

**Nutzenbewertung nichtmedikamentöser  
Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck:  
A-Gewichtsreduktion**

**- Vorbericht -  
(vorläufige Nutzenbewertung)**

[Auftrag A05/21A]

Version 1.0

Stand: 26. April 2006

Thema: Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: A-Gewichtsreduktion

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-21A

Kontakt:

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

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: A05-21@iqwig.de

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 Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung der Gewichtsreduktion als Behandlungsstrategie bei Patienten mit essentiellen Bluthochdruck. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können.

## 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.

### 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.

Primär erfolgte die Suche nach relevanten Arbeiten in den elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, BIOSIS und CINAHL. Daraus resultierten nach Duplikatausschluss 3.639 Abstracts, welche von zwei Reviewern unabhängig voneinander anhand der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre potenzielle Relevanz geprüft wurden. Durch das Abstract-Screening wurden davon 3.343 Arbeiten ausgeschlossen.

Des Weiteren wurden 30 zusätzliche Publikationen in den Literaturangaben der gefundenen Sekundärliteratur und der relevanten RCTs, sowie auch durch die Anfrage bei den Herstellern gewichtsreduzierender Pharmaka identifiziert.

Nach Beschaffen und Sichtung der Volltexte aller als potenziell relevant eingeschätzten Publikationen wurden schließlich 53 Publikationen zu 23 Studien als relevant eingestuft. Da jedoch in fünf Untersuchungen nicht genügend Informationen für eine valide Beurteilung der Ergebnisse vorlagen, wurden nur 48 Publikationen zu 18 Studien im vorliegenden Bericht berücksichtigt.

Hiervon beziehen sich 39 Publikationen, entsprechend zehn Studien, auf Untersuchungen von nichtmedikamentösen gewichtssenkenden Interventionen und neun Publikationen zu acht 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 acht relevante Studien identifiziert. Zu diesen Untersuchungen lagen neun Publikationen vor. In drei Studien wurde Orlistat mit Placebo, in vier 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 beiden weiteren Studien nur leichte Mängel festgestellt wurden. Für alle Arbeiten zu Sibutramin vs. Placebo wurden grobe Mängel in der biometrischen Qualität festgestellt. Bei der einzigen Vergleichsstudie Sibutramin vs. 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 (mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Orlistat vs. kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des Gewichts -3,55 kg [-4,11; -2,99]; mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Sibutramin vs. kein Sibutramin hinsichtlich der Änderung des Gewichts -3,74 kg [-4,84; -2,64]). Der direkte Vergleich von Orlistat mit Sibutramin zeigte keinen Unterschied in der gewichtsreduzierenden Potenz beider Interventionen.

Während alle Untersuchungen für Orlistat eine Reduktion des Blutdrucks zeigten (in einer Studie statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo für den systolischen und diastolischen Blutdruck, in einer weiteren Studie statistisch signifikant nur für den diastolischen Blutdruck), fand sich für Sibutramin eine ungünstige Beeinflussung des Blutdrucks. Die Ergebnisse werden durch die Meta-Analysen für den systolischen (mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Orlistat vs. kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des systolischen Blutdrucks -1,30 mm Hg [-2,56; -0,04]) und diastolischen Blutdruck (mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Orlistat vs. kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des diastolischen Blutdrucks -1,65 mm Hg [-2,61; -0,69]; Sibutramin vs. kein Sibutramin hinsichtlich der Änderung des diastolischen Blutdrucks 3,16 mm Hg [1,40; 4,92]) bestätigt. So zeigten zwei der Untersuchungen zu Sibutramin im Vergleich zu Placebo einen Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdrucks unter Sibutramin. Eine weitere Studie zeigte zwar eine Reduktion des Blutdrucks sowohl in der Sibutramin-Gruppe als auch in der Placebogruppe, allerdings war die Blutdruckreduktion unter Placebo stärker ausgeprägt. Die vierte Untersuchung schließlich fand zwar eine stärkere Reduktion des systolischen Blutdrucks unter Sibutramin, aber einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks, wohingegen unter Placebo der diastolische Blutdruck abnahm.

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. Im Gegenteil: die vorliegenden Studien geben diesbezüglich Hinweise auf ungünstige Effekte dieser Substanz. Orlistat reduziert bei Patienten mit Hypertonie das Körpergewicht und den Blutdruck bei einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr.

#### *Nichtmedikamentöse Gewichtsreduktion (Diät):*

Es wurden zehn relevante Studien identifiziert. Zu diesen lagen 39 Publikationen vor. Sieben Studien verglichen den Effekt von gewichtsreduzierenden Diäten mit dem Fehlen einer solchen Intervention (36 Publikationen). Drei Studien (drei Publikationen) untersuchten verschiedene diätetische Interventionen zur Gewichtsabnahme untereinander.

Mit Ausnahme von zwei Untersuchungen (TAIM, TONE) wurden für alle Studien gravierende 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 (mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Diät vs. keine Diät hinsichtlich der Änderung des Gewichts -3,96 kg [-4,56; -3,37]).

Da bis auf die TONE Studie (1998) 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 (1998) 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, DISH 1985, ODES 1995, TAIM). Die Ergebnisse werden durch die Meta-Analysen bestätigt (mittleres Ergebnis der Meta-Analyse (feste Effekte) Diät vs. keine Diät hinsichtlich der Änderung des diastolischen Blutdrucks  $-2,95$  mm Hg  $[-4,26; -1,64]$ ). Lediglich eine Untersuchung fand für die Diätintervention gegenüber keiner Intervention einen nachteiligen Effekt auf den Blutdruck (Cohen 1991) und in einer weiteren Studie war die Senkung des systolischen Blutdrucks in der Kontrollgruppe ohne Diät ausgeprägter (Jalkanen 1991). Aus der TONE Studie (1998) 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 der 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-Ärzttempfehlung 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 Berichte 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 Thera-

pie übergewichtiger Patienten mit essentiellm Bluthochdruck ist ein Nutzen demzufolge derzeit nicht sicher belegt.

*Invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion:*

Bei der systematischen Recherche wurden keine Studien identifiziert, die den im Berichtsplan definierten Einschlusskriterien (Magenband (sog. gastric banding), endoskopische Verfahren zur invasiven Behandlung von Patienten mit krankhaftem Übergewicht durch das Einbringen eines Magenballons) 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**

Eine nichtmedikamentöse bzw. medikamentöse Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck ist bezüglich ihres Nutzens auf patientenrelevante Endpunkte nicht belegt. Diäten mit der Intention einer Gewichtsreduktion reduzieren das Gewicht und den Blutdruck über eine Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr. Orlistat reduziert bei Patienten mit Hypertonie das Körpergewicht und den Blutdruck bei einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr. Sowohl bei Diäten als auch bei Orlistat sind die gefundenen Effekte relativ gering und der langfristige Einfluss auf die Blutdruckreduktion unklar. Sibutramin senkt trotz Gewichtsreduktion den Blutdruck nicht und kann ihn sogar erhöhen.

**Schlüsselworte:**

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

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>KURZFASSUNG</b> .....	<b>iv</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>xii</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>xiv</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>xv</b>
<b>1 HINTERGRUND</b> .....	<b>1</b>
<b>2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG</b> .....	<b>2</b>
<b>3 PROJEKTABLAUF</b> .....	<b>4</b>
<b>4 METHODEN</b> .....	<b>5</b>
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in den Bericht .....	5
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	5
4.1.3 Zielgrößen .....	5
4.1.4 Studientypen.....	6
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	6
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....	7
4.2 Informationsbeschaffung.....	8
4.2.1 Literaturrecherche .....	8
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	9
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	9
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	10
4.3 Informationsbewertung .....	10
4.4 Informationssynthese und -analyse .....	12
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	12
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	12
4.4.3 Meta-Analyse .....	13
4.4.4 Sensitivitätsanalyse .....	14
4.4.5 Subgruppenanalyse.....	14
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan .....	14
4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	15

<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>16</b>
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	16
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	16
5.1.2	Studienregister .....	18
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen .....	18
5.1.4	Anfrage an Hersteller .....	18
5.1.5	Anfrage an Autoren .....	19
5.1.6	Resultierender Studienpool „Medikamente zur Gewichtsreduktion“ .....	19
5.1.7	Resultierender Studienpool „nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“ .....	21
5.1.8	Resultierender Studienpool „invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“ .....	23
5.2	Medikamente zur Gewichtsreduktion .....	24
5.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....	24
5.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	24
5.2.1.2	Studien- und Publikationsqualität .....	37
5.2.2	Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf .....	45
5.2.2.1	Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf .....	47
5.2.3	Ergebnisse zu Therapiezielen .....	48
5.2.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität .....	48
5.2.3.2	Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf .....	49
5.2.3.3	Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit .....	53
5.2.3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme .....	53
5.2.4	Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse .....	58
5.2.5	Zusammenfassung .....	61
5.3	Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion .....	64
5.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....	64
5.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	64
5.3.1.2	Studien- und Publikationsqualität .....	85
5.3.2	Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf .....	93
5.3.2.1	Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf .....	96
5.3.3	Ergebnisse zu Therapiezielen .....	98
5.3.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität .....	98
5.3.3.2	Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf .....	100
5.3.3.3	Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit .....	105
5.3.3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme .....	106
5.3.4	Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse .....	107
5.3.5	Zusammenfassung .....	109
5.4	Invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion .....	112

<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>113</b>
<b>7</b>	<b>FAZIT .....</b>	<b>114</b>
<b>8</b>	<b>LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....</b>	<b>115</b>
8.1	Studien zu medikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion .....	115
8.2	Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion .....	116
<b>9</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>121</b>

## **ANHÄNGE**

Anhang A: Suchstrategien.....	128
Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, ausgeschlossenen Studien.....	152
Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärliteratur.....	177
Anhang D: Musterextraktionsbogen .....	181

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Studienpool medikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion.....	19
Tabelle 2: Studienpool nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion.....	21
Tabelle 3: Medikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion - Übersicht der bewerteten Studien .....	26
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion .....	29
Tabelle 5: Gewichtssenkende Behandlung in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion .....	32
Tabelle 6: Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion .....	33
Tabelle 7: Basisdaten der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion .....	35
Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion.....	40
Tabelle 9: Körpergewicht (kg) im Studienverlauf in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion.....	46
Tabelle 10: Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion.....	51
Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation in den Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion .....	56
Tabelle 12: Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion - Übersicht der bewerteten Studien .....	67
Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion .....	71
Tabelle 14: Gewichtssenkende Behandlung in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion .....	74
Tabelle 15: Antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion .....	78
Tabelle 16: Basisdaten in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion .....	82
Tabelle 17: Studien- und Publikationsqualität der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion .....	88
Tabelle 18: Körpergewicht (kg) im Studienverlauf der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion .....	94

Tabelle 19: Mortalität in den Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion .....	98
Tabelle 20: Blutdruckänderung (mm Hg) im Studienverlauf der Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion .....	102
Tabelle 21: Anzahl der Patienten mit erfolgreichem Aussetzen der antihypertensiven Medikation im Studienverlauf (TONE Studie und DISH Studie).....	105

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche .....	17
Abbildung 2: Meta-Analyse Orlistat versus Placebo, Veränderung des Gewichts; Modell mit zufälligen Effekten .....	47
Abbildung 3: Meta-Analyse Orlistat versus Placebo, Veränderung des Gewichts; Modell mit zufälligen Effekten .....	48
Abbildung 4: Meta-Analyse Sibutramin versus Placebo, Veränderung des Gewichts; Modell mit festen Effekten.....	48
Abbildung 5: Meta-Analyse (feste Effekte) Orlistat vs Placebo, Veränderung des systolischen Blutdrucks; Modell mit festen Effekten .....	58
Abbildung 6: Meta-Analyse (zufällige Effekte) Orlistat vs Placebo, Veränderung des systolischen Blutdrucks; Modell mit zufälligen Effekten .....	59
Abbildung 7: Meta-Analyse (feste Effekte) Orlistat versus Placebo, Veränderung des diastolischen Blutdrucks; Modell mit festen Effekten .....	59
Abbildung 8: Meta-Analyse Orlistat versus Placebo, Veränderung des diastolischen Blutdrucks; Modell mit zufälligen Effekten.....	60
Abbildung 9: Meta-Analyse Sibutramin versus Placebo, Veränderung des diastolischen Blutdrucks; Modell mit festen Effekten .....	61
Abbildung 10: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen, Veränderung des Gewichts; Modell mit festen Effekten.....	97
Abbildung 11: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen, Veränderung des Gewichts; Modell mit zufälligen Effekten .....	97
Abbildung 12: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen, Veränderung des systolischen Blutdrucks; Modell mit festen Effekten .....	108
Abbildung 13: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen, Veränderung des diastolischen Blutdrucks; Modell mit festen Effekten .....	108
Abbildung 14: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen, Veränderung des diastolischen Blutdrucks; Modell mit zufälligen Effekten.....	109

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BD	Blutdruck
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DBD	Diastolischer Blutdruck
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	health technology assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
IWQOL-Fragebogen	Impact of Weight on Quality of Life Fragebogen
LFU	lost-to-follow-up
LOCF	last observation carried forward
LSM	least square mean
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
pP-Analyse	Per-Protokoll-Analyse
SBD	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	World Health Organization

## 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% (Frauen 50%, Männer 60%) [2,3]. Mehr als 90% dieser Patienten haben dabei eine essentielle Hypertonie. Eine essentielle Hypertonie wird diagnostiziert, wenn bei mindestens zwei Gelegenheitsblutdruckmessungen an zwei unterschiedlichen Tagen Blutdruckwerte von  $\geq 140$  mm Hg systolisch und/oder  $\geq 90$  mm Hg diastolisch ohne bekannte organische Ursache vorliegen [4,5].

Für die blutdrucksenkende Behandlung stehen 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 verminderte tägliche Kalium-, Kalzium- und Magnesiumaufnahme, eine faserarme Ernährung, verminderte körperliche Aktivität, Nikotinkonsum und gesteigerten Alkoholkonsum in epidemiologischen Beobachtungsstudien beschrieben worden.

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 [4,5,8-10]. Die Umsetzung von nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Senkung des Blutdrucks könnte auch mit einer Zunahme oder Abnahme der Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit einhergehen.

## 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)<sup>1</sup>
  - Phenylpropanolamin
  - Sibutramin

---

<sup>1</sup> In Deutschland nicht erhältlich.

- 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 A05/21D und die Kombination im Auftrag A05/21H untersucht.

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

### **3 PROJEKTABLAUF**

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 (Bspw. Steigerung der körperlichen Aktivität, Reduktion der Kochsalzaufnahme) 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. Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen im Rahmen einer schriftlichen Anhörung eingereicht werden können. Die Stellungnahmefrist endet drei Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die auf den Internetseiten des Instituts ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) dargelegt sind. Substanzielle Stellungnahmen werden gegebenenfalls in einer mündlichen Erörterung diskutiert. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und zwei Monate später im Internet veröffentlicht.

## **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  $\geq 18$  Jahre) mit essentieller (primärer) arterieller Hypertonie, also mit dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten, definiert als mehrfach und an verschiedenen Tagen erhöhter systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  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  $\geq 135$  mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 85$  mm Hg; 24-Stunden-RR-Monitoring: systolischer Blutdruck  $\geq 125$  mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 80$  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 vs. medikamentöse Blutdrucksenkung), wurden nicht berücksichtigt. Diese Fragestellung wird im Rahmen weiterer Aufträge zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bearbeitet (A05/09 Antihypertensive Wirkstoffe, A05/21H Kombination verschiedener nicht medikamentöser Interventionen).

#### **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) gegenüber gestellt werden kann. 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 im Abschnitt 4.1.1 definiert.   |
| E 2 | Prüfintervention: Reduktion des Körpergewichts - als primäre Intention - mit nicht-medikamentösen Maßnahmen, medikamentösen Maßnahmen oder invasiven Maßnahmen wie im Abschnitt 2 und im Abschnitt 4.1.2 definiert. |
| E 3 | Vergleichsbehandlung: Fehlen einer entsprechenden gewichtsreduzierenden Intervention oder eine andere gewichtsreduzierende Intervention (wie im Abschnitt 2 und im 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 <sup>a</sup> .   |
| 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 2% vom Ausgangsgewicht, ebenso ist die Differenz zur Vergleichsgruppe ohne eine gewichtsreduzierende Intervention geringer als 2% des Körpergewichts außer bei Vergleichsstudien unterschiedlicher gewichtsreduzierender Interventionen. |
| A7  | 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 [11] 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:

- Recherche in den Datenbanken Medline, EMBASE und CENTRAL am 22.08.2005
- Recherche in der Datenbank CINAHL am 29.09.2005
- Recherche in der Datenbank BIOSIS am 14.11.2005

Am 13.10.2005 erfolgte die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) in den Datenbanken Medline 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**

Im Weiteren wurden folgende Schritte durchgeführt:

- Schriftliche Anfrage an die Firmen Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen (Orlistat / Xenical®) und Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen (Sibutramin / Reductil®). Die Anfrage erfolgte jeweils am 26.09.2005.
- 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](http://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 an Hand 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.

#### **4.3 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 Musterextraktionsbogen findet sich in Anhang D. 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 Studienabbrecher

### *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 Mängeln“ 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 detaillierte 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 methodische 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.

### 4.4.2 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:

<b>Therapieziel</b>	<b>Zielgröße</b>
Reduktion der Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtmortalität</li> </ul>
Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere kardiovaskuläre Komplikationen</li> </ul>
Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere zerebrovaskuläre Komplikationen</li> </ul>
Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Komplikationen</li> </ul>
Vermeidung von Krankenhausaufhalten, generell	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankenhausbehandlung, Häufigkeit und Dauer</li> </ul>

Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL)-Fragebogen</li> <li>• Life Satisfaction Scale</li> <li>• Symptom Check List</li> <li>• Physical Complaint Inventory</li> </ul>
Vermeidung bzw. Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Gastrointestinale Nebenwirkungen</li> <li>• Studienabbruch wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen</li> <li>• Muskoskeletale Nebenwirkungen</li> <li>• Weitere unerwünschte Nebenwirkungen</li> </ul>
<b>Weitere Zielgrößen (Surrogatparameter)</b>	
Dauer und Ausmaß der Blutdruckreduktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf in mm Hg</li> <li>• Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf in mm Hg</li> <li>• Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks in mm Hg</li> </ul>
Andere Parameter der Blutdruckkontrolle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scheitern des Auslassversuchs der antihypertensiven Medikation</li> <li>• Wiederbeginn der antihypertensiven Medikation aus anderen Gründen</li> </ul>

#### 4.4.3 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.

#### **4.4.4 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 (vs. ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (vs. ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

#### **4.4.5 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- vs. 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  $> 50\%$  [12] bzw.  $p < 0.2$  bei einem statistischen Interaktionstest [13]), 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.

Folgende Erweiterungen wurden 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 „A05/21H: Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Kombination verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen“ bearbeitet werden.
- Veränderung des Einschlusskriteriums E6 „Interventionsdauer  $\geq$  24 Wochen“ in „Beobachtungsdauer  $\geq$  24 Wochen“. Da im vorliegenden Bericht auch Studien zu invasiven Maßnahmen der Gewichtsreduktion Gegenstand der Untersuchung waren, wurde diese Veränderung notwendig.

#### **4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts**

Während der Erstellung des Vorberichts gab es keine weiteren Änderungen der im Berichtsplan beschriebenen Vorgehensweise.

## **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 der Ein- und Ausschlusskriterien.

Nach Ausschluss von Duplikaten ergaben sich 3.639 Treffer. Von diesen wurden 3.343 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend als nicht relevant eingestuft. Die verbleibenden 296 Treffer sowie 30 über die Handsuche zusätzlich identifizierte Publikationen wurden im Volltext beschafft. Die Zitate der 273 im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang B. Aufgrund fehlender relevanter Angaben wurden fünf weitere potenziell relevante Publikationen nicht in die Bewertung eingeschlossen. 18 Studien mit 48 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.

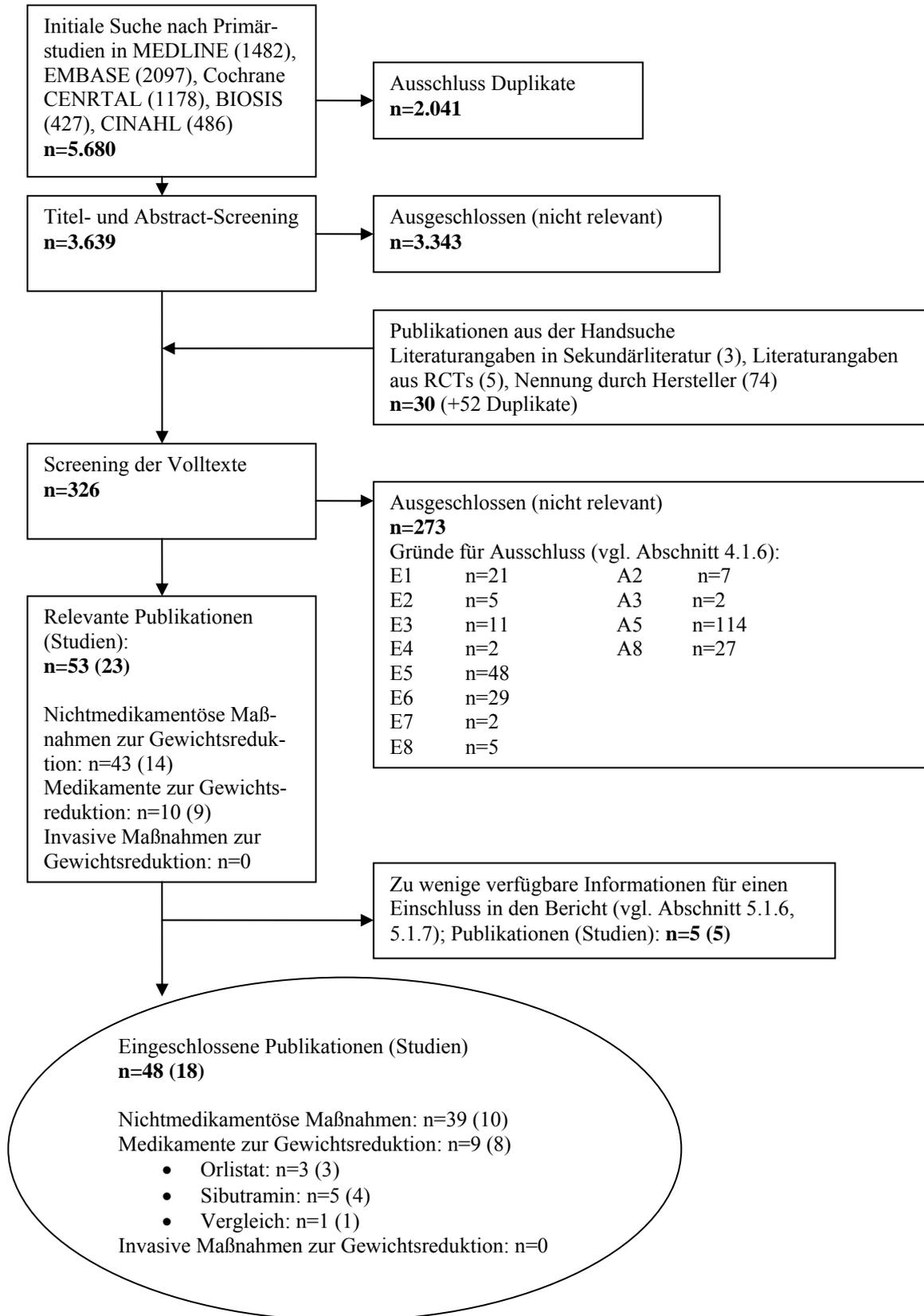


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche

### **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 5.09.2005.

### **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 5.09.2005) 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**

#### *Hoffman-La Roche AG*

Zwischen der Firma Hoffmann-La Roche AG und dem IQWiG wurde eine Vertraulichkeitsvereinbarung geschlossen, in der der Umgang mit firmeninternen Studien- und Zulassungsdaten geregelt wird. Der im Rahmen dieser Vereinbarung übermittelte „Expert Report“ aus den Zulassungsunterlagen für das Medikament XENICAL (Orlistat) beinhaltet Hinweise darauf, dass in verschiedenen Zulassungsstudien möglicherweise nicht publizierte Auswertungen durchgeführt wurden, die der Fragestellung und den Einschlusskriterien dieses Berichtes entsprechen. Eine entsprechende Anfrage bei der Firma Hoffman-La Roche AG ist bis zur Erstellung des Vorberichtes nicht beantwortet.

In einer Veröffentlichung von Jacob 2004 [14] findet sich der Hinweis auf nicht veröffentlichte Auswertungen im Rahmen der XENDOS Studie [15], die möglicherweise den Einschlusskriterien dieses Berichts entsprechen können. Von der Firma Hoffman-La Roche AG wurden hierzu am 28.02.2006 weitere Daten zur Verfügung gestellt.

#### *Abbott GmbH & Co. KG*

Die Firma Abbott GmbH & Co. KG war nicht bereit, eine Vertraulichkeitsvereinbarung abzuschließen. Von der Firma Abbott GmbH & Co. KG wurden dennoch verschiedene veröffentlichte Studien zum Wirkstoff Sibutramin 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.

### 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. Bis zur Erstellung des Vorberichts lagen Antworten folgender Autoren mit zusätzlichen verwertbaren Informationen vor.

*Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion:*

- Croft 1986 [16]

*Medikamente zur Gewichtsreduktion:*

- Cocco 2005 [17]

### 5.1.6 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
<b>Orlistat vs. Placebo</b>			
Bakris, 2002	ja	Bakris, 2002 [18]	ja
Cocco, 2005	ja	Cocco, 2005 [17]	ja
Guy-Grand, 2004	ja	Guy-Grand, 2004 [19]	ja
N-139008	potenziell	nein (Clinical Expert Report)	nein <sup>a</sup>
BM 15421D, Xendos-Studie	potenziell	nein (Auszug aus Xendos Clinical Study Report)	nein <sup>a</sup>
<b>Sibutramin vs. Placebo</b>			
Fanghänel, 2003	ja	Fanghänel, 2003 [20]	ja
Faria 2005	ja	Faria, 2002 [21] Faria, 2005 [22]	ja
Hauner, 2004	potenziell	Hauner, 2004 [23]	nein <sup>a</sup>
Mc, Mahon, 2000	ja	McMahon, 2000 [24]	ja

Tabelle 1 (Fortsetzung): Studienpool medikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion

<b>Studien</b>	<b>relevant</b>	<b>Volltextpublikation</b>	<b>Einschluss in den Bericht</b>
McMahon, 2002	ja	McMahon, 2002 [25]	ja
<b>Orlistat vs. Sibutramin</b>			
DeRosa, 2005	ja	DeRosa, 2005 [26]	ja
a: 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 fünf potenziell relevante Studien, wovon drei Studien in den vorliegenden Bericht eingingen. Von zwei weiteren potenziell relevanten Studien (Studie N-139008, Studie BM 15421D) liegen derzeit für eine valide Bewertung nicht ausreichend Informationen von der Herstellerfirma Roche in Form von Auszügen aus Clinical Reports vor. Es wurden von der Firma Roche weitere Daten, wie z. B. Baselinecharakteristika, Patientenfluss, Aussagen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu den für den Bericht relevanten Subgruppen, angefordert.

Zu Sibutramin fanden sich fünf potenziell relevante Studien, wovon die Studie Hauner 2004 nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurde, weil die dafür notwendigen Informationen (Baselinecharakteristika, 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.

### 5.1.7 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
<b>Gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen vs. keiner gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahme</b>			
Cohen, 1991	ja	Cohen, 1991 [27]	ja
Croft, 1986	ja	Croft, 1986 [16]	ja
Curzio, 1989	potenziell	Curzio, 1989 [28]	nein <sup>a</sup>
DISH	ja	Blaufox, 1984 [29] Langford, 1984 [30] Langford, 1985 [31]	ja
Haynes, 1984	potenziell	Haynes, 1984 [32]	nein <sup>a</sup>
Jalkanen, 1991	ja	Jalkanen, 1981 [33]	ja
Masuo, 2001	potenziell	Masuo, 2001 [34]	nein <sup>a</sup>
ODES	ja	Anderssen, 1995 [35] Anderssen, 1995A [36] Anderssen, 1996 [37] Holme, 1996 [38] ODES Investigators, 1993 [39] Reseland, 2001 [40] Torjesen, 1997 [41]	ja
Ruvolo, 1994	potenziell	Ruvolo, 1994 [42]	nein <sup>a</sup>

Tabelle 2 (Fortsetzung): Studienpool nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Gewichtsreduktion

Studien	relevant	Volltextpublikation	Einschluss in den Bericht
TAIM	ja	Blaufox, 1992 [43] Davis, 1989 [44] Davis, 1992 [45] Davis, 1993 [46] Davis, 1994 [47] Langford, 1991 [48] Oberman, 1990 [49] Wassertheil-Smoller, 1991 [50] Wassertheil-Smoller, 1991A [51] Wassertheil-Smoller, 1992 [52] Wassertheil-Smoller, 1992A [53] Wylie-Rosett, 1993 [54]	ja
TONE	ja	Appel, 1995 [55] Appel, 2001 [56] Bahnson, 1997 [57] Chao, 2000 [58] Espeland, 1986 [59] Fessler, 1998 [60] Kostis, 1998 [61] Kostis, 2002 [62] Kumanyika, 2002 [63] Whelton, 1997 [64] Whelton, 1998 [65]	ja
<b>Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen</b>			
Jones, 1999	ja	Jones, 1999 [66]	ja
Metz, 2000	ja	Metz, 2000 [67]	ja
Ramsay, 1978	ja	Ramsay, 1978 [68]	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 elf 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 Vorberichts 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 weitere 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 bislang nicht beantwortet.

Auch zur Studie von Masuo 2001 finden sich in der vorliegenden Publikation nicht ausreichende Informationen zur Beurteilung der Studienqualität und der Ergebnisse. Eine Anfrage an den Autor zur Erhebung der fehlenden Daten ist bislang nicht beantwortet. Nach Erhalt ausreichender Informationen kann die Studie gegebenenfalls in den Bericht aufgenommen werden.

Die Publikation von Ruvolo 1994 kann derzeit nicht in den Bericht eingeschlossen werden, da noch keine deutsche oder englische Übersetzung vorliegt. Es ist jedoch geplant diese Publikation in weiterer Folge, nach Vorliegen der Übersetzung und bei weiter bestehender Relevanz, in den Bericht aufzunehmen.

Die Studie TAIM 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% bzw. 71% der Patienten der Phase I die zweite Phase begonnen haben. In diesem 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.

#### **5.1.8 Resultierender Studienpool „invasive Maßnahmen zur Gewichtsreduktion“**

Zur Frage des möglichen Nutzens von invasiven Verfahren zur Gewichtsreduktion (Magenband [sog. gastric banding] und endoskopische Verfahren zur invasiven Behandlung von Patienten mit krankhaftem Übergewicht durch das Einbringen eines Magenballons) 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 acht eingeschlossenen Studien (neun Publikationen) 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 im Anhang B genannt.

In drei Studien (Bakris 2002, Cocco 2005, Guy-Grand 2004) 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 und Cocco 2005 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. Die Studie von Bakris 2002 wurde in den USA durchgeführt, die beiden anderen (Cocco 2005, Guy-Grand 2004) in Europa.

Vier Studien vergleichen die Wirkung von Sibutramin mit Placebo (Fanghänel 2003, Faria 2005, McMahon 2000 und 2002). Sämtliche dieser 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. Zwei Studien (Fanghänel 2003, Faria 2005) wurden in Lateinamerika durchgeführt, zwei (McMahon 2000 und 2002) in den USA. Während die tägliche Dosis von Sibutramin in den Untersuchungen von Fanghänel 2003 und Faria 2005 jeweils 10 mg betrug, wurden die Patienten der Verumgruppe in den beiden Untersuchungen von McMahon mit 20 mg Sibutramin täglich behandelt.

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 teilnehmende Probanden übergewichtig und hypertensiv.

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

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Orlistat vs. Placebo</b>						
Bakris, 2002	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: keine Behandlungsphase: 52 Wochen	278 [O] 276 [P]	USA  Ethnie: 85-86% Kaukasier 11-12% Afro-Amerikaner 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 <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>
<b>Sibutramin vs. Placebo</b>						
Fanghänel, 2003	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: $\geq 2$ Wochen Behandlungsphase: 6 Monate	29 [S] <sup>c</sup> 28 [P] <sup>c</sup>	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
McMahon, 2002	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: 2 bis 10 Wochen <sup>d</sup> Behandlungsphase: 52 Wochen	146 [S] 74 [P]	USA  Ethnie: 80-87% Kaukasier 11-18% Afro-Amerikaner 2-3% Lateinamerikaner 0-1% andere	primär: Körpergewicht weitere: Blutdruck 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 <sup>a</sup>
McMahon, 2000	RCT, parallel, doppelblind	Überlegenheitsstudie	run-in: 2 bis 10 Wochen <sup>c</sup> Behandlungsphase: 52 Wochen	150 [S] 74 [P]	USA  Ethnie: 55-64% Kaukasier 30-39% Afro-Amerikaner 6-7% andere	primär: Körpergewicht weitere: Blutdruck Lebensqualität unerwünschte Arzneimittelwirkungen
<b>Sibutramin vs. Orlistat</b>						
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 Körpergewicht, 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: 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>d: Einfachblinde Placebogabe.</p> <p>e: Placebogabe. Bei Einnahme-Compliance &lt;75% (Pillenzählung), Ausschluss des Probanden von der weiteren Studienteilnahme.</p> <p>[O]: Orlistat. [P]: Placebo. [S]: Sibutramin. 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 <sup>a</sup>
<b>Orlistat vs. Placebo</b>		
Bakris, 2002	mindestens ein Antihypertensivum und DBD von 96-106 mm Hg <i>und</i> stabile Dosis der Antihypertensiva innerhalb der letzten 12 Wochen	E: Alter $\geq$ 40 Jahre BMI 28-43 kg/m <sup>2</sup>  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
Cocco, 2005	k. A. <sup>b</sup>	E: Typ 2 Diabetiker Alter >35 Jahre BMI 31-40 kg/m <sup>2</sup> LVEF 42-50%  A: schwere Erkrankungen Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen Unfähigkeit der Glukose- u. Blutdruckselbstmessung Medikamente zur Gewichtsreduktion
Guy-Grand, 2004 <sup>c</sup>	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)	E: 18-65 Jahre alt BMI 28-40 kg/m <sup>2</sup>  A: signifikante kardiale, renale, gastrointestinale, psychiatrische oder endokrine Erkrankungen Koronare Herzerkrankung sekundäre Hypertonie
<b>Sibutramin vs. Placebo</b>		
Fanghänel, 2003	Nach 2-wöchiger Auswaschphase: DBD 90-109 mm Hg oder SBD $\geq$ 140 mm Hg	E: BMI >27 kg/m <sup>2</sup>  A: endokrine Erkrankungen außer DM Typ 2 unkontrollierter Bluthochdruck Autoimmunerkrankungen KHK oder kardiale Arrhythmien Zentralnervös wirkende Medikamente Schilddrüsenhormone, Diuretika

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

Studie	Hypertoniekriterien für Einschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Faria, 2005	SBD $\geq$ 140 mm Hg; 90<DBD<110 mm Hg [Faria 2002: 95<DBD<110 mm Hg oder DBD<95 mm Hg unter antihypertensiver Therapie] <sup>d</sup>	<p>E: arterielle Hypertonie UND                      Taille/Hüft-Verhältnis <math>\geq</math> [Faria 2002: &gt;]<sup>d</sup> 0,85 bei Frauen, <math>\geq</math> [Faria 2002: &gt;]<sup>d</sup> 0,95 bei Männern UND                      BMI <math>\geq</math>30 kg/m<sup>2</sup>                      [Faria 2002: BMI &gt;30 bis &lt;50kg/m<sup>2</sup>]<sup>d</sup></p> <p>A: alle Diabetiker, schwere Dyslipidämie (Gesamtcholesterin <math>\geq</math>7,74 mmol/L und Triglyzeride <math>\geq</math>4,51 mmol/L) [Faria 2002: Diabetiker mit einer gewichtsreduzierenden Intervention]<sup>d</sup>                      Einnahme psychotroper Medikation [Faria 2002: trizyklischer Medikation]<sup>d</sup> Antidepressiva oder von Steroiden                      Herzinsuffizienz, KHK, kardiale Arrhythmien, schwere Nieren- oder Lebererfunktionsstörung [Faria 2002: endokrine Erkrankungen, die das Körpergewicht beeinflussen könnten]<sup>d</sup></p>
McMahon, 2002	Gut kontrollierter arterieller Hypertonus (definiert als DBD $\leq$ 95 mm Hg) mit einer konstanten ACE-Hemmer Dosis (ev. in Kombination mit Thiazid) über mindestens 60 Tage	<p>E: Alter <math>\geq</math>18 Jahre                      BMI 27-40 kg/m<sup>2</sup></p> <p>A: Probanden mit sek. arterieller Hypertonie                      Herzfrequenz &gt;95/min                      klinisch signifikante Herzerkrankung                      Sibutramin in der Vorgeschichte                      chirurgischer Eingriff mit Ziel der Gewichtsreduktion</p>
McMahon, 2000	Arterieller Hypertonus $\geq$ 12 Monate. Gut kontrolliert (definiert als DBD $\leq$ 95 mm Hg) mit einer konstanten Dosis Kalziumantagonisten (ev. in Kombination mit Thiazid) über mindestens 60 Tage	<p>E: Alter <math>\geq</math>18 Jahre                      BMI 27-40 kg/m<sup>2</sup></p> <p>A: Probanden mit sek. arterieller Hypertonie                      Herzfrequenz &gt;95/min                      klinisch signifikante Herzerkrankung                      Schlaganfall, zerebrales Trauma                      endokrine Erkrankung                      Substanzmissbrauch                      Sibutramin in der Vorgeschichte                      Diät zur Gewichtsreduktion innerhalb <math>\leq</math>3 Monate vor Beginn                      chirurgischer Eingriff mit Ziel der Gewichtsreduktion</p>

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

Studie	Hypertoniekriterien für Einschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>Orlistat vs. Sibutramin</b>		
Derosa, 2005	anihypertensive Medikation >6 Monate (gemäß den WHO Kriterien)	<p>E: &gt;18 Jahre BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup></p> <p>A: Hinweise auf KHK, Herzinsuffizienz, Insult Herzfrequenz in Ruhe ≥100/min SBD ≥150 mm Hg und DBD ≥100 mm Hg Gewichtsreduktion &gt;3 kg in der 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: Ergänzende oder widersprüchliche Angaben in der Publikation aus 2002.</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
<b>Orlistat vs. Placebo</b>		
Bakris, 2002	3xtgl. Orlistat 120 mg vs. 3xtgl. Placebo	Hypokalorische Diät Lebensstilmodifikation Gesteigerte körperliche Aktivität
Cocco, 2005	3xtgl. Orlistat 120 mg vs. 3xtgl. Placebo	Hypokalorische Diät Schulung zur Lebensstilmodifikation Gesteigerte körperliche Aktivität
Guy-Grand, 2004 <sup>a</sup>	3xtgl. Orlistat 120 mg vs. 3xtgl. Placebo	Hypokalorische Diät
<b>Sibutramin vs. Placebo</b>		
Fanghänel, 2003	1xtgl. Sibutramin 10 mg vs. 1xtgl. Placebo	Hypokalorische Diät
Faria, 2005	1xtgl. Sibutramin 10 mg vs. 1xtgl. Placebo	Hypokalorische Diät
McMahon, 2002	1xtgl. Sibutramin 20 mg vs. 1xtgl. Placebo <sup>b</sup>	Ratschläge zur gewichtsreduzierenden Ernährungsweise
McMahon, 2000	1xtgl. Sibutramin 20 mg vs. 1xtgl. Placebo <sup>b</sup>	Ratschläge zur gewichtsreduzierenden Ernährungsweise
<b>Orlistat vs. Sibutramin</b>		
Derosa, 2005	3xtgl. Orlistat 120 mg vs. 1xtgl. Sibutramin 10 mg und 2xtgl. Placebo	Hypokalorische Diät <sup>c</sup> 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: Titration in zweiwöchigen 5 mg Schritten auf 20 mg 1xtgl.</p> <p>c: 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
<b>Orlistat vs. Placebo</b>			
Bakris, 2002	100% <sup>a</sup>	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. <sup>b</sup>
Cocco, 2005	100%	k. A.	keine detaillierten Angaben <sup>c</sup>
Guy-Grand, 2004 <sup>d</sup>	70% <sup>e</sup>	eine Anpassung erfolgte nur wenn eine medizinische Notwendigkeit bestand	keine detaillierten Angaben <sup>f</sup>
<b>Sibutramin vs. Placebo</b>			
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 180mg: 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]	k. A.	Reduktion: 16,2% [S] vs. 27,9% [P] Erhaltung: 53,5% [S] vs. 39,5% [P] Steigerung: 30,2% [S] vs. 32,5% [P]
McMahon, 2002	100% <sup>g</sup>	Dosis sollte konstant gehalten werden.  Studienabbruch lt. Protokoll bei: DBD im Vergleich zu Baseline >15 mm Hg höher DBD >100mg Herzfrequenz >105/min	Keine detaillierten Angaben <sup>h</sup>

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
McMahon, 2000	100% <sup>j</sup>	Blutdruckbehandlung wurde während der Studie fortgesetzt.  Studienabbruch lt. Protokoll bei: DBD Anstieg im Vergleich zu Baseline >15 mm Hg oder auf >100 mm Hg Herzfrequenz >105/min	keine detaillierten Angaben <sup>k</sup>
<b>Orlistat vs. Sibutramin</b>			
Derosa, 2005	100%	k. A.	Nur bei 2 Patienten in der Sibutramingruppe erfolgte eine Änderung der antihypertensiven Therapie
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>c: Lt. Angabe der Autoren waren während der Behandlung die Veränderungen minimal und konnten sich nicht auf das Ergebnis auswirken.</p> <p>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.</p> <p>e: Angaben fanden sich nur zur Gesamtgruppe aller Hypertoniker.</p> <p>f: Am Studienende wurden 88% der Patienten antihypertensiv behandelt und lt. Angaben in der Publikation war die Veränderung der Medikation in beiden Gruppen gleich.</p> <p>g: Lt. Einschlusskriterium mussten alle Patienten über mindestens 60 Tage einen ACE-Hemmer in konstanter Dosierung einnehmen. Für beide Gruppen werden die Zahlen jener Patienten angegeben, die Benazepril, Enalapril oder Lisinopril bei Studienbeginn einnehmen. Addiert sind dies 71% in der Interventionsgruppe und 77% in der Kontrollgruppe. Unklar bleibt ob die übrigen Patienten einen anderen ACE-Hemmer (wahrscheinlich) oder ein anderes Antihypertensivum nahmen und somit das Einschlusskriterium nicht erfüllt hätten.</p> <p>h: Lt. Angabe in der Publikation waren im Rahmen unerwünschter Ereignisse Blutdruckerhöhungen der häufigste Abbruchgrund, die Abbruchrate war jedoch nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen. Absolute Zahlen fehlen.</p> <p>j: Lt. Einschlusskriterium mussten alle Patienten über mindestens 60 Tage einen Kalziumantagonisten in konstanter Dosierung einnehmen. Zusätzlich nahmen 37-38% der Patienten noch ein Diuretikum und drei bis vier Prozent der Patienten noch einen Betablocker ein. Angaben zur mittleren Dosis finden sich nicht</p> <p>k: Lt. Angabe in der Publikation waren im Rahmen unerwünschter Ereignisse Blutdruckerhöhungen der häufigste Abbruchgrund. Acht Patienten in der Sibutramingruppe vs. ein Patient in der Placebogruppe, Angaben zur Signifikanz fehlen.</p> <p>AH: Antihypertensivum. BD: Blutdruck. DBD: diastolischer Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck. [S]: Sibutramin. [P]: Placebo. T: Trandolapril V: Verapamil. K. A.: keine Angaben</p>			

Tabelle 7: Basisdaten der Studien zur medikamentösen Gewichtsreduktion

Studie	N	Alter in Jahren <sup>a</sup>	Geschlecht		Körpergewicht in kg <sup>a</sup>	Systolischer BD in mm Hg <sup>a</sup>	Diastolischer BD in mm Hg <sup>a</sup>
			w(%)	m(%)			
<b>Orlistat vs. Placebo</b>							
Bakris, 2002							
Orlistat	278 <sup>b</sup>	53 (1) <sup>c</sup>	63	37	101 (1) <sup>c</sup>	154 (13)	98 (4)
Placebo	276 <sup>b</sup>	53 (1) <sup>c</sup>	59	41	102 (1) <sup>c</sup>	151 (13)	98 (-) <sup>d</sup>
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 <sup>e</sup>							
Orlistat	304	49 (1) <sup>c</sup>	69	31	94 (1) <sup>c</sup>	150 (1) <sup>c</sup>	97 (0,3) <sup>c</sup>
Placebo	310	50 (1) <sup>c</sup>	65	35	94 (1) <sup>c</sup>	152 (1) <sup>c</sup>	97 (0,3) <sup>c</sup>
<b>Sibutramin vs. Placebo</b>							
Fanghänel, 2003							
Sibutramin	29 <sup>f</sup>	49 (6)	83	17	75 (10)	139 (9)	93 (7)
Placebo	28 <sup>f</sup>	46 (7)	75	25	78 (9)	139 (13)	92 (8)
Faria, 2005							
Sibutramin	43 <sup>g</sup>	46 (8)	83	17	100 (19)	150 (18)	91 (12)
Placebo	43 <sup>g</sup>	51 (8)	88	12	97 (14)	150 (15)	94 (12)
McMahon, 2002							
Sibutramin	146	52 (10)	58	42	97 (16)	129 (11)	82 (6)
Placebo	74	51 (9)	57	43	99 (14)	129 (11)	83 (6)

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

Studie	N	Alter in Jahren <sup>a</sup>	Geschlecht		Körpergewicht in kg <sup>a</sup>	Systolischer BD in mm Hg <sup>a</sup>	Diastolischer BD in mm Hg <sup>a</sup>
			w(%)	m(%)			
McMahon, 2000							
Sibutramin	150	52 (10)	61	39	97 (13)	134 (10)	84 (5)
Placebo	74	53 (9)	60	40	96 (17)	134 (11)	84 (6)
<b>Orlistat vs. Placebo</b>							
Derosa, 2005							
Orlistat	55	50 (4) <sup>h</sup>	53 <sup>h</sup>	47 <sup>h</sup>	95 (6) <sup>j</sup>	144 (3) <sup>j</sup>	96 (3) <sup>j</sup>
Sibutramin	58	51 (5) <sup>h</sup>	52 <sup>h</sup>	48 <sup>h</sup>	97 (6) <sup>j</sup>	145 (4) <sup>j</sup>	95 (4) <sup>j</sup>
<p>a: Mittelwerte wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.</p> <p>b: Orlistat: 278 Patienten wurden randomisiert, exponiert wurden 276 Patienten; Placebo: 276 Patienten wurden randomisiert, exponiert wurden 275 Patienten</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: In der Tabelle ist eine Standardabweichung von 35 angegeben, wahrscheinlich war 3,5 gemeint.</p> <p>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.</p> <p>f: 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.</p> <p>g: 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. Sämtliche Angaben in der Publikation, auch die zu den Baseline Charakteristika, beziehen sich auf diese 86 Patienten.</p> <p>h: Angaben beziehen sich auf den Rekrutierungszeitpunkt.</p> <p>j: 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 einigen Studien die meist zahlreichen Studienabbrecher mittels last observation carried forward (LOCF) Prinzip in den Analysen berücksichtigt wurden. Die mittlere Verweildauer der Patienten in diesen Studien bleibt unklar. Dieses Vorgehen birgt die Gefahr, dass der Therapieeffekt überschätzt wird. Gerade zu Anfang einer Diät kommt es häufig zu einem schnellen und hohen Gewichtsverlust, der im Langzeitverlauf wieder rückläufig ist. Eine Auswertung nach dem LOCF Prinzip bei einer großen Anzahl von Studienabbrechern in der Frühphase einer Studie kann daher zu einer deutlichen Überschätzung des Effekts führen.

#### **Orlistat vs. Placebo**

Der Randomisierungsprozess war in den Publikationen von Cocco 2005 und Guy-Grand 2004 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 wird in keiner Studie explizit berichtet, ob tatsächlich die Patienten und Studienmitarbeiter verblindet wurden. Ob die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, bleibt jeweils unklar.

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

Der Anteil der Patienten, die die Studie Bakris 2002 vorzeitig abbrachen, betrug in der Orlistatgruppe 42% und in der Placebogruppe 61% 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% (n=42) und in der Placebogruppe 9,3% (n=47) der Patienten die Studie vorzeitig ab.

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 und Guy-Grand 2004 nur leichte Mängel festgestellt wurden.

### **Sibutramin vs. Placebo**

Der Randomisierungsprozess war in der Publikation von Fanghänel 2003 adäquat beschrieben, während sich bei Faria 2005, McMahon 2000 und 2002 dazu keine Angaben finden. Die Zuteilungsverdeckung wird ebenfalls nur von Fanghänel 2003 adäquat beschrieben. In den anderen Publikationen fehlen auch hierzu Angaben.

Alle 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  $\alpha$ - und  $\beta$ -Fehler); in den weiteren Veröffentlichungen fehlen sie vollständig.

In der Studie von McMahon 2000 wurde eine run-in-Phase von zwei bis zehn Wochen mit Placebogabe durchgeführt. Ziel war dabei, die Einnahme-Compliance mit Tablettenzählung zu überprüfen. Lag diese bei weniger als 75%, wurde der Proband von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Dieses Vorgehen schränkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse stark ein.

Der Anteil der Patienten, die die Studien Faria 2005, McMahon 2000 und 2002 vorzeitig abbrachen, betrug zwischen 19% und 51% und war damit sehr hoch. Bei Fanghänel 2003 bleibt es unklar, wieso ein Teil der Patienten aus der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen wurde. Für die Untersuchungen, in denen Studienabbrecher im Sinne des LOCF-Prinzips berücksichtigt wurden (McMahon 2000 und 2002) kann aufgrund der hohen Abbruchrate und der unklaren Verweildauer der Patienten in der Studie eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Eine ITT-Analyse wurde nur in den beiden Untersuchungen von McMahon (2000 und 2002) durchgeführt. In Fanghänel (2003) wird zwar eine ITT-Analyse beschrieben, drop-outs und lost-to-follow-up Patienten werden in dieser Analyse aber nicht berücksichtigt, was der Definition einer ITT wesentlich widerspricht. Die Auswertung in Faria 2005 entspricht einer Per-Protokoll-Analyse.

In den Veröffentlichungen von McMahon 2000, 2002 besteht innerhalb der jeweiligen Publikationen Datenkonsistenz. Innerhalb bzw. zwischen den Publikationen Faria 2002 und 2005 sowie der Publikation Fanghänel 2003 besteht weitgehend Datenkonsistenz.

Für alle Arbeiten zu Sibutramin vs. Placebo wurde grobe Mängel in der biometrischen Qualität festgestellt.

### **Orlistat vs. 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. Wie weit 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 Gesichtsreduktion

Studie	Art der-Rando-misierung/ Conceal-ment	Verblindung			Fallzahl-planung	Studienabbrecher	ITT Analyse	Daten-konsis-tenz	Studien- und Publikations-qualität
		Patienten	Studien-personal	Endpunkt-erhebung		----- Therapieabbrecher			
<b>Orlistat vs. Placebo</b>									
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 Patien- ten genannt  Placebo: 61 % Gründe für alle Pati- enten genannt  96% in beiden Gruppen ausgewertet.	ITT: ja <sup>a</sup>  Studienabbrecher berücksichtigt: LOCF <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	grobe Mängel <sup>a</sup>
Cocco, 2005	adäquat/ unklar	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Studienabbrecher Orlistat: 0 % Placebo: 0 % ----- Therapieabbrecher: unklar	ITT: ja  Studienabbrecher berücksichtigt: keine	nein <sup>c</sup>	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% <sup>d</sup> (n=42) Placebo: 9,3% <sup>d</sup> (n=47)	ITT: ja  Studienabbrecher berücksichtigt: LOCF	nein <sup>c</sup>	leichte Mängel

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

Studie	Art der-Randomisierung/ Concealment	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher	ITT Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung		----- Therapieabbrecher			
<b>Sibutramin vs. Placebo</b>									
Fanghänel, 2003	adäquat/ adäquat	ja	ja	k. A.	inadäquat <sup>f</sup>	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 <sup>g</sup>  Studienabbrecher berücksichtigt: LOCF <sup>g</sup>	nein <sup>h</sup>	grobe Mängel
Faria, 2005	k. A. / k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	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 <sup>i</sup>	grobe Mängel

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

Studie	Art der-Randomisierung/ Concealment	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher	ITT Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung		----- Therapieabbrecher			
McMahon, 2002	k. A./ k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Studienabbrecher: Sibutramin: 0,6% (n=1) Placebo: 2,7% (n=2) ----- Therapieabbrecher: Sibutramin: 42 % (n=62), Gründe für 31 Patienten genannt Placebo: 51 % (n=38), Gründe für 17 Patienten genannt	ITT: ja <sup>a</sup>  Studienabbrecher berücksichtigt: LOCF <sup>a</sup>	ja	grobe Mängel
McMahon, 2000	k. A./ k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Studienabbrecher: Sibutramin: mind. 6,7% (n>10) Placebo: mind. 1,4% (n>1) ----- Therapieabbrecher: Sibutramin: 47 % (n=71), Gründe für 54 Patienten genannt Placebo: 45 % (n=33), Gründe für 22 Patienten genannt	ITT: ja <sup>a,k</sup>  Studienabbrecher berücksichtigt: LOCF <sup>a,k</sup>	ja	grobe Mängel

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

Studie	Art der-Randomisierung/ Concealment	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher	ITT Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung		----- Therapieabbrecher			
<b>Orlistat vs. Sibutramin</b>									
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 <sup>l</sup>  Studienabbrecher berücksichtigt: unklar <sup>l</sup>	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: Diskrepanz zwischen den Angaben zur mittleren Gewichtsänderung in der Tabelle und im Text im Vergleich zu den errechneten Angaben aus der Tabelle.</p> <p>d: 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>e: 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>f: Es fehlen Angaben zum <math>\alpha</math>- und <math>\beta</math>-Fehler.</p> <p>g: 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.</p> <p>h: Angaben zum Patientenfluss divergieren innerhalb des Textes.</p>									

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

j: Divergierende Angaben zwischen den Veröffentlichungen aus 2002 und 2005.

k: LOCF, jedoch für 13 Patienten (Intervention acht und Kontrolle fünf), die nicht in die Endauswertung eingehen, findet sich keine Erklärung über ihren Verbleib. Möglicherweise handelt es sich hier um die Probanden anderer Ethnie, hier würde auch die Aufteilung Intervention-, Kontrollgruppe passen.

l: Es wurden nur jene Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens einmal die Studienmedikation erhielten und einen Untersuchungstermin wahr genommen 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

## 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 oder Sibutramin vs. 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 5,8 kg unter Orlistattherapie und von 4,4 kg bis 6,8 kg unter Sibutramintherapie. Auch die Ergebnisse der Meta-Analysen replizieren diese Befunde (mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Orlistat vs. kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des Gewichts -3,55 kg [-4,11; -2,99]; mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Sibutramin vs. kein Sibutramin hinsichtlich der Änderung des Gewichts -3,74 kg [-4,84; -2,64]) und werden unter 5.2.4 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, birgt dieses Vorgehen bei vielen Studienabbrechern die Gefahr der Effektüberschätzung.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die deutlichen Effekte der Orlistatwirkung stellt eine verminderte Kalorienzufuhr dar, ausgelöst durch die gastrointestinalen Nebenwirkungen der Therapie bei Fettaufnahme. Diese werden bereits in der Arzneimittelfachinformation beschrieben. Es ist denkbar, dass eine Änderung der Verhaltensweise der Patienten im Sinne einer verminderten Fettaufnahme zur Vermeidung von gastrointestinalen Beschwerden einen wesentlichen Faktor des Orlistateffekts ausmacht. Hinweise dafür finden sich in der Studie von Cocco 2005, in der die Reduktion der täglichen Kalorienzufuhr in der Verumgruppe deutlich ausgeprägter war als in der Placebogruppe.

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 -0,4 kg bis -3,4 kg.

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

Über die Nachhaltigkeit der gefundenen Effekte über die Studiendauer hinaus (in den eingeschlossenen Arbeiten maximal 52 Wochen) können keine Angaben gemacht werden. Es kann keine Aussage getroffen werden, ob bei einer länger dauernden Therapie mit Orlistat oder Sibutramin die gefundenen Effekte noch in gleicher Weise bestehen bleiben bzw. vermindert oder verstärkt werden.

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

Studie	Beginn <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	12 Monate <sup>a</sup>	Gewichtsänderung <sup>a</sup>
<b>Orlistat vs. Placebo</b>				
Bakris, 2002 <sup>b</sup>				
Orlistat	101 (1) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	-5,4 (6,4) vs.
Placebo	102 (1) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	-2,7 (6,4); p<0,001
Cocco, 2005				
Orlistat	107 (6)	102 (4)	-	-5,6 <sup>d,e</sup> vs.
Placebo	106 (6)	104 (5)	-	-2,6 <sup>d,e</sup> ; p<0,001
Guy-Grand, 2004 <sup>f</sup>				
Orlistat	94 (1) <sup>c</sup>	k. A.	-	-5,8 (0,3) vs.
Placebo	94 (1) <sup>c</sup>	k. A.	-	-1,8 (0,2); p<0,0001
<b>Sibutramin vs. Placebo</b>				
Fanghänel, 2003				
Sibutramin	75 (10)	70 (10)	-	-5,5 (-3,8; -7,1) <sup>g</sup> vs.
Placebo	78 (9)	75 (9)	-	-3,4 (-1,9; -5,0) <sup>g</sup> ; sign. <sup>h</sup>
Faria, 2005				
Sibutramin	100 (19)	93 (18)	-	-6,8 (2,3) vs.
Placebo	97 (14)	94 (15)	-	-2,4 (4,2); p<0,001
McMahon, 2002				
Sibutramin	97 (16)	k. A.	k. A.	-4,5 <sup>d</sup> vs.
Placebo	99 (14)	k. A.	k. A.	-0,4 <sup>d</sup> ; p<0,05
McMahon, 2000				
Sibutramin	97 (13)	k. A.	k. A.	-4,4 <sup>d</sup> vs.
Placebo	96 (17)	k. A.	k. A.	-0,5 <sup>d</sup> ; p<0,05
<b>Orlistat vs. Sibutramin</b>				
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.</p>				

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

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.  
 g: 95% Konfidenzintervall.  
 h: Lt. Angaben in der Legende der Tabelle 2 war der Unterschied statistisch signifikant.  
 k. A.: keine Angaben. ns: nicht signifikant. sign: signifikant.

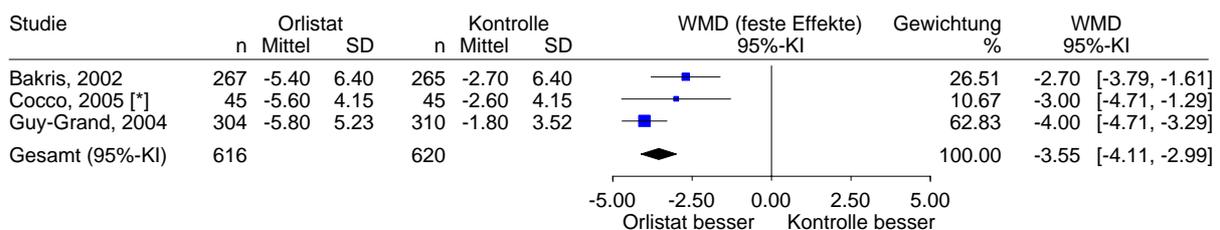
### 5.2.2.1 Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf

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 geeignet. Das Design dieser Studien war hinreichend geeignet, um eine Meta-Analyse der Daten zur Änderung des Körpergewichts durchzuführen.

Die Studiendauer betrug bei Bakris 2002 52 Wochen sowie bei Cocco 2005 und bei Guy-Grand 2004 sechs Monate. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analyse ist die unterschiedliche Studiendauer sowie die geringe biometrische Qualität bei Bakris 2002 zu beachten.

Die Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts zugunsten der Interventionsgruppe (Abbildung 2).

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

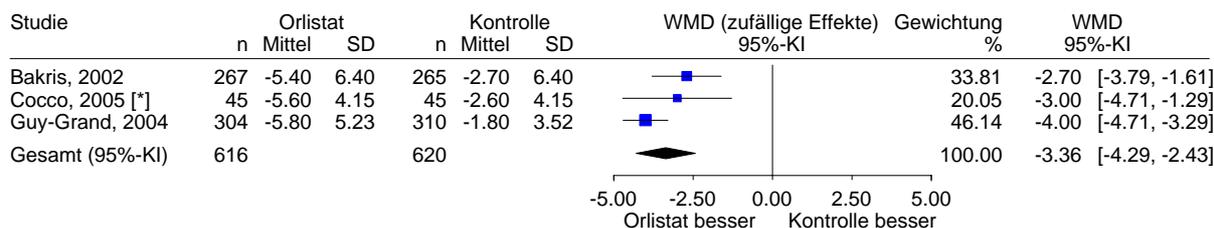


Heterogenität:  $Q=4.3$ ,  $df=2$  ( $p=0.117$ ),  $I^2=53.5\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-12.42 ( $p=0.000$ )

Abbildung 2: Meta-Analyse Orlistat versus Placebo, Veränderung des Gewichts; Modell mit zufälligen Effekten  
 SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.

Aufgrund der Heterogenität der Studien ( $p=0,12$ ;  $I^2=53,5\%$ ) wurde ergänzend eine Meta-Analyse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten gerechnet (Abbildung 3). Die Ergebnisse sind im Vergleich zum Modell mit festen Effekten ähnlich.

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

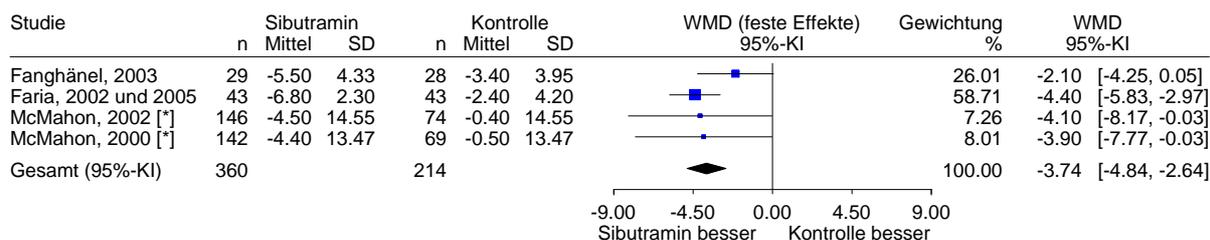


Heterogenität:  $Q=4.3$ ,  $df=2$  ( $p=0.117$ ),  $I^2=53.5\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-7.08 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.359$

Abbildung 3: Meta-Analyse Orlistat versus Placebo, Veränderung des Gewichts; Modell mit zufälligen Effekten  
 SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten hinsichtlich der Gewichtsreduktion durch Sibutramin (Abbildung 4) ähneln denen der Gewichtsreduktion durch Orlistat.

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



Heterogenität:  $Q=3.09$ ,  $df=3$  ( $p=0.378$ ),  $I^2=2.8\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-6.68 ( $p=0.000$ )

Abbildung 4: Meta-Analyse Sibutramin versus Placebo, Veränderung des Gewichts; Modell mit festen 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 vs. 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 McMahon 2002 machen Angaben zur Gesamtmortalität. In keiner dieser drei Studien hat sich während der Studienlaufzeit ein Todesfall 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 vs. 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), aber auch in den Placebogruppen (SBD: -11,0 mm Hg bzw. -9,8 mm Hg; DBD: -9,2 mm Hg bzw. -7,3 mm Hg). 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 beiden anderen unterscheidet, könnten für diese Unterschiede verantwortlich sein: (1) In Cocco 2005 war die 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 beiden 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 drei Publikationen unklar. Der Gewichtsverlust kann die unterschiedlichen Ergebnisse ebenso nicht erklären, da er in allen drei Studien vergleichbar war.

Im Vergleich Orlistat vs. Placebo war in der Untersuchung von Cocco 2005 die größte Differenz in der Blutdruckänderung zu sehen. Diese betrug nach sechs Monaten -3,4 mm Hg beim systolischen und -2,8 mm Hg beim diastolischen Blutdruck zu Gunsten von Orlistat und zeigte jeweils eine 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 drei Studien könnten wiederum die bereits oben angeführten Gründe gelten.

Aus den vorliegenden Untersuchungen kann somit nicht auf einen sicheren Effekt im Hinblick auf die Blutdrucksenkung durch Orlistat im Vergleich zu Placebo, immer jeweils in Kombination mit hypokalorischer Diät bzw. vermehrter körperlicher Aktivität oder Lebensstilmodifikationen, geschlossen werden.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus der schlechten Übertragbarkeit der Ergebnisse in 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.

Die Ergebnisse der Meta-Analysen unterstützen jedoch die Anzeichen eines Nutzens auf die systolische als auch diastolische Senkung des Blutdrucks (mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Orlistat vs. kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des systolischen Blutdrucks -1,3 mm Hg [-2,56; -0,04]); mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Orlistat vs. kein Orlistat hinsichtlich der Änderung des diastolischen Blutdrucks -1,65 mm Hg [-2,61; -0,69].

### **Sibutramin vs. 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 Placebogruppen bei Fanghänel stärker ausgeprägt. Während Faria 2005 eine tendenziell stärkere Absenkung des systolischen Blutdrucks unter Sibutramin findet, steigt in der selben Untersuchung der diastolische Blutdruck unter Therapie mit Sibutramin sogar gering an und sinkt unter Placebo deutlich ab.

Die Studie von McMahon 2002 zeigt sowohl in der Sibutramin-Gruppe als auch in der Placebogruppe 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.

Diese für Sibutramin ungünstigen Resultate ergeben sich trotz stärkerer Gewichtsreduktion durch die Sibutramintherapie und werden auch in den Meta-Analysen repliziert (Sibutramin vs. kein Sibutramin hinsichtlich der Änderung des diastolischen Blutdrucks 3,16 mm Hg [1,40; 4,92]). Diese bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung von Sibutramin wird auch in der Arzneimittelinformation beschrieben. Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Untersuchungen von McMahon 2000, 2002 gegenüber jenen von Fanghänel 2003 und Faria

2005 könnten sich auch durch die Verwendung einer doppelt so hohen Dosis Sibutramin bei McMahon (20 mg täglich) erklären lassen (Fanghänel 2003 und Faria 2005 jeweils 10 mg täglich).

Erschwert wird die Interpretation der Ergebnisse durch die weitgehend unvollständigen Angaben zur antihypertensiven Therapie in den einzelnen Publikationen.

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 vs. Sibutramin

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

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 Gesichtsrückbildung

Studie	Beginn <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	12 Monate <sup>a</sup>	BD-Änderung <sup>a</sup>
<b>Orlistat vs. Placebo</b>				
Bakris, 2002 <sup>b</sup> SBD	154 (13) [O] vs. 151 (13) [P]	k. A.	k. A.	-13,3 (15,2) [O] vs. -11,0 (15,0) [P]; ns <sup>ci</sup>
DBD	98 (4) [O] vs. 98 (4 <sup>d</sup> ) [P]	k. A.	k. A.	-11,4 (8,3) [O] vs. -9,2 (8,4) [P]; p=0,002
Cocco, 2005 SBD	146 (10) [O] vs. 142 (6) [P]	142 (13) [O] vs. 141 (9) [P]	-	-4,3 <sup>e</sup> [O] vs. -0,9 <sup>e</sup> [P]; p=0,025
DBD	88 (7) [O] vs. 85 (6) [P]	84 (9) [O] vs. 85 (7) [P]	-	-3,6 <sup>e</sup> [O] vs. -0,8 <sup>e</sup> [P]; p=0,012
Guy-Grand, 2004 <sup>f</sup> SBD	150 (1 <sup>g</sup> ) [O] vs. 152 (1 <sup>g</sup> ) [P]	k. A.	-	-9,8 (1 <sup>g</sup> ) [O] vs. -9,8 (1 <sup>g</sup> ) [P]; ns <sup>j</sup>
DBD	97 (0 <sup>g</sup> ) [O] vs. 97 (0 <sup>g</sup> ) [P]	k. A.	-	-7,5 (0,6 <sup>g</sup> ) [O] vs. -7,3 (0,6 <sup>g</sup> ) [P]; ns <sup>ci</sup>

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

Studie	Beginn <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	12 Monate <sup>a</sup>	BD-Änderung <sup>a</sup>
<b>Sibutramin vs. Placebo</b>				
Fanghänel, 2003 <sup>h</sup> SBD	139 (9) [S] vs. 139 (13) [P]	125 (9) [S] vs. 123 (10) [P]	-	-13,9 <sup>j</sup> [S] vs. -16,5 <sup>j</sup> [P]; ns <sup>j</sup>
	DBD	93 (7) [S] vs. 92 (8) [P]	82 (5) [S] vs. 80 (5) [P]	-
Faria, 2005 SBD	150 (18) [S] vs. 150 (15) [P]	146 (15) [S] vs. 149 (22) [P]	-	-4,6 <sup>j</sup> [S] vs. -0,6 <sup>j</sup> [P]; ns <sup>j</sup>
	DBD	91 (12) [S] vs. 94 (12) [P]	92 (13) [S] vs. 92 (14) [P]	1,0 <sup>j</sup> [S] vs. -2,06 <sup>j</sup> [P]; ns <sup>ej</sup>
McMahon, 2002 SBD	129 (11) [S] vs. 129 (11) [P]	k. A.	133 <sup>e</sup> [S] vs. 130 <sup>e</sup> [P]	3,8 <sup>e</sup> [S] vs. 1,1 <sup>e</sup> [P]; p=0,0497
	DBD	82 (6) [S] vs. 83 (6) [P]	k. A.	86 <sup>e</sup> [S] vs. 83 <sup>e</sup> [P]
McMahon, 2000 SBD	134 (10) [S] vs. 134 (11) [P]	k. A.	k. A.	2,7 <sup>e</sup> [S] vs. 1,5 <sup>f</sup> [P]; ns <sup>j</sup>
	DBD	84 (5) [S] vs. 84 (6) [P]	k. A.	k. A.
<b>Orlistat vs. Sibutramin</b>				
Derosa, 2005 SBD	144 (3) [O] vs. 145 (4) [S]	142 (3) [O] vs. 145 (4) [S] <sup>k</sup>	140 (3) [O] vs. 145 (3) [S] <sup>k</sup>	-4,0 (2,0) [O] vs. 0,0 (0,0) [S] <sup>k</sup> ; 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]
<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 der selben Tabelle sonst statistische Signifikanzen gesondert ausgewiesen.</p> <p>d: In der Tabelle ist die Standardabweichung mit 35 angegeben, wahrscheinlich war 3,5 gemeint.</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>				

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

h: 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.

j: Errechnet aus den Angaben zu Beginn und am Studienende.

k: 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 Sibutramin-Behandlung auf den Blutdruck.

DBD: diastolischer Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck k. A.: keine Angaben. [O]: Orlistat. [P]: Placebo. [S]: Sibutramin. ns: nicht signifikant.

### 5.2.3.3 Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

#### Orlistat

Keine der Publikationen zu Orlistat berichtete Daten zur Lebensqualität.

#### Sibutramin

Angaben zur Lebensqualität finden sich lediglich in der Veröffentlichung von McMahon 2000. Diese reichen für eine abschließende Beurteilung jedoch nicht aus.

Als Erhebungsinstrument wurde der Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL) Fragebogen verwendet. Dieser besteht aus verschiedenen Abschnitten, die unterschiedliche Aspekte der Lebensqualität untersuchen, wie z. B. Gesundheit, Mobilität und Aktivitäten des täglichen Lebens. Je höher die angegebene Punktzahl in einem Abschnitt ist, desto höher wird die Lebensqualität (bezogen auf die Inhalte des entsprechenden Abschnittes) eingeschätzt.

Zum Zeitpunkt 28 Wochen zeigten alle Patienten, die mit Sibutramin behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Punktzahl für die Abschnitte „Mobilität“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ gegenüber den Patienten der Placebogruppe.

### 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 unzureichend. Die noch ausführlichsten Angaben zu unerwünschten Ereignissen finden sich bei Bakris 2003. In dieser Untersuchung traten in beiden Gruppen Nebenwirkungen häufig auf (89% Orlistat und 71% Placebo), unter der Therapie mit Orlistat jedoch statistisch signifi-

kant 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.

### **Sibutramin**

In McMahon 2000 und Faria 2005 fehlen Angaben zur Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse. Bei Fanghänel 2003 traten in den beiden Behandlungsgruppen annähernd gleich viele Nebenwirkungen auf. McMahon 2002 berichtet über eine erhöhte Anzahl von Nebenwirkungen in der Sibutramin-Gruppe wobei jedoch der Unterschied nicht statistisch signifikant ist. Die Anzahl der betroffenen Patienten ist laut McMahon 2002 sowohl in der Sibutramin- als auch in der Placebogruppe hoch (97% vs. 88%).

In allen vier Publikationen wird von einer erhöhten Inzidenz von Mundtrockenheit unter Sibutramin berichtet. Der Unterschied erreicht in den Studien von Fanghänel 2003, McMahon 2000 und 2002 statistische Signifikanz (19-37% Sibutramin vs. 0-9% Placebo). Wesentlich geringer ist die Zahl der Patienten mit dieser Nebenwirkung bei Fanghänel 2003 mit vier (Sibutramin) vs. zwei (Placebo) Patienten.

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

Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, in der Hauptsache zu hohe Blutdruckwerte, treten in den beiden Untersuchungen von McMahon 2000 und 2002 unter Sibutramin häufiger auf (16-20% Sibutramin vs. 5-11% Placebo). Diese Untersuchungen unterscheiden sich jedoch von den anderen darin, dass ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu Studienbeginn  $>15$  mm Hg oder auf  $>100$  mm Hg laut Protokoll einen Studienausschlussgrund darstellte.

### **Orlistat vs. 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 treten durch Orlistat verursacht gegenüber Sibutramin wesentlich häufiger auf.

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
<b>Orlistat vs. Placebo</b>		
Bakris, 2002	gesamt: davon Studienabbrüche	89% der P [O] vs. 71% der P [P]; p<0,001 7% der P [O] vs. 7% der P [P] <sup>a</sup>
	schwere:	12% der P [O] vs. 9% der P [P] <sup>a,b</sup>
	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] <sup>a</sup>
	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% <sup>c</sup> der P [O] vs. 24% <sup>c</sup> der P [P] <sup>d</sup>
Guy-Grand, 2004 <sup>e</sup>	gesamt:	k. A. <sup>f</sup>
	schwere:	k. A. <sup>f</sup>
	gastrointestinale Nebenwirkungen	k. A. <sup>f</sup>
<b>Sibutramin vs. Placebo</b>		
Fanghänel, 2003	gesamt:	14 P hatten 21 E in [S] 13 P hatten 20 E in [P]
	weitere:	
Faria, 2005	gesamt: <sup>g</sup>	k. A.
	weitere: Mundtrockenheit Arthralgien	37% der P [S] vs. 9% der P [P]; p<0,005 16% der P[S] vs. 2% der P [P]; p=0,03
McMahon, 2002	gesamt:	141 P (97%) in [S] 65 P (88%) in [P]; ns
	Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (Hauptgrund zu hohe Blutdruckwerte <sup>h</sup> )	23 P (16%) in [S] 4 P (5%) in [P]
	weitere: Mundtrockenheit Kopfschmerz	30 P (21%) [S] vs. 0 P [P] 41 P (28%) [S] vs. 17 P (23%) [P]
	Schwerwiegende Ereignisse davon Studienmedikation bezogen	9 P (6%) [S] vs. 5 P (7%) [P] 2 E [S] vs. 0 E [P]

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

Studie	unerwünschte Ereignisse	Ergebnis
McMahon, 2000	gesamt:  Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (Hauptgrund zu hoher Blutdruckwerte <sup>d</sup> )  weitere: Mundtrockenheit Kopfschmerz Obstipation Exanthem	k. A.  30 P (20%) [S] vs. 8 P (11%) [P]  29 P (19%) [S] vs. 2 P (3%) [P]; p<0,05 37 P (25%) [S] vs. 21 P (28%) [P] 25 P (17%) [S] vs. 2 P (3%) [P]; p<0,05 16 P (11%) [S] vs. 2 P (3%) [P]
<b>Orlistat vs. Sibutramin</b>		
Derosa, 2005	gesamt:  gastrointestinale Nebenwirkungen  weitere: Kopfschmerz Schlaflosigkeit Mundtrockenheit erhöhter Blutdruck	48% der P [O] vs. 18% der P [S]; p<0,05 <sup>k</sup>  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 Probleme bei der Defäkation abgebrochen.                      g: Angaben für die häufigsten unerwünschten Arzneimittelreaktionen waren Mundtrockenheit, Arthralgien, Schlaflosigkeit, Nervosität, Kopfschmerzen, Verstopfung. Keine der genannten Nebenwirkungen führte zu einer Unterbrechung der Studienmedikamentengabe.                      h: Keine Angabe von Absolutzahlen.                      j: Hauptabbruchgrund aufgrund unerwünschter Ereignisse mit acht Patienten in der Sibutramingruppe vs. ein Patient in der Placebogruppe, keine Angaben zur Signifikanz.                      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. k. A.: keine Angaben. P: Patienten. E: Ereignisse. ns: nicht signifikant</p>		

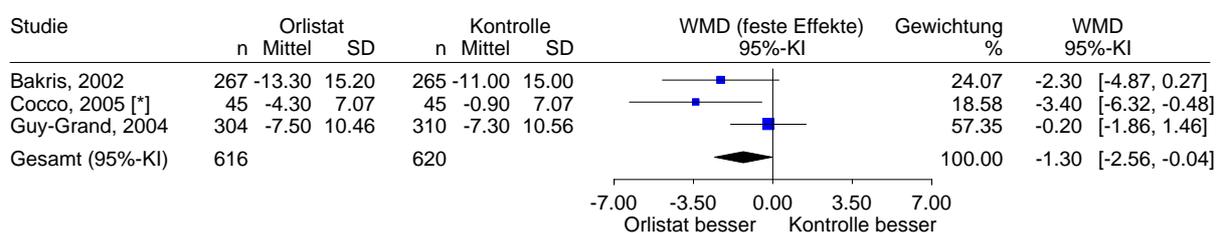
## 5.2.4 Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse

### Orlistat versus Placebo

Das Design der Studien Bakris 2002, Cocco 2005 sowie Guy-Grand 2004 und die Intervention waren hinreichend vergleichbar, um eine Meta-Analyse der Daten zur Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durchzuführen. Von den drei Studien hatten die Studien von Cocco 2005 und Guy-Grand 2004 eine Dauer von sechs Monaten, die Studie von Bakris eine von 52 Wochen. 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 und Guy-Grand 2004 (jeweils 267 bis 310 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.

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 5).

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



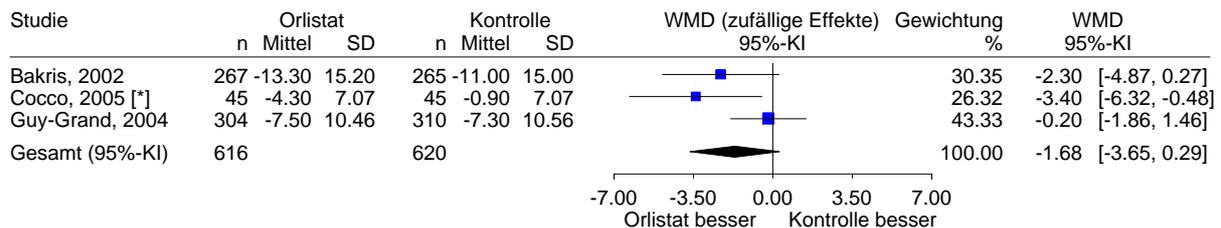
Heterogenität:  $Q=4.25$ ,  $df=2$  ( $p=0.119$ ),  $I^2=52.9\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-2.02 ( $p=0.043$ )

Abbildung 5: Meta-Analyse (feste Effekte) Orlistat vs Placebo, Veränderung des systolischen Blutdrucks; Modell mit festen Effekten

SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.

Aufgrund der Heterogenität der Studien ( $p=0,12$ ;  $I^2=52,9\%$ ) wurde ergänzend eine Meta-Analyse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten gerechnet (Abbildung 6). Die Ergebnisse sind im Vergleich zum Modell mit festen Effekten ähnlich.

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



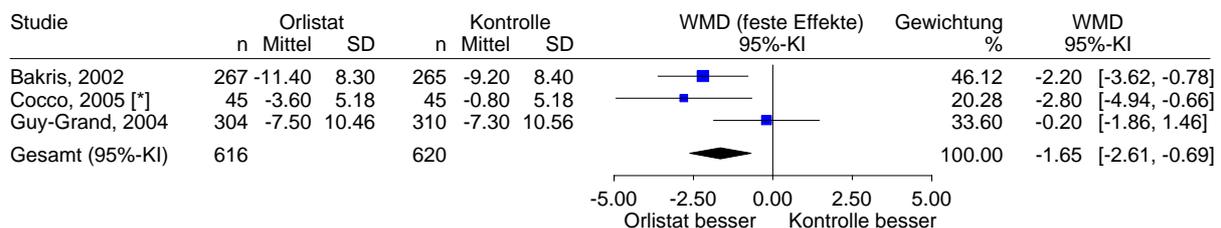
Heterogenität:  $Q=4.25$ ,  $df=2$  ( $p=0.119$ ),  $I^2=52.9\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-1.67 ( $p=0.094$ ),  $\tau^2=1.605$

Abbildung 6: Meta-Analyse (zufällige Effekte) Orlistat vs Placebo, Veränderung des systolischen Blutdrucks; Modell mit zufälligen Effekten

SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.

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 7).

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



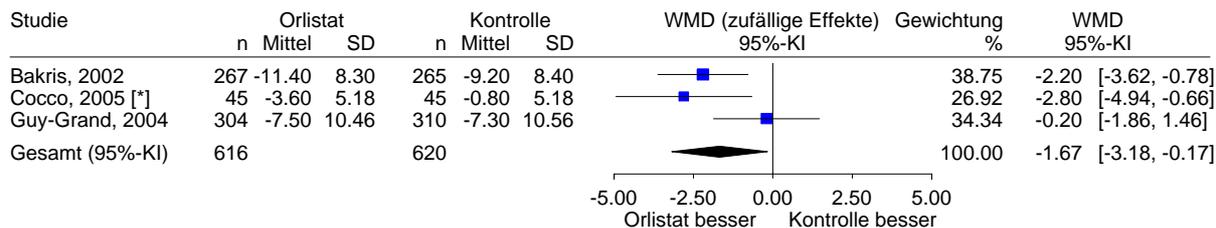
Heterogenität:  $Q=4.61$ ,  $df=2$  ( $p=0.100$ ),  $I^2=56.6\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-3.35 ( $p=0.001$ )

Abbildung 7: Meta-Analyse (feste Effekte) Orlistat versus Placebo, Veränderung des diastolischen Blutdrucks; Modell mit festen Effekten

SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.

Auch hier zeigte sich eine Heterogenität der Studien ( $p=0,1$ ;  $I^2=56,6\%$ ). Demzufolge 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.

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



Heterogenität:  $Q=4.61$ ,  $df=2$  ( $p=0.100$ ),  $I^2=56.6\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-2.18 ( $p=0.029$ ),  $\tau^2=0.996$

Abbildung 8: Meta-Analyse Orlistat versus Placebo, Veränderung des diastolischen Blutdrucks; Modell mit zufälligen Effekten  
 SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.

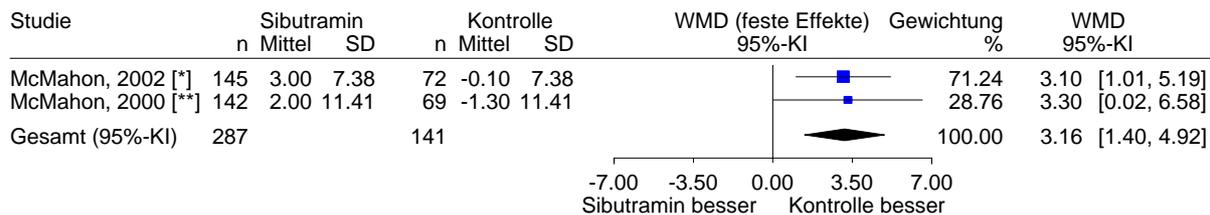
### Sibutramin versus Placebo

Für den systolischen Blutdruck kann keine Meta-Analyse hinsichtlich des Vergleichs von Sibutramin mit Placebo durchgeführt werden, da die hierfür benötigten Varianzmaße in der Publikation von McMahon 2000 fehlen und auch nicht abgeschätzt werden können.

Weder bei Fanghänel 2003 noch bei Faria 2005 werden für die Veränderung der diastolischen Blutdruckwerte Varianzmaße oder p-Werte angegeben. In einer Meta-Analyse zur Veränderung des diastolischen Blutdrucks konnten daher nur die Studien McMahon 2000 und 2002 berücksichtigt werden. Für beide Studien wurde die Standardabweichung aus den jeweiligen p-Werten berechnet.

Die Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Reduktion des diastolischen Blutdrucks zugunsten der Kontrollgruppe ohne Sibutramin (Abbildung 9).

Vergleich Sibutramin vs. kein Sibutramin  
 Endpunkt: Änderung des diastolischen Blutdrucks  
 [\*,\*\*] SDs aus p-Wert=0.004, 0.05 berechnet



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$  ( $p=0.920$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=3.52 ( $p=0.000$ )

Abbildung 9: Meta-Analyse Sibutramin versus Placebo, Veränderung des diastolischen Blutdrucks; Modell mit festen Effekten

SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.

### 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 acht relevante Studien und drei Studien mit potenzieller Relevanz identifiziert. Zu den acht relevanten Studien lagen neun Publikationen vor. In drei Studien wurde Orlistat mit Placebo (Bakris 2002, Cocco 2005, Guy-Grand 2004) und in vier Studien (fünf Publikationen) Sibutramin mit Placebo (Fanghanel 2003, Faria 2005, McMahon 2000 und 2002) 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, Lebensstil Modifikationen 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 wie weit 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 in vielen Studien erhebliche Mängel der biometrischen Qualität bestehen, bleiben die gefundenen Gewichtsänderungen in ihrer Validität unklar. Orlistat und Sibutramin reduzieren bei übergewichtigen Patienten mit Bluthochdruck das Gewicht. Dieses Ergebnis wird in der metaanalytischen Zusammenfassung bestätigt.

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

Für den Vergleich von Orlistat vs. Placebo zeigten die eingeschlossenen Studien in Bezug auf die Blutdrucksenkung unterschiedliche Ergebnisse. Während eine Untersuchung (Cocco 2005) eine statistisch signifikant stärkere Absenkung des Blutdrucks unter Orlistat zeigte, wurde dies in einer weiteren Studie (Bakris 2002) nur für den diastolischen Blutdruck gezeigt und Guy-Grand 2004 fand weder für den systolischen noch für den diastolischen Blutdruck eine signifikant unterschiedliche Änderung.

In allen 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, stieg der Blutdruck in den beiden Untersuchungen von McMahon 2000 und 2002 sogar an. Der Anstieg war in McMahon 2002 für den systolischen und diastolischen Blutdruck, in McMahon 2000 für den diastolischen Blutdruck in der Sibutramingruppe statistisch signifikant höher. In Faria 2005 fiel 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 in dieser Studie erreichten keine statistische Signifikanz.

Auch 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 Blutdruck kam. Für den systolischen Blutdruck war der gefundene Unterschied statistisch signifikant.

In den Publikationen zu Orlistat finden sich keine Angaben zur Lebensqualität. Untersuchungen zur Lebensqualität werden nur in einer Publikation (McMahon 2000) zum Vergleich Sibutramin vs. Placebo berichtet. Die Angaben sind jedoch nicht ausreichend, um eine Beurteilung vorzunehmen.

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 mangelhaft. Lediglich Bakris 2002 berichtet hierüber ausführlicher. Nebenwirkungen scheinen unter Orlistat häufiger als unter Placebo aufzutreten und betreffen vor allem das gastrointestinale System. 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 signifi-

kant 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. Die beiden Untersuchungen von McMahon 2000 und 2002 fanden auch eine höhere Anzahl von Studienabbrüchen unter Sibutramin im Vergleich zu Placebo. Der häufigste Grund für diese Studienabbrüche waren zu hohe Blutdruckwerte.

Orlistat reduziert bei Patienten mit Hypertonie das Körpergewicht und den Blutdruck bei einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr. 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 (39 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 im Anhang B genannt.

#### **Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen**

In sieben Studien (Cohen 1991, Croft 1986, Jalkanen 1991, DISH 1985, ODES, TAIM und TONE) 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 (Cohen 1991, DISH 1985, TAIM, TONE). Die Studie von Croft 1986 fand in Großbritannien, jene von Jalkanen 1991 in Finnland und ODES in Norwegen 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 der Untersuchung von Cohen 1991 wurden im Unterschied zu den anderen Studien nicht die Patienten direkt, sondern die behandelnden Ärzte geschult. Die Randomisierung erfolgte entsprechend ebenfalls auf Ärzte- bzw. Praxisebene (Cluster-Randomisierung).

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 die Patienten in beiden Behandlungsarmen zusätzlich gesteigerte körperliche Aktivität und in TONE eine salzreduzierte Diät durch. In den Arbeiten von Jalkanen, 1991, ODES und TONE wurden die Patienten in den Interventionsgruppen angehalten, zusätzlich entweder die körperliche Aktivität zu steigern und/oder die Kochsalzaufnahme zu reduzieren. Nachdem diese Maßnahmen nur im Rahmen der Diät-schulung als zusätzliche Information den Patienten mitgeteilt wurde, 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 beziehen sich im wesentlichen auf die Publikationen von Anderssen 1995 [35] und ODES 1993 [39]. 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 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 antihypertensiven 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  $\beta$ -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 dabei für die Fragestellung des Berichts ist, dass lediglich 64% bzw. 71% der Patienten der Phase I die zweite Phase begonnen haben. In diesem Bericht wurde daher nur die Phase I dieser Untersuchung aufgenommen.

In der zwei mal zwei faktoriellen TONE Studie 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 [65] und Appel 1995 [55]. 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) in Großbritannien durchgeführt.

Die Studie von Jones (1999) berichtet die Ergebnisse einer Subgruppe übergewichtiger Patienten aus dem Hypertension Optimal Treatment Randomised Trial (Hansson 1998 [69]).

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 <sup>a</sup>
<b>Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen</b>						
Cohen, 1991	RCT, parallel, offen <sup>b</sup>	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 12 Monate	15 [IG] bzw. 10 Ärzte [IG] 15 [KG] bzw. 8 Ärzte [KG]	USA Ethnie: k. A.	primär: k. A. weitere: Körpergewicht mittlerer arterieller Blutdruck Anzahl der AH
Croft, 1986	RCT, parallel, offen <sup>b</sup>	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, 1985	RCT, parallel, offen	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 56 Wochen	87 [IG] <sup>c</sup> 89 [KG] <sup>c</sup>	USA Ethnie: 62-70% Afro-Amerikaner keine weiteren Angaben	primär: k. A. weitere: Anteil der Patienten ohne AH am Studienende Körpergewicht
ODES, 1995	RCT, parallel, offen, 2x2 faktorielles Design	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 1 Jahr	16 [IG] <sup>d</sup> 12 [KG] <sup>d</sup> 24 [IG-KA <sup>+</sup> ] <sup>d</sup> 20 [KG-KA <sup>+</sup> ] <sup>d</sup>	Norwegen Ethnie: k. A.	primär: k. A. weitere: BMI Blutdruck Lebensqualität

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

Studie	Studiendesign	Hypothese	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
TAIM	RCT, parallel, offen 3x3 faktorielles Design	Überlegenheitsstudie	run-in <sup>e</sup> : 4 Wochen Behandlungsdauer: 6 Monate <sup>f</sup>	100 [GP] 100 [KP]  96 [GA] 99 [KA]  95 [GC] 97 [KC]	USA  Ethnie: 67% Kaukasier 33 % Afro-Amerikaner	primär: DBD weitere: SBD  Lebensqualität Gewicht
TONE	RCT, parallel, offen, 2x2 faktorielles Design	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 2-3 Jahre	147 [IG-S <sup>-</sup> ] 147 [KG-S <sup>-</sup> ]  147 [IG-S <sup>+</sup> ] 144 [KG-S <sup>+</sup> ]	USA  Ethnie: 68-76% Kaukasier 24-32% Afro-Amerikaner	primär: Anteil der Patienten ohne AH am Studienende kardiovaskuläre Komplikationen weitere: Körpergewicht unerwünschte Arzneimittelwirkung Lebensqualität
<b>Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen</b>						
Jones, 1999	RCT, parallel, einfachblind <sup>g</sup>	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 30 Monate	55 [IG-DB] <sup>h</sup> 56 [IG-SS] <sup>h</sup>	USA  Ethnie: 57-63% Kaukasier 37-43% Afro-Amerikaner	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 Patienten	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
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% Afro-Amerikaner 2-7% andere	primär: Körpergewicht weitere: Blutdruck Lebensqualität
Ramsay, 1978	RCT, parallel, offen	Überlegenheitsstudie	run-in: k. A. Behandlungsphase: 12 Monate	15 [IG-DB] <sup>j</sup> 20 [IG-AE] <sup>j</sup> 14 [IG-IB] <sup>j</sup>	Großbritannien  Ethnie: k. A.	primär: k. A. weitere: Körpergewicht Blutdruck Änderung der AH

- a. Unter Berücksichtigung der im Abschnitt Methodik genannten patientenrelevanten Therapieziele, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.
- b. Obwohl in der Studie nicht erwähnt, wird ein offenes Studiendesign angenommen.
- 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.
- d. Angaben zur Anzahl der Patienten finden sich für diese hypertensive Subgruppe nur für jene Patienten, die die Studie auch beendet haben.
- e. 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
- f. 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.
- g. Die Studie bezeichnet sich als einfachblind. Es bleibt unklar, ob die Patienten, das Studienpersonal oder die Endpunkterhebung verblindet wurde.
- h. Entspricht nicht der Anzahl der 112 randomisierten Patienten, denn die Gruppenzugehörigkeit kann nur für 111 Patienten nachvollzogen werden.
- j. Es finden sich nur Angaben zur Gruppenzugehörigkeit von den 49 ausgewerteten Patienten, keine Angaben fanden sich bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der insgesamt 67 randomisierten Patienten.

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]: Interventiongruppe - gewöhnliche Diät. [IG-AE]: Interventionsgruppe - Arztempfehlung. [IG-IB]: Interventionsgruppe - Informationsblatt. [IG-S<sup>-</sup>]: Interventionsgruppe ohne Salzreduktion. [IG-S<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit Salzreduktion. [KG-S<sup>-</sup>]: Kontrollgruppe ohne Salzreduktion. [KG-S<sup>+</sup>]: Kontrollgruppe mit Salzreduktion. [IG-KA<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA<sup>+</sup>]: 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	Hypertonekriterien für Einschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen</b>		
Cohen, 1991	SBD $\geq 140$ mm Hg oder DBD $\sim 90$ mm Hg	E: BMI $\geq 27,8$ kg/m <sup>2</sup> (Männer) BMI $\geq 27,3$ kg/m <sup>2</sup> (Frauen) Alter 20-75 Jahre  A: k. A.
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 <sup>2</sup> Alter 35-60 Jahre  A: Myokardinfarkt oder Insult schwere Begleiterkrankung Diät Einnahme von Gewichts- und Blutdruck beeinflussenden Medikamenten
Jalkanen, 1991	DBD $\geq 95$ mm Hg	E: Alter 35-59 Jahre BMI 27-34 kg/m <sup>2</sup>  A: k. A.
DISH, 1985	Alle Patienten waren Teilnehmer des Hypertension Detection and Follow-up-Program mit einem DBD $\geq 95$ mm Hg in der Heimmessung und einem bestätigten DBD $\geq 90$ mm Hg in der Klinik. Nur „kontrollierte“ Hypertoniker mit folgenden Kriterien konnten an dieser Studie teilnehmen: 1. SBD $\leq 180$ mm Hg während des vergangenen Jahres 2. DBD $\sim < 95$ mm Hg während des vergangenen Jahres 3. Durchschnitt der letzten beiden DBD $\leq 90$ mm Hg und keine der beiden Messungen $> 95$ mm Hg	E: k. A.  A: Herzinsuffizienz Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA Kreatininspiegel $\geq 2,5$ mg/dl Alkoholismus Betablockertherapie wg. Angina pectoris Glukokortikoidtherapie
ODES, 1995	für die gesamte Gruppe: DBD 86-99 mm Hg keine AH  Subgruppenauswertung für Patienten mit DBD $> 91$ mm Hg	E: BMI $> 24$ kg/m <sup>2</sup> 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 $\geq 2$ mal wöchentlich.

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

Studie	Hypertonekriterien für Einschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
TAIM	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	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 <sup>2</sup> (Männer), BMI >27,3 kg/m <sup>2</sup> (Frauen) Alter: 60-80 Jahre  A: BMI >33 kg/m <sup>2</sup> (Männer); BMI >37 kg/m <sup>2</sup> (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
<b>Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen</b>		
Jones, 1999	DBD $\geq 100$ mm Hg bis $\leq 115$ mm Hg in zwei Visiten mit mindestens 7 Tagen Abstand	E: BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> Alter 25-70 Jahre bestimmte Kriterien der Dyslipidämie  A: Insulinbehandlung Medikamentenabusus und schwerwiegende Gesundheitsprobleme
Ramsay, 1978	k. A. <sup>b</sup>	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
<b>Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen</b>			
Cohen, 1991	Schulung der behandelnden Ärzte durch einen im Bereich Gewichtsreduktion erfahrenen Psychologen. Inhalte: Kaloriengehalt, praktische Strategien zu Veränderung der Ernährungsgewohnheiten, Ausgabe von Informationsmaterial. Monatliche Visiten und Kontrolle der Diätgewohnheiten. Keine Hinweise bzgl. bewusster Salzreduktion.	Keine Schulung der behandelnden Ärzte und Fortsetzung der bisherigen Versorgung. Es wurde den Ärzten überlassen in welcher Form Diät-Empfehlungen gegeben wurden.	k. A.
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 energiereduzierte Diät von 1000-1500 kcal/Tag. In 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, 1985	Gewichtsreduzierende Diät mit einem Zielgewicht gemäß der 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.

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

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Zusätzliche Maßnahmen in beiden Gruppen
ODES, 1995	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. <sup>a</sup>  Die Diätberatung wurde nach 3 und 9 Monaten überprüft.	KG: keine Empfehlungen	Aufforderung zum Rauchverzicht.
	IG-KA <sup>+</sup> : wie IG, zusätzlich gesteigerte körperliche Aktivität	KG-KA <sup>+</sup> : wie KG, zusätzlich gesteigerte körperliche Aktivität	Aufforderung zum Rauchverzicht.  Gesteigerte körperliche Aktivität: 3x pro Woche 1 Stunde in Gruppen mit 14-20 Teilnehmern.
TAIM	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). Zehn wöchentliche Gruppensitzungen, anschließend alle 6-12 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.

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

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Zusätzliche Maßnahmen in beiden Gruppen
TONE	IG-S <sup>-</sup> : 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 <sup>-</sup> : keine Empfehlung	Explizit keine Änderung der Kochsalzaufnahme.
	IG-S <sup>+</sup> : wie IG-S <sup>-</sup> , zusätzlich Salzreduktion	KG-S <sup>+</sup> : wie KG-S <sup>-</sup> , zusätzlich Salzreduktion	Reduktion der Salzaufnahme auf $\leq 70$ mEq (1600 mg)/d 24-h-Natrium im Sammelurin $\leq 80$ mEq (1800 mg) 6 Monate nach Randomisierung und Beibehaltung danach. Strukturierte, umfangreiche Ernährungsberatung, individuelle Diät-Beratung, Kleingruppen-treffen, Urin-Monitoring, wiederholte Motivationsmaßnahmen.
<b>Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen</b>			
Jones, 1999	IG-DB: individuelle regelmäßige 2-wöchentliche in den ersten 3 Monaten, danach 3-6-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.	

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

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Zusätzliche Maßnahmen in beiden Gruppen
Metz, 2000	IG-EP: Vorgefertigter Ernährungsplan mit Festlegung der Nahrungszusammensetzung und 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 Diät/Tag 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.
<p>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.</p> <p>[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<sup>-</sup>]: Interventionsgruppe ohne Salzreduktion. [IG-S<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit Salzreduktion. [KG-S<sup>-</sup>]: Kontrollgruppe ohne Salzreduktion. [KG-S<sup>+</sup>]: Kontrollgruppe mit Salzreduktion. [IG-KA<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA<sup>+</sup>]: Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. KH: Kohlenhydrate.</p>			

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
<b>Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen</b>			
Cohen, 1991	IG: 1,6 AH KG: 1,2 AH <sup>a</sup>	k. A.	Am Studienende: IG: -0,3 (SD: 0,9) KG: -0,2 (SD: 0,6); ns
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 <sup>b</sup> KG: 5 Patienten begannen mit AH <sup>b</sup>
Jalkanen, 1991	50% <sup>c</sup>	Hausärzte wurden angehalten, die Medikation während der Studie nicht zu verändern.	Während der Studie wurde keine Änderung der antihypertensiven Therapie vorgenommen.
DISH, 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 drei 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, 1995	0%	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	GP: 0% KP: 0% GA: 100% KA: 100% GC: 100% KC: 100%	Zusätzliche AH bei inadäquater BD-Kontrolle.  Die Kriterien für Therapieeskalation werden in verschiedenen Publikationen unterschiedlich dargestellt:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• DBD <math>\geq 100</math> mm Hg bei drei Gelegenheiten im Abstand von jeweils zwei Wochen oder</li> <li>• DBD <math>\geq 105</math> mm Hg bei zwei Gelegenheiten im Abstand von einer Woche oder</li> <li>• einmalig DBD <math>\geq 115</math> mm Hg<sup>d</sup></li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• DBD <math>\geq 100</math> mm Hg bei drei Gelegenheiten im Abstand von jeweils zwei Wochen oder</li> <li>• DBD <math>\geq 105</math> mm Hg einmalig<sup>e</sup></li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• DBD <math>\geq 90</math> und <math>&lt; 100</math> mm Hg bei drei Gelegenheiten im Abstand von jeweils zwei Wochen oder</li> <li>• DBD <math>\geq 100</math> und <math>&lt; 115</math> mm Hg bei zwei Gelegenheiten im Abstand von einer Woche oder</li> <li>• einmalig DBD <math>\geq 115</math> mm Hg<sup>f</sup></li> </ul>	77 Individuen, 18% der Placebo-teilnehmer und je 6% der beiden Verumgruppen <sup>g</sup> erhielten AH im Sinne der „Step-Up“ Therapie.
TONE	100% <sup>h</sup>	Nach ~90 Tagen Beginn einer standardisierten antihypertensiven Ausschleichphase.  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).	Erfolgreiches Absetzen nach im Median 3,2 Monaten: [IG-S <sup>-</sup> ]: 93% [KG-S <sup>-</sup> ]: k. A. <sup>j</sup> [IG-S <sup>+</sup> ]: 93% [KG-S <sup>+</sup> ]: k. A. <sup>j</sup>  Angaben zur Anzahl der Patienten ohne AH am Studienende: [IG-S <sup>-</sup> ]: 52 Patienten [KG-S <sup>-</sup> ]: k. A. <sup>k</sup> [IG-S <sup>+</sup> ]: 66 [KG-S <sup>+</sup> ]: k. A. <sup>k</sup>

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
<b>Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen</b>			
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 schrittweisem 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 <sup>1</sup>  keine Quantifizierung am Studienende
Metz, 2000	k. A.	k. A.	k. A.
Ramsay, 1978	80% <sup>m</sup>	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
<p>a. Keine Angaben, ob alle Patienten ein Antihypertensivum erhielten.</p> <p>b. Keine Angaben über Art und Dosis des AH.</p> <p>c. Lt. Angaben in der Publikation waren die Patienten mit antihypertensiver Medikation (Betablocker und Diuretika) auf beide Studienarme gleichmäßig verteilt.</p> <p>d. Davis 1989 [44]; Langford 1991 [48]; Wassertheil-Smoller, 1992 [53].</p> <p>e. Davis 1992 [45].</p> <p>f. Davis 1993 [46]; Davis 1994 [47].</p> <p>g. Die Angaben beziehen wahrscheinlich auch die Patienten der natriumreduzierten Diätform mit ein.</p> <p>h. Medikamentöse Monotherapie oder Zweifach-Kombinationstherapie (Diuretikum + Nichtdiuretikum).</p> <p>j. 87% in der gesamten Kontrollgruppe (Normal- und Übergewichtige) und 93% in der Gruppe mit Salzreduktion (Normal- und Übergewichtige) konnten die AH absetzen.</p> <p>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.</p>			

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

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<sup>-</sup>]: Interventionsgruppe ohne Salzreduktion. [IG-S<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit Salzreduktion. [KG-S<sup>-</sup>]: Kontrollgruppe ohne Salzreduktion. [KG-S<sup>+</sup>]: 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) <sup>a</sup>	Geschlecht w(%) m(%)	Körpergewicht (kg) <sup>a</sup>	Systolischer BD (mm Hg) <sup>a</sup>	Diastolischer BD (mm Hg) <sup>a</sup>
<b>Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen</b>						
Cohen, 1991						
IG	15	59 <sup>b</sup>	73 27	92 <sup>b</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
KG	15	60 <sup>b</sup>	73 27	92 <sup>b</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Croft, 1986						
IG	66	k. A.	56 44	87 (4) <sup>c</sup>	161 (4) <sup>c</sup>	98 (2) <sup>c</sup>
KG	64	k. A. <sup>d</sup>	39 61	82 (3) <sup>c</sup>	161 (4) <sup>c</sup>	96 (2) <sup>c</sup>
Jalkanen, 1991						
IG	25	k. A. <sup>f</sup>	k. A. <sup>g</sup>	86 (14)	152 (17)	101 (8)
KG	25	k. A. <sup>f</sup>	k. A. <sup>g</sup>	80 (11)	155 (14)	102 (7)
DISH, 1985 <sup>h</sup>						
IG	87	56 <sup>b</sup>	68 32	86 (17)	128 <sup>b</sup>	81 <sup>b</sup>
KG	89	57 <sup>b</sup>	64 36	90 (18)	128 <sup>b</sup>	80 <sup>b</sup>
ODES, 1995 <sup>j</sup>						
IG	16	k. A. <sup>k</sup>	k. A. <sup>k</sup>	k. A. <sup>l</sup>	145 (5) <sup>m</sup>	97 (1) <sup>m</sup>
KG	12	k. A. <sup>k</sup>	k. A. <sup>k</sup>	k. A. <sup>l</sup>	138 (3) <sup>m</sup>	96 (1) <sup>m</sup>
IG-KA <sup>+</sup>	24	k. A. <sup>k</sup>	k. A. <sup>k</sup>	k. A. <sup>l</sup>	143 (2) <sup>m</sup>	97 (1) <sup>m</sup>
KG-KA <sup>+</sup>	20	k. A. <sup>k</sup>	k. A. <sup>k</sup>	k. A. <sup>l</sup>	140 (2) <sup>m</sup>	96 (1) <sup>m</sup>

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

Studie	N	Alter (Jahre) <sup>a</sup>	Geschlecht		Körpergewicht (kg) <sup>a</sup>	Systolischer BD (mm Hg) <sup>a</sup>	Diastolischer BD (mm Hg) <sup>a</sup>
			w(%)	m(%)			
TAIM							
GP	100	49	41	59	90 <sup>b</sup>	142 <sup>b</sup>	93 <sup>b</sup>
KP	100	47	59	41	86 <sup>b</sup>	144 <sup>b</sup>	93 <sup>b</sup>
GA	96	48	48	52	86 <sup>b</sup>	144 <sup>b</sup>	94 <sup>b</sup>
KA	99	48	36	64	89 <sup>b</sup>	141 <sup>b</sup>	93 <sup>b</sup>
GC	95	47	51	50 <sup>n</sup>	87 <sup>b</sup>	138 <sup>b</sup>	92 <sup>b</sup>
KC	97	49	40	60	89 <sup>b</sup>	142 <sup>b</sup>	92 <sup>b</sup>
TONE, 1995 und 1998							
IG-S <sup>-</sup>	147	66 (5)	51	49	87 (10)	130 (9)	72 (8)
KG-S <sup>-</sup>	147	66 (4)	59	41	86 (10)	128 (10)	72 (7)
IG-S <sup>+</sup>	147	66 (4)	44	56	86 (10)	129 (9)	72 (7)
KG-S <sup>+</sup>	144	66 (4)	56	44	88 (11)	129 (9)	72 (8)
<b>Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen</b>							
Jones, 1999 <sup>o</sup>							
IG-DB	55 <sup>p</sup>	57 (6)	55	45	97 (18)	165 (16)	105 (5)
IG-SS	56 <sup>p</sup>	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 <sup>q</sup>							
IG-DB	15	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>r</sup>	k. A. <sup>r</sup>
IG-AE	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>r</sup>	k. A. <sup>r</sup>
IG-IB	14	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>r</sup>	k. A. <sup>r</sup>

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

- a. Mittelwerte wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.
- b. Keine Angaben zur Varianzmessung.
- c. Angaben finden sich nur für den mittleren arteriellen Blutdruck (IG: 106 mm Hg vs. KG: 106 mm Hg).
- d. Angaben nur für die Gesamtgruppe: Spannweite (35-60 Jahre).
- e. 95% Konfidenzintervall.
- f. Mittleres Alter (49 Jahre) wurde für die Gesamtgruppe ohne Varianzmessung angegeben.
- g. Nur summarische Erwähnung, dass in beiden Gruppen genau so viele Frauen wie Männer waren.
- h. 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.
- j. Angaben zur Anzahl der Patienten finden sich für diese hypertensive Subgruppe nur für jene Patienten, die die Studie auch beendet haben.
- k. Angaben finden sich nur für die Gesamtgruppe: mittleres Alter: 45 Jahre, Geschlecht: 10% Frauen.
- l. Angaben finden sich für die vier Untersuchungsarme, nicht für die hypertensive Subgruppe.
- m. Standardfehler.
- n. Durch Rundung bedingt 101%.
- o. Nach Randomisierung war der Anteil an Patienten mit einem DBD Zielwert  $\leq 90$  mm Hg in der Interventionsgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe, umgekehrt war der Anteil an Patienten mit einem DBD Zielwert  $\leq 80$  mm Hg deutlich höher in der Kontrollgruppe als in der Interventionsgruppe.
- p. Entspricht nicht der Anzahl der 112 randomisierten Patienten, denn die Gruppenzugehörigkeit kann nur für 111 Patienten nachvollzogen werden.
- q. Es finden sich nur Angaben zur Gruppenzugehörigkeit von den 49 ausgewerteten Patienten, keine Angaben fanden sich bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der insgesamt 67 randomisierten Patienten.
- r. 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<sup>-</sup>]: Interventionsgruppe ohne Salzreduktion. [IG-S<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit Salzreduktion. [KG-S<sup>-</sup>]: Kontrollgruppe ohne Salzreduktion. [KG-S<sup>+</sup>]: Kontrollgruppe mit Salzreduktion. [IG-KA<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA<sup>+</sup>]: Kontrollgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. k. A.: keine Angaben. [GP]: gewichtsreduzierenden 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 vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen**

Der Randomisierungsprozess wird in den Publikationen zu den Studien Croft 1986, TAIM und TONE adäquat beschrieben, während sich bei ODES und DISH 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 Cohen 1991 und Jalkanen 1991 gemacht. Die jeweils in den Publikationen vorhandenen Beschreibungen lassen nur für TAIM und ODES die Zuteilungsverdeckung als adäquat erscheinen. In den restlichen Publikationen finden sich hierzu keine 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 Studie bezüglich der pharmakologischen Intervention, aber nicht in Bezug auf die Diätinterventionen. Die Endpunkterhebung erfolgte bei TONE und teilweise in TAIM verblindet. In ODES erfolgte die Endpunkterhebung nicht verblindet. Für die restlichen Studien fehlen Angaben hierzu.

Ausreichende Angaben zur Fallzahlplanung finden sich bei ODES, TAIM und TONE, während diese in Croft 1986, Jalkanen 1991 und DISH 1985 fehlen und für Cohen 1991 unklar bleiben.

Insgesamt scheinen lediglich die Untersuchungen ODES, TAIM und TONE eine ausreichende Stichprobengröße für verlässliche Ergebnisse aufzuweisen.

Der Anteil der Studienabbrecher war in den einzelnen Untersuchungen unterschiedlich. Während bei Cohen 1991 und DISH 1985 laut Autoren keine Studienabbrüche zu verzeichnen waren und bei Jalkanen 1991 nur 4% der Probanden der Interventionsgruppe (0% in der Kontrollgruppe) die Studie abbrachen, lag der Anteil der Studienabbrecher bei Croft 1986 bei 26% in der Interventionsgruppe (5% in der Kontrollgruppe). Die Abbruchquote in TAIM 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 10% der Patienten nicht in die Blutdruckauswertung und 11% 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 und TONE ist die Zahl der Studienabbrecher aus den Angaben in den Publikationen nicht ableitbar.

Im Hinblick auf die Analyseart fehlen in den Publikationen von Cohen 1991 und Jalkanen 1991 Angaben. Bei Cohen 1991 wurde eine Cluster-Randomisierung durchgeführt. Mögliche Cluster-Effekte werden jedoch bei den Auswertungen nicht berücksichtigt, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht ermöglicht.

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

Zu DISH 1985 und TONE ist eine klare Aussage bezüglich einer ITT-Analyse aus den Beschreibungen in den jeweiligen Publikationen nicht eindeutig möglich. Die Auswertung in TONE umfasst jedoch immerhin 96-99% aller Studienteilnehmer. In TAIM 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% der Studienteilnehmer der verschiedenen Gruppen ausgewertet. Die Analyse in ODES entspricht nicht einer ITT-Auswertung.

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

Die Untersuchungen von Cohen 1991, Croft 1986, Jalkanen 1991, DISH 1985 und ODES weisen in Hinblick auf ihre biometrische Qualität jeweils grobe Mängel auf. Lediglich für TAIM und TONE 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 brachen 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/ Concealment	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher ----- Therapieabbrecher	ITT Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung					
<b>Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keinen gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen</b>									
Cohen, 1991	k. A. <sup>a</sup> / k. A.	nein <sup>b</sup>	nein	k. A.	keine <sup>c</sup>	Studienabbrecher: keine ----- Therapieabbrecher: unklar, vermutlich ebenfalls keine	ITT: nicht relevant  Studienabbrecher berücksichtigt: keine	ja	grobe Mängel
Croft, 1986	adäquat <sup>d</sup> / nicht adäquat <sup>d</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>d</sup>	k. A.	keine <sup>d</sup>	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
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

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

Studie	Art der Randomisierung/ Concealment	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher ----- Therapieabbrecher	ITT Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung					
DISH, 1985	Inadäquat <sup>e</sup> / 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 <sup>f</sup>  Studienabbrecher berücksichtigt: keine <sup>f</sup>	ja	grobe Mängel
ODES, 1995	unklar <sup>g</sup> / adäquat	nein	nein	nein	adäquat	Studienabbrecher: Gesamtgruppe: 4,5%, von 219 randomisierten Patienten in der Gesamtgruppe hatten zehn die Studie abgebrochen <sup>h</sup> ----- Therapieabbrecher: unklar, entsprechen evtl. Studienabbrechern	ITT: nein  Studienabbrecher berücksichtigt: nein	ja	grobe Mängel
TAIM	adäquat/ adäquat	nein	nein	unklar <sup>j</sup>	adäquat	Studienabbrecher: [IG]: 9% (n=26) [KG]: 11% (n=32) ----- Therapieabbrecher: unklar	ITT: nein  Studienabbrecher berücksichtigt: nein	ja <sup>k</sup>	leichte Mängel

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

Studie	Art der Randomisierung/ Concealment	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher ----- Therapieabbrecher	ITT Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung					
TONE, 1998	adäquat/ k. A. <sup>1</sup>	nein	nein	ja	adäquat	Studienabbrecher: unklar <sup>m</sup> ----- Therapieabbrecher: Unklar <sup>m</sup>	ITT: unklar <sup>n</sup>  Studienabbrecher berücksichtigt: unklar <sup>n</sup>	ja	leichte Mängel
<b>Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen</b>									
Jones, 1999	adäquat/ k. A.	unklar <sup>o</sup>	unklar <sup>o</sup>	unklar <sup>o</sup>	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 <sup>p</sup>	grobe Mängel

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

Studie	Art der Randomisierung/ Concealment	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher ----- Therapieabbrecher	ITT Analyse	Datenkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität
		Patienten	Studienpersonal	Endpunkterhebung					
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 <sup>q</sup>	grobe Mängel
Ramsay, 1978	k. A./ k. A.	nein	teilweise <sup>f</sup>	teilweise <sup>s</sup>	k. A.	Studienabbrecher: Gesamt <sup>t</sup> 27% (n=18) ----- Therapieabbrecher: unklar	ITT: nein  Studienabbrecher berücksichtigt: Completers Analyse	ja	grobe Mängel
<p>a. Es erfolgte eine Cluster-Randomisierung der Ärzte. In welcher Form diese durchgeführt wurde, ist jedoch nicht bekannt. Die Zugehörigkeit der Teilnehmer zu der jeweiligen Gruppe ergab sich aus der Randomisierung der Ärzte.</p> <p>b. Obwohl in der Studie nicht erwähnt, wird ein offenes Studiendesign angenommen.</p> <p>c. Die nach Studienende durchgeführte Powerkalkulation mit einem <math>\alpha</math>-Fehler von 5% bezüglich der erreichten Gewichtsreduktion von -2,2 kg ergab eine Power von 48%.</p> <p>d. Information aus Autorenanfrage.</p> <p>e. 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.</p> <p>f. Keine Angaben zur Art der Analyse. Alle Patienten wurden bezüglich des Erreichens des Studienendpunkts vollständig erfasst, Angaben zu Körpergewicht finden sich jedoch nur bei 77-87% der Patienten.</p> <p>g. Beschrieben wurde, dass die Randomisierung in Form einer Liste und stratifiziert nach Geschlecht erfolgte.</p> <p>h. Eine Zuteilung der Studienabbrecher zur hypertensiven Subgruppe ist nicht möglich.</p>									

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

- j. 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.
- k. 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.
- l. Zuteilungsverdeckung vermutlich gegeben, da variable Blocklänge.
- m. Anzahl und Gründe für Studienabbrüche sind aus den Angaben in den Publikationen nicht ableitbar.
- n. Es fehlen Angaben, ob eine ITT-Analyse durchgeführt wurde, jedoch wurden 96-99% aller Studienteilnehmer am Studienende für die Analyse berücksichtigt.
- o. Die Studie bezeichnet sich als einfachblind. Es bleibt unklar, ob die Patienten oder das Studienpersonal oder die Endpunkterhebung verblindet wurde.
- p. Divergenz in den Angaben zum Bedarf der Medikationsschritte zwischen Abbildung und Legende.
- q. Unklarheiten ergeben sich aus dem Patientenfluss und den Angaben zu den Gruppenzuteilungen.
- r. Der Diätberater war sich der Studie nicht bewusst.
- s. Bei 2/3 der Patienten erfolgte die Blutdruckmessung durch Schwestern, welche sich der Studie nicht bewusst waren.
- t. 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]: Interventiongruppe - gewöhnliche Diät. [IG-AE]: Interventionsgruppe - Arztempfehlung. [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 vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen**

In fünf von sieben eingeschlossenen Studien zu gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keinen gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen fanden sich detaillierte Angaben zu Patienten mit Hypertonie. Keine Ergebnisse zur hypertensiven Subgruppe wurden in der ODES Studie 1995 berichtet, da lediglich die Änderung des Körpergewichts für die Gesamtgruppe normotensiver- und hypertensiver Patienten gemeinsam angegeben wurde. Weiter wurde in der TONE Studie 1998 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 einen im Trend übereinstimmenden stärkeren Gewichtsreduktion in der Interventionsgruppe mit einer Gewichtsabnahme von -6,9 kg bis -0,9 kg unter Diät. In vier dieser Studien fanden sich Angaben zur Signifikanz, lediglich in der Studie von Cohen 1991 war das Gewicht am Studienende nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein offensichtlicher Unterschied zu den übrigen Studien bestand darin, dass eine Randomisierung der Ärzte und nachfolgende Schulung dieser erfolgte. Damit ergab sich die Gruppenzugehörigkeit der Teilnehmer zur jeweiligen Gruppe aus der Randomisierung der Ärzte. Zudem war die Fallzahl sehr gering. In den Studien von Croft 1986, Jalkanen, 1991 und DISH 1985 war der Unterschied zugunsten der Diätgruppe signifikant. Anzumerken ist auch, dass bei DISH Angaben bezüglich der Gewichtsreduktion für 77% in der Interventionsgruppe vs. 87% in der Kontrollgruppe gemacht werden. In TAIM 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 werden die Ergebnisse zur Gewichtsreduktion nicht zusammengefasst für die Gewichtsreduktionsgruppe und die Kontrollgruppe präsentiert, weshalb die Ergebnisse 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 werden jedoch durch die Meta-Analyse

unterstützt (mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten, Diät vs. keine Diät hinsichtlich der Änderung des Gewichts -4,07 kg [-4,68; -3,46]).

### 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 vs. der 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 <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	12 Monate <sup>a</sup>	>12 Monate <sup>a</sup>	Gewichts- änderung (Be- ginn bis Ende) <sup>a</sup>
<b>Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen</b>					
Cohen, 1991					
IG	92 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	-0,9 (4,0) vs.
KG	92 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	1,3 (3,0); ns <sup>d</sup>
Croft, 1986					
IG	87 (4)	80 (4)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	-6,5 <sup>b</sup> vs.
KG	82 (3)	82 (3)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	-0,2 <sup>b</sup> ; p<0,001
Jalkanen, 1991					
IG	86 (14)	k. A.	82 (13)	- <sup>c</sup>	-4,0 <sup>c</sup> vs.
KG	80 (11)	k. A.	80 (11)	- <sup>c</sup>	0,0 <sup>c</sup> ; p<0,05

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

Studie	Beginn <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	12 Monate <sup>a</sup>	>12 Monate <sup>a</sup>	Gewichts- änderung (Be- ginn bis Ende) <sup>a</sup>
DISH, 1985					
IG	86 (17)	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	-4,0 (5,0) vs. -0,5 (3,6); p<0,05 <sup>f</sup>
KG	90 (18)	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	
ODES, 1995 <sup>g</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TAIM					
GP	90 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	-4,4 (0,7) <sup>j</sup> vs. -0,7 (0,4) <sup>j</sup> ; k. A.
KP	86 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	
GA	86 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	-3,0 (0,4) <sup>j</sup> vs. +0,5 (0,3) <sup>j</sup> ; k. A.
KA	89 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	
GC	87 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	-6,9 (0,5) <sup>j</sup> vs. -1,5 (0,4) <sup>j</sup> ; k. A.
KC	89 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	
TONE, 1995 und 1998					
IG-S <sup>-</sup>	87 (10)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>k</sup>
KG-S <sup>-</sup>	86 (10)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>k</sup>
IG-S <sup>+</sup>	86 (10)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>k</sup>
KG-S <sup>+</sup>	88 (11)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>k</sup>
<b>Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen</b>					
Jones, 1999					
IG-DB	97 (18)	k. A.	k. A.	k. A.	-1,2 <sup>b,l</sup> vs. -2,1 <sup>b,l</sup>
IG-SS	92 (18)	k. A.	k. A.	k. A.	
Metz, 2000					
IG-EP	k. A.	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	-5,8 (6,8) vs. -1,7 (6,5); p<0,001
IG-GD	k. A.	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	
Ramsay, 1978					
IG-DB	k. A.	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	-5,1 (0;-15) <sup>m</sup> -2,2 (5;-9) <sup>m</sup> -2,6 (8;-11) <sup>m</sup> IG-DB vs. IG-AE; p<0,05 IG-DB vs. IG-IB; ns
IG-AE	k. A.	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	
IG-IB	k. A.	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	
<p>a. Jeweils Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.</p> <p>b. Keine Angaben zur Varianzmessung.</p> <p>c. Beobachtungsdauer &lt;12 Monate.</p> <p>d. Ergebnisse möglicherweise verzerrt, da Cluster-Effekte nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>e. Diese Zahlen wurden aus den Angaben in der Tabelle errechnet, lt. Text wurde eine mittlere Gewichtsreduktion von 5 kg angegeben.</p>					

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

- f. Angaben zu Körpergewicht finden sich jedoch nur bei 77% der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 87% der Patienten in der Kontrollgruppe.g: 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.
- 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 - Arzttempfehlung. [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).

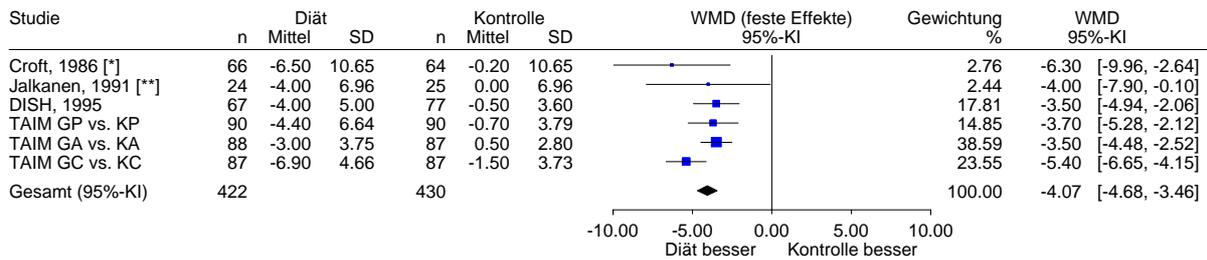
### 5.3.2.1 Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse zur Änderung des Körpergewichts im Studienverlauf

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 1995 sowie die einzelnen Vergleiche der TAIM Studie geeignet.

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

Die Meta-Analyse mittels eines Modells mit festen Effekten zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts zugunsten der Interventionsgruppe (Abbildung 10).

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



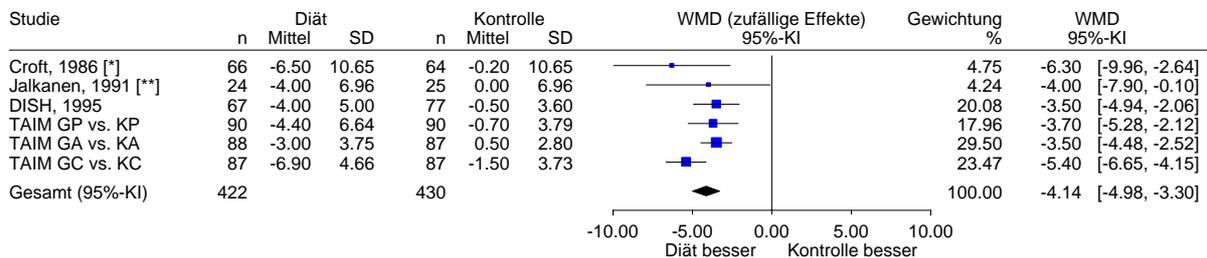
Heterogenität:  $Q=7.86$ ,  $df=5$  ( $p=0.164$ ),  $I^2=36.4\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-13.1 ( $p=0.000$ )

Abbildung 10: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen, Veränderung des Gewichts; 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 ( $p=0,12$   $I^2=36,4\%$ ) wurde ergänzend eine Meta-Analyse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten gerechnet (Abbildung 11). Die Ergebnisse sind im Vergleich zum Modell mit festen Effekten ähnlich.

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



Heterogenität:  $Q=7.86$ ,  $df=5$  ( $p=0.164$ ),  $I^2=36.4\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-9.66 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.372$

Abbildung 11: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen, Veränderung des Gewichts; 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) war darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion vs. fehlender 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% (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 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 zeigt sich diesbezüglich ein Nutzen im Vergleich zu keiner oder einer anderen gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahme.

Die gefundenen 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)
<b>Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keinen gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen</b>	
Cohen, 1991	0 IG vs. 0 KG
Croft, 1986	k. A.
Jalkanen, 1991	k. A. IG vs. 0 KG
DISH, 1985	k. A.
ODES, 1995	0 IG vs. 0 KG 0 IG-KA <sup>+</sup> vs. 0 KG-KA <sup>+</sup>
TAIM	k. A. <sup>a</sup>
TONE, 1995 und 1998	0 IG vs. 0 KG
<b>Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen</b>	
Jones, 1999	3 (jedoch keine Gruppenzuordnung).

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

Studie	Mortalität (Todesfälle während des Studienzeitraums)
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<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA<sup>+</sup>]: 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 vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen**

In fünf der sieben eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zum Blutdruck, die eine ausreichende 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.

In der Studie von Cohen 1991 wurde die Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks am Studienende ermittelt, welcher in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell, bei statistisch nicht unterschiedlicher Körpergewichtsreduktion, angestiegen war. Der wesentliche Unterschied zu den anderen Studien liegt darin, dass die Ärzte zu einer Interventionsgruppe mit Schulung und einer Kontrollgruppe ohne Schulung randomisiert wurden. Die Zugehörigkeit der Teilnehmer zu der jeweiligen Gruppe ergab sich daher aus der Randomisierung der Ärzte. Mögliche Cluster-Effekte werden jedoch bei den Auswertungen nicht berücksichtigt, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht ermöglicht.

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, so dass 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 dem Fehlen jeglicher Therapieempfehlung erreicht wurde.

Die Subgruppe hypertensiver Patienten aus der ODES 1995 Studie berichtet im Studienarm mit alleiniger Diättherapie vs. der korrespondierenden 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 vs. der 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.

Wie weit diese Veränderungen des Blutdrucks mit einer Gewichtsreduktion in Verbindung stehen, kann aufgrund fehlender Subgruppenauswertungen hypertensiver Patienten bezüglich einer Veränderung des Körpergewichts nicht abgeleitet werden.

In den Publikationen zur TAIM 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 eine signifikante Abnahme des diastolischen Blutdrucks zugunsten der Interventionsgruppe.

Sowohl die Studie von DISH 1985 als auch die TONE Studie 1998 hatten das Versagen eines Auslassversuchs als relevanten Endpunkt gewählt (siehe auch Tabelle 21). In der Untersuchung von DISH 1985 war bei knapp 60% der Patienten in der Interventionsgruppe der Auslassversuch im Vergleich zu 35% in der Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich erfolgreich. In der TONE Studie konnten 93,2% der Patienten in der Gewichtsreduktionsgruppe ihre vorbestehende antihypertensive Therapie absetzen, im Vergleich zu 86,8% der Kontrollgruppe mit „usual care“.

Bis auf zwei Studien (TAIM, TONE) 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 (mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Diät vs. keine Diät hinsichtlich der Änderung des systolischen Blutdrucks -6,26 mm Hg [-9,82; -2,70]; mittleres Ergebnis der Meta-Analyse, Modell mit festen Effekten Diät vs. keine Diät hinsichtlich der Änderung des diastolischen Blutdrucks -3,15 mm Hg [-4,41; -1,89]).

### **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, einer 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 6 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. Dieser Unterschied blieb auch bis zum Studienende signifikant. Allerdings war nach Randomisierung der Anteil an Patienten mit einem diastolischen Blutdruck Zielwert  $\leq$ 90 mm Hg in der

Interventionsgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Umgekehrt war der Anteil an Patienten mit einem diastolischen Blutdruckzielwert  $\leq 80$  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.

In der Arbeit von Ramsay zeigte sich zwischen den drei Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied in der erreichten Blutdrucksenkung, allerdings wurde in der Interventionsgruppe-Arzttempfehlung in zehn Fällen eine Dosiserhöhung vorgenommen, während dies in der Interventionsgruppe-Diätberater bei drei und in der Interventionsgruppe-Informationsblatt bei 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 <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	12 Monate <sup>a</sup>	$\geq 12$ Monate <sup>a</sup>	BD-Änderung (Beginn bis Ende) <sup>a</sup>
<b>Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen</b>					
Cohen, 1991 MABD	106 <sup>b</sup> [IG] vs. 106 <sup>b</sup> [KG]	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	3,0 (14,2) <sup>d</sup> [IG] vs. -0,7 (11,3) <sup>d</sup> [KG]; ns
Croft, 1986 SBD	161 (4) [IG] vs. 161 (4) [KG]	150 (4) [IG] vs. 157 (4) [KG]	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	-11,0 <sup>b</sup> [IG] vs. -4,0 <sup>b</sup> [KG], p<0,01
DBD	98 (2) [IG] vs. 96 (2) [KG]	91 (2) [IG] vs. 95 (2) [KG]	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	-7,0 <sup>b</sup> [IG] vs. -1,0 <sup>b</sup> [KG]; p<0,001
Jalkanen, 1991 SBD	152 (17) [IG] vs. 155 (14) [KG]	k. A.	144 (20) [IG] vs. 140 (16) [KG]	- <sup>c</sup>	-8,0 <sup>b</sup> [IG] vs. -15,0 <sup>b</sup> [KG]; k. A.
DBD	101 (8) [IG] vs. 102 (7) [KG]	k. A.	90 (10) [IG] vs. 91 (7) [KG]	- <sup>c</sup>	-11,0 <sup>b</sup> [IG] vs. -11,0 <sup>b</sup> [KG]; k. A.
DISH, 1985	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

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

Studie	Beginn <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	12 Monate <sup>a</sup>	≥12 Monate <sup>a</sup>	BD-Änderung (Beginn bis Ende) <sup>a</sup>
ODES, 1995 SBD	145 (5) <sup>f</sup> [IG] vs. 138 (3) <sup>f</sup> [KG]	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	-8,4 (3,3) <sup>f</sup> [IG] vs. 2,9 (4,4) <sup>f</sup> [KG]; p<0,05
	143 (2) <sup>f</sup> [IG- KA <sup>+</sup> ] vs. 140 (2) <sup>f</sup> [KG- KA <sup>+</sup> ]	k. A.	k. A.		-8,3 (2,1) <sup>f</sup> [IG-KA <sup>+</sup> ] vs. -4,1 (1,8) <sup>f</sup> [KG- KA <sup>+</sup> ]; k. A.
DBD	97 (1) <sup>f</sup> [IG] vs. 96 (1) <sup>f</sup> [KG]	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	-7,1 (1,8) <sup>f</sup> [IG] vs. -0,4 (3,6) <sup>f</sup> [KG]; ns
	97 (1) <sup>f</sup> [IG-KA <sup>+</sup> ] vs. 96 (1) <sup>f</sup> [KG- KA <sup>+</sup> ]	k. A.	k. A.		-7,1 (1,3) <sup>f</sup> [IG-KA <sup>+</sup> ] vs. -5,5 (1,7) <sup>f</sup> [KG- KA <sup>+</sup> ]; k. A.
TAIM SBD	143 [GP] 145 [KP]	k. A. <sup>g</sup> k. A. <sup>g</sup>	k. A. k. A.	k. A. k. A.	-11,5 <sup>b</sup> [GP] vs. -10,3 <sup>b</sup> [KP]; k. A.
	143 [GA] 143 [KA]	k. A. <sup>g</sup> k. A. <sup>g</sup>	k. A. k. A.	k. A. k. A.	-18,1 <sup>b</sup> [GA] vs. -15,1 <sup>b</sup> [KA]; k. A.
	141 [GC] 142 [KC]	k. A. <sup>g</sup> k. A. <sup>g</sup>	k. A. k. A.	k. A. k. A.	-21,7 <sup>b</sup> [GC] vs. -17,4 <sup>b</sup> [KC]; k. A.
DBD	k.A. k.A.	k. A. <sup>g</sup> k. A. <sup>g</sup>	k. A. k. A.	k. A. k. A.	-12,8 (10,0) [IG] vs. -10,4 (7,8) [KG], p= 0,001 <sup>h</sup>
TONE, 1995 und 1998	_j	_j	_j	_j	_j
<b>Studien mit Vergleich unterschiedlicher gewichtsreduzierender diätetischer Maßnahmen</b>					
Jones, 1999 SBD	165 (16) [IG- DB] vs. 167 (12) [IG-SS]	_k	_k	_k	_k
DBD	105 (5) [IG-DB] vs. 105 (4) [IG-SS]	_k	_k	_k	_k

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

Studie	Beginn <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	12 Monate <sup>a</sup>	≥12 Monate <sup>a</sup>	BD-Änderung (Beginn bis Ende) <sup>a</sup>
Metz, 2000 SBD	145 (10) [IG-EP] vs. 145 (11) [IG-GD]	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	-11,9 (11,7) [IG-EP] vs. -10,5 (13,2) [IG-GD]; p<0,03
	91 (5) [IG-EP] vs. 90 (6) [IG-GD]	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	-7,0 (6,6) [IG-EP] vs. -6,5 (6,8) [IG-GD]; ns
Ramsay, 1978 SBD	k. A.	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	-11,9 <sup>b</sup> [IG-DB] vs. -11,2 <sup>b</sup> [IG-AE] vs. -5,7 <sup>b</sup> [IG-IB]; [IG-DB] vs. [IG-AE]; ns [IG-DB] vs. [IG-IB]; ns
	k. A.	k. A.	k. A.	- <sup>c</sup>	-6,9 <sup>b</sup> [IG-DB] vs. -5,3 <sup>b</sup> [IG-AE] vs. -3,0 <sup>b</sup> [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. Keine Angaben zur Varianzmessung.
- c. Beobachtungsdauer <12 Monate.
- d. Ergebnisse möglicherweise verzerrt, da Cluster-Effekte nicht berücksichtigt wurden.
- e. 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.
- f. Standardfehler
- g. Berichtet werden nur die Änderungen, nicht die Absolutwerte.
- h. In einer weiteren Publikation wird der p-Wert mit 0,002 angegeben.
- j. 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.
- k. 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 6 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 ≤90mm 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.

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

MABD: mittlerer arterieller Blutdruck. 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<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA<sup>+</sup>]: 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			
IG-S-	100%	(93,2%)	52 von 147 (35,4%)
KG-S-	100%	k. A. <sup>a</sup>	k. A. <sup>b</sup>
IG-S+	100%	(93,2%)	66 von 147 (44,9%)
KG-S+	100%	k. A. <sup>a</sup>	k. A. <sup>b</sup>
DISH, 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 Übergewichtigen) 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<sup>-</sup>]: Interventionsgruppe ohne Salzreduktion. [IG-S<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit Salzreduktion. [KG-S<sup>-</sup>]: Kontrollgruppe ohne Salzreduktion. [KG-S<sup>+</sup>]: 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 .

In der Arbeit von Metz 2000 wurde die Lebensqualität durch eine Vielzahl von Fragen zur 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 und 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 Studie wurden die Angaben zur Lebensqualität mit folgenden Fragebögen erhoben: Angaben zum Wohlbefinden und Leiden wurden mittels „Life Satisfaction Scale“, Symptome und psychische Funktion mit der „Symptom Check List“ und erwartete Nebenwirkungen durch  $\beta$ -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“ zu Gunsten der Gewichtsreduktion.

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

#### **5.3.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. Komplikationen der Intervention zur Gewichtsabnahme**

##### **Studien mit gewichtsreduzierenden diätetischen Maßnahmen vs. keine gewichtsreduzierende diätetische 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 vs. 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 vs. 0% der Patienten in der Interventionsgruppe gewöhnliche Diät), Durchfall und allgemeinen nicht weiter spezifizierten abdominellen Beschwerden (jeweils 3% der Patienten in der Interventionsgruppe vorgefertigter Ernährungsplan vs. 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 1995 geeignet.

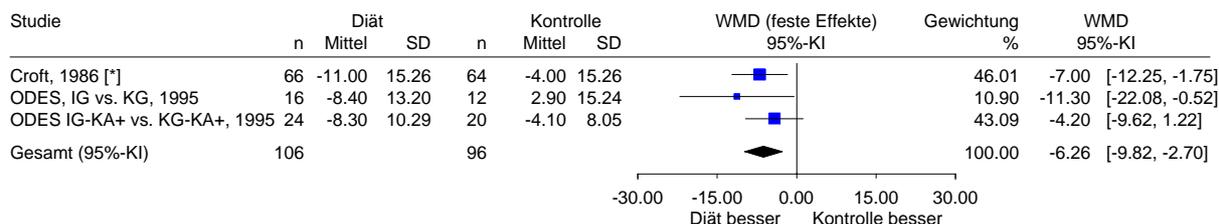
Das Design der Studien Croft 1986, ODES 1995 und TAIM und ihre Zielkriterien waren hinreichend vergleichbar, um eine Meta-Analyse der Daten zur Änderung des diastolischen Blutdrucks durchzuführen.

Die Studiendauer betrug bei Croft 1986 und TAIM sechs, bei ODES 1995 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 Monaten auftreten, ist eine gemeinsame Betrachtung der Studien möglich. Dennoch ist bei der Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analyse die unterschiedliche Studiendauer und die geringe biometrische Qualität der Studien Croft 1986 und ODES zu berücksichtigen.

Die Studie von Cohen berichtet nur die Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks. Studienziel von DISH 1985 und TONE war nicht die Änderung der Blutdruckwerte, sondern die Anzahl der Patienten, die nach dem erfolgreichen Absetzen einer antihypertensiven Medikation auch am Studienende keiner neuerlicher antihypertensiver Medikation bedurften. In der Studie von Jalkanen 1991 fehlen das Varianzmaß und der 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 12).

Vergleich Diät vs. keine Diät  
 Endpunkt: Änderung des systolischen Blutdrucks  
 [\*] SDs aus p-Wert=0.05 berechnet

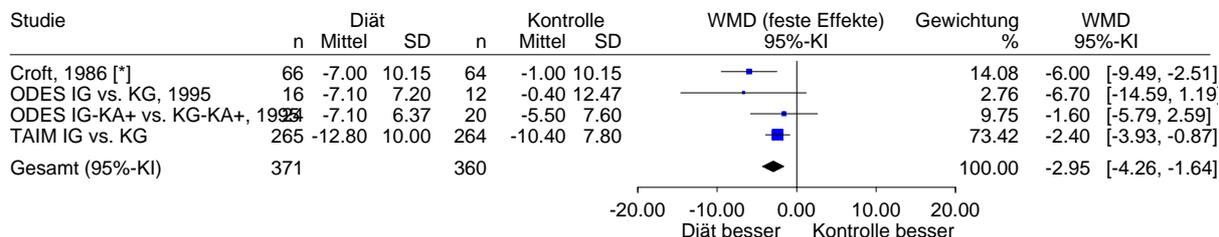


Heterogenität:  $Q=1.47$ ,  $df=2$  ( $p=0.479$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-3.45 ( $p=0.001$ )

Abbildung 12: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen, Veränderung des systolischen Blutdrucks; Modell mit festen Effekten  
 SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.  
 [IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-KA<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA<sup>+</sup>]: 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 13).

Vergleich Diät vs. keine Diät  
 Endpunkt: Änderung des diastolischen Blutdrucks  
 [\*] SDs aus p-Wert=0.001 berechnet

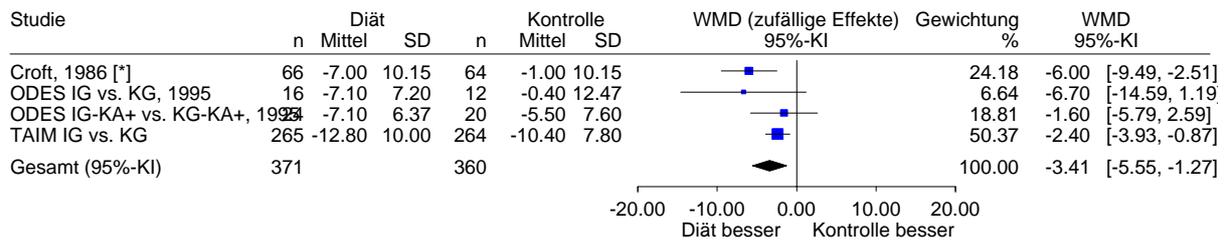


Heterogenität:  $Q=4.7$ ,  $df=3$  ( $p=0.195$ ),  $I^2=36.1\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-4.41 ( $p=0.000$ )

Abbildung 13: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen, Veränderung des diastolischen Blutdrucks; Modell mit festen Effekten  
 SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall.  
 [IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-KA<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA<sup>+</sup>]: 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 14). Die Ergebnisse zeigen ein ähnliches Ergebnis für den diastolischen Blutdruck.

Vergleich Diät vs. keine Diät  
 Endpunkt: Änderung des diastolischen Blutdrucks  
 [\*] SDs aus p-Wert=0.001 berechnet



Heterogenität:  $Q=4.7$ ,  $df=3$  ( $p=0.195$ ),  $I^2=36.1\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-3.12 ( $p=0.002$ ),  $\tau^2=1.759$

Abbildung 14: Meta-Analyse gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen versus keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen, Veränderung des diastolischen Blutdrucks; Modell mit zufälligen Effekten

SD: Standardabweichung. n: Zahl der Patienten. WMD: gewichtete mittlere Differenz. KI: Konfidenzintervall. [IG]: Interventionsgruppe. [KG]: Kontrollgruppe. [IG-KA<sup>+</sup>]: Interventionsgruppe mit vermehrter körperlicher Aktivität. [KG-KA<sup>+</sup>]: 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 vier Studien mit potenzieller Relevanz identifiziert. Zu den zehn relevanten Studien lagen 39 Publikationen vor. In sieben Studien (36 Publikationen) wurde eine gewichtsreduzierende Diät mit dem Fehlen einer solchen Diät (Cohen 1991, Croft 1986, Jalkanen 1991, DISH, ODES, TAIM, TONE) und in drei Studien (drei Publikationen) 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 vier Studien war der gefundene Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe auch statistisch signifikant. Lediglich bei Cohen 1991 erreichte die Differenz keine statistische Signifikanz. Aus den Publikationen zu ODES 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 Ernäh-

rungsplan - 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) war darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion vs. fehlender Gewichtsreduktion in Hinblick auf den gemeinsamen primären Endpunkt, dem Scheitern des Auslassversuchs, den Wiederbeginn der anti-hypertensiven Medikation aus anderen Gründen und schwere blutdruckbezogene kardiovaskuläre Komplikationen zu erfassen. Bezogen auf die Ergebnisse der TONE-Studie 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 vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahmen zeigten sich für den systolischen Blutdruck zwei zugunsten der Diätintervention signifikante Resultate (Croft 1996, ODES 1995) und in den Studien mit fehlender Angabe einer statistischen Signifikanz in vier Vergleichen (TAIM, ODES 1995) eine tendenziell deutlichere Reduktion des systolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe. Im Unterschied zu den vorherig 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) und in einer Vergleichsgruppe ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen eine tendenziell größere Reduktion des diastolischen Blutdrucks in der Interventionsgruppe (ODES 1995). In den zwei Studien ohne Angabe einer statistischen Signifikanz (ODES, Jalkanen 1991) wurde lediglich in der ODES Studie 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 vorliegende Untersuchung von Cohen 1991 berichtete lediglich den mittleren arteriellen Blutdruck mit einem Anstieg in der Interventionsgruppe. Von jenen beiden Studien (DISH 1985, TONE 1995, 1998), die den Auslassversuch als relevanten Endpunkt gewählt hatten, konnte nur eine Studie (DISH 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 zeigte sich zwischen den drei Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied in der erreichten Blutdrucksenkung, allerdings wurde in der Interventionsgruppe-Arzttempfehlung 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 auf 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 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 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.

## **6 ZUSAMMENFASSUNG**

Die Zusammenfassung 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.

## **7 FAZIT**

Eine nichtmedikamentöse bzw. medikamentöse Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck ist bezüglich ihres Nutzens auf patientenrelevante Endpunkte nicht belegt. Diäten mit der Intention einer Gewichtsreduktion reduzieren das Gewicht und den Blutdruck über eine Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr. Orlistat reduziert bei Patienten mit Hypertonie das Körpergewicht und den Blutdruck bei einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr. Sowohl bei Diäten als auch bei Orlistat sind die gefundenen Effekte relativ gering und der langfristige Einfluss auf die Blutdruckreduktion unklar. Sibutramin senkt trotz Gewichtsreduktion den Blutdruck nicht und kann ihn sogar erhöhen.

## **8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN**

### **8.1 Studien zu medikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion**

#### **Orlistat vs. 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. *Journal of Hypertension* 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, Obesity & Metabolism* 2004; 6(5): 375-383.

#### **Sibutramin vs. 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. *Advances in Therapy* 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. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2002; 78(2): 176-180.

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

McMahon, 2000

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.

Mc, Mahon, 2002

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.

**Orlistat vs. 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, Obesity & Metabolism* 2005; 7(1): 47-55.

**8.2 Studien zu nichtmedikamentösen Maßnahmen der Gewichtsreduktion**

**Gewichtsreduzierende diätetische Maßnahme vs. keine gewichtsreduzierende diätetische Maßnahme**

Cohen, 1991

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

Croft, 1986

Croft PR, Brigg D, Smith S, Harrison CB, Branthwaite A, Collins MF. How useful is weight reduction in the management of hypertension? *Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1986; 36(291): 445-448.

DISH

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 anti-hypertensive therapy (DISH). *Dietary Intervention Study of Hypertension*. *Journal of Hypertension*. 1984; 2(Suppl 3): S179-S181.

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.

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.

#### Jalkanen, 1991

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

#### ODES

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 'atherothrombotic syndrome'. Oslo Diet and Exercise Study (ODES). A randomized trial. *Journal of Internal Medicine* 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. *Controlled clinical 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. *American Journal of Clinical Nutrition* 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.

## TAIM

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. *Controlled Clinical 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. *Archives of Internal Medicine* 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. *American Journal of Hypertension* 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. *Annals of Internal Medicine* 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. *Annals of Internal Medicine* 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. *American Journal of Hypertension* 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. *Archives of Internal Medicine* 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. *Journal of the American Dietetic Association* 1993; 93(4): 408-415.

### TONE

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. *Annals of Epidemiology* 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). *Archives of Internal Medicine* 2001; 161(5): 685-693.

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). *Disease Management & Clinical 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. *Journal of the American Geriatrics Society* 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. *Deutsche Apotheker Zeitung* 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? *American Journal of Cardiology* 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*. *American Journal of Hypertension* 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. *Obesity Research* 2002; 10(2): 96-106.

Whelton PK, Babnson J, Appel LJ, Charleston J, Cosgrove N, Espeland MA, Folmar S et al. Recruitment in the Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE). Journal of the American Geriatrics Society 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). Journal of the American Medical Association 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. American Journal of Hypertension 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. Archives of Internal Medicine 2000; 160(14): 2150-2158.

#### Ramsay, 1978

Ramsay LE, Ramsay MH, Hettiarachchi J, Davies DL, Winchester J. Weight reduction in a blood pressure clinic. British Medical Journal 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. 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](http://www.akdae.de/35/74_Hypertonie_2004_2Auflage.pdf).
9. 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>.
10. 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>.

11. Altmann DG, Schulz KF, Moher D. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134(8): 663-694.
12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
13. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Medizinische Klinik* 2000; 95(2): 109-116.
14. 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.
15. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom 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.
16. Croft PR, Brigg D, Smith S, Harrison CB, Branthwaite A, Collins MF. How useful is weight reduction in the management of hypertension? *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1986; 36(291): 445-448.
17. 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.
18. 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. *Journal of Hypertension* 2002; 20(11): 2257-2267.
19. 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, Obesity & Metabolism* 2004; 6(5): 375-383.
20. 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. *Advances in Therapy* 2003; 20(2): 101-113.
21. 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. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2002; 78(2): 176-180.
22. Faria AN, Ribeiro Filho FF, Kohlmann NE, Gouvea F, Sr., Zanella MT. Effects of sibutramine on abdominal fat mass, insulin resistance and blood pressure in obese hypertensive patients. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2005; 7(3): 246-253.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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, Obesity & Metabolism* 2005; 7(1): 47-55.
27. Cohen MD, D'Amico FJ, Merenstein JH. Weight reduction in obese hypertensive patients. *Family Medicine* 1991; 23(1): 25-28.
28. 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. *Journal of Hypertension* 1989; 7(Suppl 6): S254-S255.
29. 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). *Journal of Hypertension* 1984; 2(Suppl 3): S179-S181.
30. 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. *Transactions of the Association of American Physicians* 1984; 97: 190-196.
31. 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.
32. 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. *Journal of Hypertension* 1984; 2(5): 535-539.
33. 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.

34. 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.
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. *Journal of Internal Medicine* 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. The Oslo Diet and Exercise Study (ODES): design and objectives. *Controlled clinical trials* 1993; 14(3): 229-243.
40. 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.
41. 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.
42. Ruvolo G, Greco E, Speziale G, Di NM, Marino B. Effetti sulla massa ventricolare sinistra del trattamento con amplodipina e dietoterapia in pazienti obesi affetti da ipertensione arteriosa. *Minerva Cardioangiologica* 1994; 42(6): 289-292.
43. 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.
44. 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. *Controlled clinical trials* 1989; 10(1): 11-30.
45. 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.

46. 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.
47. 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. *American Journal of Hypertension* 1994; 7(10 Part 1): 926-932.
48. Langford HG, Davis BR, Blafox 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.
49. Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford HG, Blafox MD, Davis BR, Blaszkowski T, Zimbaldi N et al. Pharmacologic and nutritional treatment of mild hypertension: changes in cardiovascular risk status. *Annals of Internal Medicine* 1990; 112(2): 89-95.
50. Wassertheil-Smoller S, Blafox 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. *Annals of Internal Medicine* 1991; 114(8): 613-620.
51. 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.
52. Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blafox 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. *American Journal of Hypertension* 1992; 5(1): 37-44.
53. Wassertheil-Smoller S, Blafox 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.
54. Wylie-Rosett J, Wassertheil-Smoller S, Blafox 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. *Journal of the American Dietetic Association* 1993; 93(4): 408-415.
55. 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. *Annals of Epidemiology* 1995; 5(2): 119-129.

56. 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.
57. 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). *Disease Management & Clinical Outcomes* 1997; 1(2): 61-68.
58. 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.
59. 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.
60. Fessler B. Reduktion von Natrium und Gewicht statt Antihypertensivum. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1998; 138(26): 36-39.
61. Kostis JB, Espeland MA, Appel L, Johnson KC, Pierce J, Wofford JL. Does withdrawal of antihypertensive medication increase the risk of cardiovascular events? *American Journal of Cardiology* 1998; 82(12): 1501-1508.
62. 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. American Journal of Hypertension* 2002; 15(8): 732-734.
63. 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. *Obesity Research* 2002; 10(2): 96-106.
64. 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.
65. 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.
66. 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. *American Journal of Hypertension* 1999; 12(12 Pt 1): 1175-1180.

67. 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.
68. Ramsay LE, Ramsay MH, Hettiarachchi J, Davies DL, Winchester J. Weight reduction in a blood pressure clinic. *British Medical Journal* 1978; 2: 244-245.
69. 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.

## Anhang A: Suchstrategien

### Suchstrategie CENTRAL, EMBASE und MEDLINE

Suchdatum: 22. August 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 fenylflu- ramine or isomeride or minifage or moderex or pesos or phenfluoramine or pon- der## 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 lejguar or prefil or slocose or super-col).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 Cellulfresh 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 noralgine 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. September 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:

**Block1:** 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

**Block2:** 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

**Block3:** 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
29	from 28 keep 1-10	10

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

**Block4:** 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 lejuar or prefil or slocose or super-col).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 vall177).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. November 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	7820

	GLUCOMANNA? OR MANNA?)	
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 REGUCCELLULOSE 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 fenyfluramine 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 body-weight 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	18830

	select BA90	
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	ANTIOBESITY 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 CROSCARMELLOSE OR ESKALOSE OR GELAXIN OR	119

	GLYCOCELLON OR GLYKOCELLON OR MOVENTON OR NATULOSE OR NYMCEL OR POLYCEL OR POLYCELL OR REGUCCELLULOSE OR RUSPOL OR THYLOSE OR TYLOSE OR XYLO MUCINE OR XYLOMUCIN	
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 body-weight 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. Oktober 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\$1.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\$1.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 prefamone or regenon or regibon or tenuate or tepanil or tylinal).ti,ab,ot,tn.	176
44	or/41-43	828
45	fenfluramin\$1.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\$1.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 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).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 Gellaxin or Glyocellon 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(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <October 12, 2005> (7) Ovid MEDLINE(R) <1966 to October Week 1 2005> (132)	479

## Suchstrategie Sekundärliteratur

Cochrane Reviews, DARE, HTA

Suchdatum: 19. Oktober 2005

Datenbanken: Cochrane Reviews, 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 reduc-	121

	til 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 noralgine OR norgine OR polymannuron* OR protanal OR psathanol 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 noralgine OR norgine OR polymannuron* OR protanal OR psathanol 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 noralgine OR norgine OR polymannuron* OR protanal OR psathanol 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 deacetyl-	58

	chitin 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

## **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. *American Journal of Hypertension* 1996; 9(8): 50s-54s.
3. Lindgarde F. Orlistat with diet was effective and safe for weight loss and coronary risk reduction in obesity. *Evidence Based Medicine* 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 P-F, Safar M, Péquignot G, Guillauneuf M-T, Sutemple 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. Wilcox RG. Serum lipid concentrations and blood pressure in obese women. *British Medical Journal* 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. *Archives of Internal Medicine* 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. *Obesity Research* 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. *Journal of the American Dietetic Association* 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. *Journal of Behavioral Medicine* 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. *Archives of Internal Medicine* 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 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. *International Journal of Obesity* 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. *International Journal of Clinical Practice* 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. *Journal of Clinical Epidemiology* 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). *Journal of Applied Research* 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. *Preventive medicine* 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 Reports* 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, Heimbürger 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. *Current Medical Research & Opinion* 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. *American heart journal* 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: Clinical & Experimental* 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. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004; 57(6): 610-619.
22. Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB, Seger-Shippe LG, Feldman HA, Ludwig DS. Effects of an ad libitum low-glycemic load diet on cardiovascular disease risk factors in obese young adults. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 81(5): 976-982.
23. Erdmann J, Lippl F, Klose G, Schusdziarra V. Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment - Efficacy and limitations. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 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. *International Journal of Obesity* 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. *International Journal of Obesity* 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. *International Journal of Obesity* 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. *Archives of Internal Medicine* 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. *Nutrition Journal* 2003; 2(14) (2003 Nov 18).
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. *New England Journal of Medicine* 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, Obesity & Metabolism* 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, Obesity & Metabolism* 2002; 4(1): 49-55.
38. Gentile S, Guarino G, Padovano B, Buonocunto F, Gruppo Campano Obesita. Efficacia e sicurezza di impiego di un trattamento a breve termine con orlistat in soggetti obesi. *Annali Italiani di Medicina Interna* 2005; 20(2): 90-96.
39. Agurs-Collins TD, Kumanyika SK, Ten Have TR, ms-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, Karvetti RL. Weight reduction on lactovegetarian and mixed diets. Changes in weight, nutrient intake, skinfold thicknesses and blood pressure. *European Journal of Clinical Nutrition* 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. *Ethnicity & Disease* 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. *Revista do Hospital das Clinicas; Faculdade de Medicina Da Universidade de 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, Obesity & Metabolism* 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. *Archives of Family Medicine* 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. *Diabetic Medicine* 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. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 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. *Journal of Epidemiology & 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. *European Journal of Clinical Nutrition* 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. *International Journal of Obesity* 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. *Biological Trace Element Research* 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. *International Journal of Obesity* 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. *European Journal of Clinical Nutrition* 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. *Annals of Surgery* 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 Research & Clinical Practice* 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. *Journal of Internal Medicine* 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. *International Journal of Obesity* 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. *International Journal of Obesity* 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. *International Journal of Obesity* 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. *Diabetic Medicine* 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. *Practical Diabetes International* 1995; 12(6): 263-267.
69. Pasman 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. *International Journal of Obesity* 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 Medical Research Council Bulletin* 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. *American Journal of Clinical Nutrition* 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. *Obesity Research* 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. *American Journal of Clinical Nutrition* 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. *American Journal of Managed 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. *International Journal of Obesity* 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. *International Journal of Obesity* 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. *American Journal of Cardiology* 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 und 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. *International Journal of Obesity* 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. *Obesity Research* 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. *International Journal of Obesity* 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. *Journal of Internal Medicine* 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. *New England Journal of Medicine* 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. *American Journal of Medicine* 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. *Annals of Behavioral Medicine* 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. Xendos (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects): A landmark study. *International Journal of Obesity* 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. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 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. *International Journal of Obesity* 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, Obesity & Metabolism* 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, Obesity & Metabolism* 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. *American Journal of Clinical Nutrition* 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. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 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 Nutrition* 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 Research & Clinical Practice* 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. *British Journal of Nutrition* 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. *Archives of Internal Medicine* 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. *Archives of Internal Medicine* 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. *International Journal of Obesity* 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. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 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? *American Journal of Medicine* 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. *Obesity Research* 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. *Journal of the American Dietetic Association* 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. *American heart journal* 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. *Obesity Research* 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 8: Kombinationsbehandlung verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen zur Blutdruckbehandlung ohne Möglichkeit zur isolierten Bestimmung der Effekte der jeweiligen Einzelmaßnahme.**

1. 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. Preventive medicine 1986; 15(2): 176-191.
2. 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. Journal of Internal Medicine 2001; 249(4): 305-314.
3. Calfas KJ, Criqui MH, Sallis JF, Langer RD, Rupp JW, Kashani IA, McCann TJ. Six-month patient outcomes in a preventive cardiology center. Preventive Cardiology 2001; 4(1): 16-22+27.
4. Connett JE, Stamler J. Responses of black and white males to the special intervention program of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. American Heart Journal 1984; 108(3 Pt 2): 839-848.
5. 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. Preventive medicine 1985; 14(3): 293-311.
6. Cutler JA, Stamler J. Chapter 1. Introduction and summary of the dietary and nutritional methods and findings in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. American Journal of Clinical Nutrition 1997; 65(1 Suppl): 184S-190S.
7. 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. American Journal of Clinical Nutrition 1997; 65(1 Suppl): 196S-210S.
8. 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. Journal of Hypertension 1991; 9(5): 431-439.
9. Grandits GA, Bartsch GE, Stamler J. Method issues in dietary data analyses in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. American Journal of Clinical Nutrition 1997; 65(1 Suppl): 211S-227S.
10. Heyden S, Hames CG. Diätbehandlung erhöhter Blutdruckwerte bei übergewichtigen Personen: Hypertonie-Interventionsstudie: 1-Jahres-Bericht aus der Evans-County (Ga.)-Studie. Medizinische Welt 1974; 25(49): 2041-2043.

11. Hyden S, Tyroler HA, Hames CG, Bartel A, Thompson JW, Krishan I, Rosenthal T. Diet treatment of obese hypertensives. *Clinical Science & Molecular Medicine - Supplement* 1973; 45 (Suppl 1): 209S-212S.
12. 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. *Croatian Medical Journal* 2004; 45(4): 477-482.
13. Kjelsberg MO, Cutler JA, Dolecek TA. Brief description of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 65(1 Suppl): 191S-195S.
14. 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. *American Journal of Medicine* 1984; 76(2A): 52-66.
15. Leserman J, Stuart EM, Mamish ME, Deckro JP, Beckman RJ, Friedman R, Benson H. Nonpharmacologic intervention for hypertension: Long-term follow-up. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 1989; 9(8): 316-324.
16. 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
17. 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. *American Journal of Medicine* 1987; 83(3A): 3-9.
18. Menotti A. The european multifactorial preventive trial of coronary heart disease: four-year experience. *Preventive medicine* 1983; 12(1): 175-180.
19. 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.
20. Page RC, Harnden KE, Cook JT, Turner RC. Can life-styles of subjects with impaired glucose tolerance be changed? A feasibility study. *Diabetic Medicine* 1992; 9(6): 562-566.
21. Reid CM, Maher T, Jennings GL, Heart Project Steering Committee. Substituting life-style management for pharmacological control of blood pressure: a pilot study in Australian general practice. *Blood Pressure* 2000; 9(5): 267-274.
22. 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.

23. 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. *Postgraduate Medical Journal* 1994; 70(830): 895-900.
24. 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. *Journal of the American College of Nutrition* 1996; 15(6): 592-601.
25. 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.
26. 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. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 65(1 Suppl): 272S-288S.
27. 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. *Journal of Human Hypertension* 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. *Archives of Internal Medicine* 1990; 150(1): 153-162.
2. 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. *International Journal of Obesity* 2002; 26(5): 593-604.
3. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obesity Research* 1999; 7(2): 189-198.
4. Brown KM, Oberman A, Van Natta ML, Forster JL. Baseline characteristics in the Hypertension Prevention Trial. Hypertension Prevention Trial Research Group. *Controlled clinical trials* 1989; 10(3 Suppl): 40S-64S.
5. 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.

6. 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. *Clinical Therapeutics* 2003; 25(4): 1107-1122.
7. 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, Nutrition & Metabolism - Clinical & Experimental* 2004; 17(4): 222-229.
8. 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. *Obesity Research* 2004; 12(7): 1152-1157.
9. 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.
10. 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. Annals of Epidemiology* 1995; 5(2): 130-139.
11. 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. Annals of Epidemiology* 1995; 5(2): 140-148.
12. Jeffery RW, French SA, Schmid TL. Attributions for dietary failures: problems reported by participants in the Hypertension Prevention Trial. *Health Psychology* 1990; 9(3): 315-329.
13. Katznel 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.
14. Katznel 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: Clinical & Experimental* 1997; 46(12): 1441-1447.
15. 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. Annals of Epidemiology* 1995; 5(2): 156-164.

16. Makkonen M, Simpanen AL, Saarikoski S, Uusitupa M, Penttila I, Silvasti M, Korhonen P. Endocrine and metabolic effects of guar gum in menopausal women. *Gynecological Endocrinology* 1993; 7(2): 135-141.
17. Meinert CL, Borhani NO, Langford HG. Design, methods, and rationale in the Hypertension Prevention Trial. Hypertension Prevention Trial Research Group. *Controlled clinical trials* 1989; 10(3 Suppl): 1S-29S.
18. Pickering TG. Lessons from the Trials of Hypertension Prevention, phase II. Energy intake is more important than dietary sodium in the prevention of hypertension. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157(6): 596-597.
19. 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
20. 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. *Archives of Internal Medicine* 1993; 153(7): 849-858.
21. 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. *Annals of Internal Medicine* 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 & Public Health* 2004; 8(6): 348-349.
2. RIO-EUROPE: Rimonabant continues to impress in obesity. *British Journal of Cardiology* 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. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation Supplement* 1985; 176: 7-14.
5. 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 Pressure* 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. *Archives of Gerontology & Geriatrics* 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. *Journal of Hypertension* 1991; 9(6 Suppl): S440-S441.
5. Fagerberg B, Berglund A, Andersson OK, Berglund G. Weight reduction versus anti-hypertensive drug therapy in obese men with high blood pressure: effects upon plasma insulin levels and association with changes in blood pressure and serum lipids. *Journal of Hypertension* 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. *Archives of Internal Medicine* 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). *American Journal of Cardiology* 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). *American Journal of Cardiology* 1987; 59(14): 51G-60G.

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

1. Heinberg LJ, Haythornthwaite JA, Rosofsky W, McCarron P, Clarke A. Body image and weight loss maintenance in elderly African American hypertensives. *American Journal of Health Behavior* 2000;(3): 163-173.
2. 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. *Journal of Nutrition* 2004; 134(8): 1894-1899.

**E 5: Keine randomisierte kontrollierte Studie**

1. An international controlled trial in the multifactorial prevention of coronary heart disease. *International journal of epidemiology* 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? *Medicine Today* 2005; 6(2): 13
7. Popular diets equally effective for losing weight. *Journal of Family Practice* 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. *British Medical Journal 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. *Evidence Based Medicine* 2003; 8(6): 174
11. Arterburn D. Obesity. *American Family Physician* 2002; 66(7): 1279-1280.
12. August P. Initial treatment of hypertension. *New England Journal of Medicine* 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 ( $\geq 70$  years). *Blood Pressure* 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. *British Journal of Cardiology* 2001; 8(2): 101-105.
16. Bartels CL, Miller SJ. Dietary Supplements Marketed for Weight Loss. *Nutrition in Clinical Practice* 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. *Journal of Human Hypertension* 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. *Annals of Surgery* 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. *International Journal of Obesity* 2002; 26(8): 1138-1143.
23. Dharmarajan TS. Psyllium versus Guar Gum: Facts and Comparisons. *Practical Gastroenterology* 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. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2002; 3(11): 1624-1628.
26. Freis ED. Improving treatment effectiveness in hypertension. *Archives of Internal Medicine* 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. *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2002; 8(6): 696-697.
28. Haynes WG, Mark AL. Pharmacotherapy of obesity: Lessons from clinical trials in hypertension. *Journal of Hypertension* 2002; 20(9): 1731-1735.
29. Hoff PS, Lowenstein AJ. Professional support: an essential component in a cardiovascular risk reduction program. *Journal of Gerontological Nursing* 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. *Evidence-Based Nursing* 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. *International Journal of Obesity* 2004; 28(Suppl 1): S138
33. Lai CS. Obesity and overweight: Assessment and weight-reduction interventions based on level of risk. *Canadian Pharmaceutical Journal* 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. *European Heart Journal Supplements* 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). *Journal of the American Medical Association* 2003; 290(7): 885-888.
37. Misener RM. Commentary: Lifestyle recommendations reduced blood pressure in patients with above optimal blood pressure. *Evidence-Based Nursing* 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. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 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. *International Journal of Obesity* 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. *American Journal of Clinical Nutrition* 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 Medica Scandinavica* 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. Slawson D. Can weight loss and sodium restriction really lower blood pressure in the elderly? *Evidence-Based Practice* 1998; (6): 9
46. Stiefelhagen P. Neue Studienergebnisse aus der Kardiologie. *Internist* 2005; 46(1): 86-91.
47. 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. *Controlled clinical trials* 2001; 22(5): 515-525.
48. 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. *Annals of Surgery* 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. *Fortschritte der Medizin* 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. *Journal of Human Nutrition & Dietetics* 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 Medica Scandinavica. Supplementum* 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. *Medizinische 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. *Journal of Hypertension* 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. *American Journal of Clinical Nutrition* 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. *Obesity Research* 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. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 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. *British Medical Journal* 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. *Obesity Research* 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. *Journal of Clinical Pharmacology & the Journal of 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. *American heart journal* 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. *Klinische Wochenschrift* 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. *Journal of Hypertension* 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. *American Journal of Clinical Nutrition* 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. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology* 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. *American Journal of Hypertension* 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. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 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. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000; 89(5): 454-463.
24. Noble RE. A controlled study of a weight reduction regimen. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 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. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 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. *New England Journal of Medicine* 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. *Annals of Clinical Research* 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. *Clinical Pediatrics* 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. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2004; 17(3): 307-319.

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

1. Paragh G, Seres I, Harangi M, Audikovszky M, Pados G. The effect of orlistat on serum lipids and paraoxonase activity in obese subjects. *International Journal of Obesity* 2002; 26(Suppl 1): S155.
2. Rössner S. Sibutramin - antidepressivt läkemedel prövat mot fetma. *Lakartidningen* 2001; 98(15): 1802-1803.
3. 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.
4. Wang Y, Liu C, Liu Y. Orlistat for adjunct treatment of fatty type 2 diabetes mellitus in 32 patients. *Chinese Journal of New Drugs* 2003; 22(11): 651-653.
5. 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. *Journal of Hypertension* 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. *Experimental & Clinical Endocrinology & 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. *Journal of Hypertension* 1984; 2(5): 535-539.
4. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *American Journal of Hypertension* 2001; 14(6 Part I): 530-538.
5. Ruvolo G, Greco E, Speziale G, Di NM, Marino B. Effetti sulla massa ventricolare sinistra del trattamento con amlodipina e dietoterapia in pazienti obesi affetti da ipertensione arteriosa. *Minerva Cardioangiologica* 1994; 42(6): 289-292.

## **Anhang C: Liste der gescreeenten Sekundärliteratur**

1. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *Journal of the American College of Nutrition* 2003; 22(5): 331-339.
2. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Archives of Internal Medicine* 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. *Journal of Human Nutrition & Dietetics* 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 Technology Assessment* 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, Fahrenbach 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. *Annals of Pharmacotherapy* 1998; 32(1): 88-102.
11. Colquitt J, Clegg A, Loveman E, Royle P, Sidhu MK. Surgery for morbid obesity. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 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. *International Journal of Obesity* 2005; 29(10): 1153-1167.
14. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *Journal of Public Health Medicine* 1998; 20(4): 441-448.
15. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (3, ID: CD005182).
16. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Current Medical Research & Opinion* 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. *International Journal of Obesity* 1997; 21(9): 715-737.
18. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 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. *Obesity Research* 2003; 11(9): 1116-1123.
21. Leung WY, Neil TG, Chan JC, Tomlinson B. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistat and sibutramine. *Clinical Therapeutics* 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. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142(7): 532-546.
23. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Annals of Pharmacotherapy* 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. *Annals of Internal Medicine* 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. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 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); 2001.
27. Ni MC, Dunshea-Mooij CAE, Bennett D, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. The Cochrane Database of Systematic Reviews; (3 ID: CD003892).
28. Nicolson DJ, Dickinson HO, Campbell F, Mason JM. Lifestyle interventions or drugs for patients with essential hypertension: A systematic review. *Journal of Hypertension* 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. *American Journal of Preventive Medicine* 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. The Cochrane Database of Systematic Reviews 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. The Cochrane Database of Systematic Reviews 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 Technology Assessment* 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 Technology Assessment* 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. *Journal of the American Board of Family Practice* 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. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 2003; 27(12): 1437-1446.
37. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3 ID:CD004094).
38. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Advice on low-fat diets for obesity. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(3 ID:CD003640).

39. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: Systematic review. *Obesity Reviews* 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. *Journal of Hypertension* 2002; 20(9): 1873-1878.
41. Shekelle PG, Morton SC, Maglione MA, Suttrop 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: Musterextraktionsbogen

<b>IQWiG-Auftrags-Nr.</b>	
Bewerter(in)	
Studienbezeichnung	
Quelle	
Zeitraum der Studien- durchführung	
Indikation	
Fragestellung / Zielset- zung	
Setting	
relevante Ein- und Aus- schlusskriterien	
Anzahl Gruppen	
Behandlung Verum	
Behandlung Kontrolle	
evtl. weitere Behand- lungsgruppen	
Design	
Zahl der Zentren	
Details, falls >1	
Randomisierung	
Concealment	

Verblindung	
Beobachtungsdauer	
Run-in-Phase	
primäre Zielkriterien	
sekundäre Zielkriterien	
Subgruppenanalysen	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	
Statistische Methodik	
Anzahl gescreenter Patienten	
Anzahl randomisierter Patienten	
Anzahl ausgewerteter Patienten	
Lost to follow up Patienten	
Patientenfluss	
Vergleichbarkeit der Gruppen	
Ergebnisse (Endpunktbezogen)	
Ergebnisdarstellung	

Bemerkungen	
Bewertung	

**Kriterien zur Beurteilung der biometrischen Qualität der Studie:**

1. **Randomisierte Gruppenzuteilung**  
 ja                       nein                       unklar
2. **Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**  
 ja                       nein                       unklar
3. **Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn bezüglich prognostisch relevanter Faktoren**  
 ja                       nein                       unklar
4. **Verblindete Erhebung der Zielkriterien?**  
 ja                       nein                       unklar
5. **Verblindung des Behandlers / studienpersonals?**  
 ja                       nein                       unklar
6. **Verblindung der Patienten?**  
 ja                       nein                       unklar
7. **Angabe von Punktschätzern und Variabilitätsmaße / Konfidenzintervalle für Zielkriterien?**  
 ja                       nein                       unklar
8. **Wesentliche Verletzung des Intention-To-Treat-Prinzips?**  
 ja                       nein                       unklar
9. **Vollständige Beschreibung der Drop-Outs?**  
 ja                       nein                       unklar
10. **Adäquate Beschreibung der Fallzahlberechnung?**  
 ja                       nein                       unklar
11. **Statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung**  
 ja                       nein                       unklar

**Abschließende Bewertung der biometrischen Qualität der Studie**

Biometrische Qualität	keine erkennbaren Mängel	leichte Mängel	grobe Mängel	unklar

## Zielkriterien

### Für quantitative (stetige) Zielkriterien

Genau Definition des Zielkriteriums: \_\_\_\_

Auswertungsart und –kollektiv: \_\_\_\_

		Verum		Kontrolle		
	Art	N	Wert	N	Wert	Quelle
<b>Lokationsmaß</b>						
<b>Variabilitätsmaß pro Gruppe</b>						
<b>Variabilitätsmaß gesamt</b>						

Maß für Gruppenunterschied: \_\_\_\_

	Schätzer	Variabilitätsmaß (inkl. Art)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Wert</b>				
Quelle				

Bemerkungen:

**Für binäre (dichotome) Zielkriterien**

Genauere Definition des Zielkriteriums: \_\_\_\_

Auswertungsart und –kollektiv: \_\_\_\_

Verum		Kontrolle		
Anzahl aller Patienten	Anzahl oder Anteil (mit % kennzeichnen) der Patienten mit Ereignis	Anzahl aller Patienten	Anzahl oder Anteil (mit % kennzeichnen) der Patienten mit Ereignis	Quelle

Maß für Gruppenunterschied: \_\_\_\_

	Schätzer	Variabilitätsmaß (inkl. Art)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Wert				
Quelle				

Bemerkungen:

**Für zensierte Daten (Überlebenszeiten - ÜZ)**

Genauere Definition des Zielkriteriums: \_\_\_\_

Auswertungsart und -kollektiv: \_\_\_\_

Maß für Gruppenunterschied: \_\_\_\_

	Schätzer	Variabilitätsmaß (inkl. Art)	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Wert</b>				
Quelle				

Ereignisraten aus der Kaplan-Meier-Analyse

	Verum		Kontrolle		
<b>Zeitpunkt</b>	Anzahl Patienten unter Risiko	Rate	Anzahl Patien- ten unter Risiko	Rate	Quelle

Mediane Überlebenszeit aus der Kaplan-Meier-Analyse

	Schätzer	Variabilitätsmaß (inkl. Art)	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Verum</b>				
<b>Kontrolle</b>				
Quelle				

Ereignisraten aus der Patientenzeitanalyse. Zeiteinheit: \_\_\_\_\_

Verum		Kontrolle		Quelle
Gesamtanzahl der Patientenzeit unter Risiko	Rate pro Zeiteinheit bzw. Anzahl der Ereignisse	Gesamtanzahl der Patientenzeit unter Risiko	Rate pro Zeiteinheit bzw. Anzahl der Ereignisse	

Maß für Follow-Up-Zeiten: \_\_\_\_\_

Verum	Kontrolle	Gesamt	Quelle

Bemerkungen:

**Für ordinale / nominale Zielkriterien (mehr als zwei Kategorien)**

Genaue Definition des Zielkriteriums: \_\_\_\_\_

Auswertungsart und –kollektiv: \_\_\_\_\_

Häufigkeiten pro Kategorie. Angaben: absolut  oder in Prozenten

Kategorie	Verum	Kontrolle

Maß für Gruppenunterschied: \_\_\_\_\_

	Schätzer	Variabilitätsmaß (inkl. Art)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Wert				
Quelle				

### **Anhang E: Weiterer Zeitplan**

<b>Arbeitsschritt</b>	<b>Termin (geplant)</b>
Einholung von Stellungnahmen	Bis drei Wochen nach Veröffentlichung
Diskussion der Stellungnahmen	Juni 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	August 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA