auch etlichen der verbliebenen und in die Auswertung gelangten Studien haften offenbar grobe Mängel an. Erstaunlicherweise finden sich trotz strenger Selektion unter den verbliebenen Studien noch einzelne Untersuchungen, die Patienten mit einem BMI < 25 kg/m² (d.h. noch im Bereich des Normalgewichts). Unterhalb eines BMI von 25 ergibt sich jedoch nach gültigen Leitlinien keine Indikation zur Gewichtsreduktion.

Auch in den analysierten Studien zur nichtmedikamentösen Gewichtsreduktion finden sich zum Teil Elemente zur Steigerung der körperlichen Bewegung, so dass auch diese Interventionen im strengeren Sinne Kombinationstherapien sind, die noch Gegenstand eines separaten Berichts sein sollen. Auch im Rahmen der Studien, die den Effekt der pharmakologischen Therapie zur Gewichtsreduktion untersuchten, was jeweils eine zum Teil recht unterschiedliche Lebensstilintervention mit verminderter Energiezufuhr bzw. vermehrter Bewegung Teil der Intervention. Die sichere Zuordnung der Blutdruckveränderung auf die einzelnen Komponenten der Intervention dürfte somit in den meisten Fällen recht schwierig sein.

Prof. Dr. med. A. Wirth
Präsident der DAG

PD Dr. A. Hamann
Vizepräsident der DAG

Prof. Dr. J. Westenhöfer
Sekretär der DAG