

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 54

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

Rapid Report

Auftrag A05-21B
Version 1.0
Stand: 18.06.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Kochsalzreduktion

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-21B

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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

Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Dr. Thomas Gratzler, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Dr. Karl Horvath, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Dr. Klaus Jeitler, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich
- Universitätsdozentin Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Österreich

Externer Reviewer des Rapid Reports:

- Prof. Dr. Edzard Ernst, MD, PhD, FRCP, FRCPEd, Peninsula Medical School, Universities of Exeter and Plymouth, Exeter, United Kingdom

Kurzfassung

Hintergrund

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

Im vorliegenden Rapid Report (A05-21B) wird der Nutzen einer reduzierten Kochsalzaufnahme als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie bei Patienten mit essenzieller Hypertonie bewertet.

Ziel der Untersuchung

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

Methoden

Die Fragestellung wurde auf Grundlage von Sekundärliteratur, d. h. systematischen Übersichten, bearbeitet. Es wurden aktuelle Arbeiten herangezogen, die auf systematische, transparente und reproduzierbare Weise die Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben.

Diese Übersichten wurden durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert: Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie die Cochrane-Datenbanken wurden zuletzt im Dezember 2008 durchsucht. Berücksichtigt wurden Arbeiten, die seit 1997 publiziert wurden.

Eingeschlossen wurden systematische Übersichten von randomisierten kontrollierten Studien mit erwachsenen Patienten mit essenzieller Hypertonie mit einer Mindestdauer von 4 Wochen. Die zu prüfende Intervention in diesen Studien war eine Maßnahme zur Reduktion der Kochsalzaufnahme und die intendierte Kochsalzaufnahme in der Interventionsgruppe war niedriger als in der Kontrollgruppe. Nicht berücksichtigt wurden systematische Übersichten und HTA-Berichte, in denen die Reduktion der Kochsalzaufnahme als primäre Intervention mit einer anderen antihypertensiven Behandlung als primäre Intervention verglichen wurde (z. B. reduzierte Kochsalzzufuhr versus Diät oder versus medikamentöse Blutdrucksenkung).

Für die Untersuchung wurden prädefinierte Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen: Gesamt mortalität, kardiovaskuläre Morbidität

und Mortalität, Krankenhausaufenthalte, terminale Niereninsuffizienz, Berufs(un)fähigkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Therapiezufriedenheit und unerwünschte Ereignisse. Neben den patientenrelevanten Endpunkten wurden auch Surrogate erfasst, hier insbesondere die Dauer und das Ausmaß einer Blutdruckänderung sowie das Absetzen bzw. die Reduktion einer antihypertensiven Medikation.

Die methodische Qualität der systematischen Übersichten wurde anhand des Qualitätsindex von Oxman und Guyatt bewertet. Von 2 unabhängigen Gutachtern mit mindestens 5 von 7 möglichen Punkten bewertete Arbeiten wurden eingeschlossen.

Durch stichprobenartige Analyse der in den Übersichten inkludierten Primärstudien und eine gezielte Ergänzungsrecherche für den Zeitraum nach der letzten Suche der systematischen Übersichten wurde die Robustheit der Ergebnisse des Berichtes auf Basis von Sekundärliteratur geprüft und es kann von einer hinreichenden Robustheit im Rahmen dieser Methodik ausgegangen werden.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1491 potenziell relevante und seit 1997 publizierte Übersichten durch die Datenbankrecherche identifiziert. Nach Sichtung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Gutachter verblieben 46 potenziell relevante Sekundärpublikationen – darunter 1 Duplikat. Die weitere Entscheidung über einen Einschluss erfolgte auf Volltextebene. 12 Referenzen wurden nach Sichtung und Bewertung im Volltext als relevant beurteilt, 7 davon wurden auch als methodisch hochwertig nach Oxman und Guyatt bewertet. Diese Publikationen wurden 4 Autorengruppen mit jeweils 1 Hauptpublikation zugeordnet.

Die Ergebnisse basieren auf Auswertungen von insgesamt 62 randomisierten kontrollierten Studien.

Insgesamt konnte nicht von einer uneingeschränkt hinreichenden methodischen Qualität sämtlicher Primärstudien ausgegangen werden.

Es wurde keine Primärstudie identifiziert, deren primäre Zielsetzung die Untersuchung einer kochsalzreduzierenden Intervention hinsichtlich der Verhinderung von Folgekomplikationen wie Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität oder Morbidität war. Daher ist aufgrund einer unzureichenden Datenlage eine Beurteilung des potenziellen Nutzens einer Kochsalzrestriktion als antihypertensive Therapie bei Patienten mit essenzieller Hypertonie in Hinblick auf diese Endpunkte nicht möglich.

In Hinblick auf den Blutdruck zeigten alle Untersuchungen einen blutdrucksenkenden Effekt bei hypertensiven Patienten durch eine reduzierte Kochsalzaufnahme im Vergleich zu einer Kontrollbehandlung. Das Ausmaß des Effektes unterschied sich zwischen den Übersichten.

Für den systolischen Blutdruck wurde für eine Interventionsdauer bis zu 12 Monaten ein signifikanter blutdrucksenkender Vorteil gezeigt in einer Größenordnung von jeweils im Mittel 3,6 bis 8,0 mmHg. Für den diastolischen Blutdruck wurde bei dieser Interventionsdauer nur in 3 Übersichten ein signifikanter blutdrucksenkender Vorteil gefunden in einer Größenordnung von jeweils im Mittel 1,9 bis 2,8 mmHg. In der vierten Publikation wurde auch ein Vorteil beobachtet (Differenz gegenüber der Kontrollbehandlung von 4,7 mmHg), jedoch bestand keine statistische Signifikanz.

Diese Angaben gelten im Wesentlichen für Auswertungen zu Patienten ohne begleitende medikamentöse antihypertensive Behandlung (3 Übersichten; 1 Übersicht fasste unbehandelte und behandelte Patienten in der Ergebnisdarstellung zusammen).

Keine der Übersichten berücksichtigte in ihren Analysen nur Studien, die hypertensive Patienten mit begleitender medikamentöser antihypertensiver Therapie einschlossen, bzw. es wurde in keiner Übersicht eine separate Analyse von entsprechend behandelten Patienten durchgeführt. Daher ist bei der gegebenen Datenlage eine Aussage zu einem potenziell zusätzlichen Effekt einer Kochsalzreduktion in Addition zu einer medikamentösen antihypertensiven Therapie nicht möglich.

Zur Nachhaltigkeit eines blutdrucksenkenden Effektes im zeitlichen Verlauf lassen sich keine präzisen Aussagen aus den vorhandenen Arbeiten ableiten. Die Autoren einer Übersicht berichteten, dass der signifikante Vorteil durch eine Kochsalzrestriktion, basierend auf Ergebnissen von Studien mit einer Dauer von 2 bis 12 Monaten, dann nicht mehr nachzuweisen war, wenn die Analyse auf Studien mit mindestens 6 Monaten Dauer beschränkt wurde. Sie fanden zudem eine negative Korrelation zwischen der Studienteilnehmerzahl und dem Effekt auf den diastolischen Blutdruck, d. h. kleinere Studien zeigten eine größere Reduktion des diastolischen Blutdruckes als solche mit größerer Patientenzahl.

Fazit

Ein Nutzen oder ein Schaden einer kochsalzreduzierten Diät bei Patienten mit Bluthochdruck ist hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien bislang nicht belegt.

Die in diesen Bericht eingeschlossenen systematischen Übersichten basieren auf randomisierten kontrollierten Studien mit vorwiegend kurzer Studiendauer. Die Ergebnisse dieser Übersichten belegen eine blutdrucksenkende Wirkung durch eine Reduktion der Kochsalzaufnahme bei Patienten mit essenzieller Hypertonie.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	ii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	3
3 Projektablauf	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten und HTA-Berichten in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	6
4.1.3 Zielgrößen	6
4.1.4 Den systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten zugrunde liegende Studientypen.....	7
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	7
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	8
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Literaturrecherche	10
4.2.2 Identifizierung relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte	10
4.3 Bewertung der Qualität der systematischen Übersichten	11
4.4 Datenextraktion	11
4.5 Informationssynthese und -analyse	12
5 Ergebnisse	13
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	13
5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche	13
5.1.2 Ergebnis der Qualitätsbewertung nach Oxman und Guyatt.....	15
5.1.3 Eingeschlossene systematische Übersichten.....	16
5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Übersichten	16

5.2.1	Ein- / Ausschlusskriterien für die zugrunde gelegten Primärstudien.....	17
5.2.2	Suchzeiträume	17
5.2.3	Zielgrößen	18
5.2.4	Untersuchte Interventionen	18
5.2.5	Dauer und Patientencharakteristika.....	18
5.2.6	Studiendesign und Qualität	19
5.2.6.1	Studiendesign	19
5.2.6.2	Verblindung.....	19
5.2.6.3	Randomisierungsprozedur.....	19
5.2.6.4	Verdeckte Gruppenzuteilung.....	20
5.2.6.5	Umgang mit fehlenden Daten	20
5.2.6.6	Sponsoring.....	21
5.2.7	Studienspiegel	32
5.3	Ergebnisse zu den Therapiezielen.....	35
5.3.1	Datenbasis und Robustheit der Ergebnisse	35
5.3.2	Patientenrelevante Therapieziele.....	40
5.3.3	Surrogate	43
5.3.4	Weitere Parameter	48
5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	50
6	Diskussion	52
7	Fazit	57
8	Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten.....	58
8.1	Liste der in den eingeschlossenen Überblicksarbeiten berücksichtigten RCTs	59
8.1.1	RCTs mit mindestens 4 Wochen Beobachtungszeit	59
8.1.2	RCTs mit weniger als 4 Wochen Beobachtungszeit	63
9	Literaturverzeichnis.....	65
Anhang A – Ergebnis der Literaturrecherche		68
Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Übersichten.....		74
Anhang C – Ergänzungsrecherche nach Primärstudien zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse: Liste der im Volltext überprüften Publikationen mit Ausschlussgründen		78
Anhang D – Bewertungsbogen nach Oxman & Guyatt.....		80

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen..... 81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung 14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Bewertung der allgemeinen methodischen Qualität inhaltlich relevanter Sekundärliteratur	15
Tabelle 2:	In die Nutzenbewertung eingeschlossene Publikationen und zugehörige Autorengruppen.....	16
Tabelle 3:	Charakteristika der Übersichten	22
Tabelle 4:	Dauer der Primärstudien und Charakteristika der Untersuchungspopulationen	28
Tabelle 5:	Designcharakteristika und Qualität der Primärstudien mit einer Interventionsdauer von ≥ 4 Wochen.....	30
Tabelle 6:	In den systematischen Übersichten berücksichtigte RCTs mit hypertensiven Patienten (Studienspiegel).....	33
Tabelle 7:	Ergebnisdarstellung und Datenbasis der berichtsrelevanten Zielgrößen in den einzelnen systematischen Übersichten	36
Tabelle 8:	Zur Robustheitsprüfung herangezogene Primärstudien	38
Tabelle 9:	Änderung des Blutdrucks in den Übersichten	47
Tabelle 10 :	Leitlinienempfehlungen.....	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DBD	Diastolischer Blutdruck
EbM	Evidenzbasierte Medizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LTFU	Lost to Follow-up
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SBD	Systolischer Blutdruck
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TONE	Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

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

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

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

Die konsequente und langfristige Umsetzung von nichtmedikamentösen Maßnahmen wird von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften im Rahmen der antihypertensiven Behandlung empfohlen [4,5,11,12].

Im vorliegenden Rapid Report (A05-21B) wird der Nutzen einer reduzierten Kochsalzaufnahme als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie bei Patienten mit essenzieller Hypertonie bewertet.

Die Nutzenbewertungen weiterer nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien sind Gegenstand weiterer Projekte:

- A05-21C: „Spezielle Ernährungsformen und Ernährungszusätze ohne primär körperrgewicht- oder kochsalzreduzierende Intention“,
- A05-21D: „Steigerung der körperlichen Aktivität“,
- A05-21E: „Reduktion des Alkoholkonsums“,
- A05-21F: „Stressbewältigungsmaßnahmen“,
- A05-21G: „Rauchverzicht“ und

- A05-21H: „Kombination verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen“.

Sie werden in nachfolgenden Rapid Reports bearbeitet.

Der Teilaspekt der Gewichtsreduktion war Gegenstand eines früheren Berichts [13].

2 Ziel der Untersuchung

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

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 bei Patienten mit Bluthochdruck beauftragt. Die Auftragskonkretisierung mit dem G-BA erfolgte vorab am 02.02.2005.

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

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

4 Methoden

Nutzenbewertungen basieren in der Regel auf der systematischen Recherche und Bewertung von Primärstudien. Wenn bereits qualitativ hochwertige und aktuelle systematische Übersichten zu einer Fragestellung existieren, bietet es sich unter Umständen an, die Nutzenbewertung auf Basis dieser Sekundärliteratur zu vollziehen, anstatt erneut die Primärliteratur zu analysieren.

Vorrecherchen zum Thema Nutzen einer verminderten Kochsalzaufnahme haben ergeben, dass eine Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur möglich ist.

Die Fragestellung sollte auf der Grundlage von Sekundärliteratur, d. h. systematischen Übersichten, bearbeitet werden, sofern sichergestellt war, dass die systematischen Übersichten bestimmten Mindestanforderungen genügen, um als qualitativ hochwertige systematische Übersichten gewertet werden zu können. Es sollte sich um Arbeiten handeln, die auf systematische, transparente und reproduzierbare Weise Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend dargestellt und bewertet haben. Ferner sollte es sich gemäß den Methoden des IQWiG um aktuelle Arbeiten handeln.

Die Mindestanforderungen galten als erfüllt, wenn die entsprechenden Publikationen auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichten (vgl. Anhang D) [14,15]. Um die Konsistenz der Ergebnisse überprüfen zu können, sollten mindestens 2 voneinander unabhängig durchgeführte systematische Übersichten bzw. HTA-Berichte mit einem Oxman-Guyatt-Score von mindestens 5 Punkten existieren, die das Thema Reduktion der Kochsalzaufnahme hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und von Kriterien der Blutdruckkontrolle bearbeitet haben. Die Methodik zur Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur sieht prinzipiell in begründeten Fällen auch die Möglichkeit vor, eine Bewertung vorzunehmen auf Grundlage nur einer einzigen Arbeit, sofern sie nach den genannten Kriterien von Oxman und Guyatt als hochwertig eingestuft wurde. Wenn nur eine Arbeit von hoher Qualität (5 von 7 Punkten auf dem Oxman-Guyatt-Score, Anhang D) vorgelegen hätte, so hätte diese bei entsprechender Begründung auch alleine für die Bewertung herangezogen werden können.

Eine Arbeit wurde als aktuell angesehen, sofern sie innerhalb der letzten 10 Jahre publiziert wurde.

Wenn der Aufwand der Nutzenbewertung anhand der verfügbaren Sekundärliteratur den Aufwand der Nutzenbewertung auf Basis der vorhandenen Primärliteratur überstiegen hätte, wäre die Nutzenbewertung anhand von Primärliteratur durchgeführt worden (z. B. dieselben 3 RCTs wurden in beispielsweise 7 systematischen Übersichten berücksichtigt). In diesem Fall wäre eine adaptierte Projektskizze erstellt worden.

Eine vollständige Berücksichtigung aller verfügbaren Primärstudien wurde nicht angestrebt und die Grundlage der Beurteilung sollte sich auf Sekundärliteratur beschränken, sofern die Robustheit der Ergebnisse aufgrund der vorhandenen Datenlage gewährleistet war. In den Fällen, wo dies für (Teil-)Ergebnisse nicht gewährleistet werden konnte, wurde auf die Ebene der Primärstudien zurückgegriffen.

4.1 Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten und HTA-Berichten in die Untersuchung

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden systematische Übersichten von Studien mit erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit essenzieller (primärer) arterieller Hypertonie.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen wurden systematische Übersichten von Studien, in denen die zu prüfende Intervention eine Maßnahme zur Reduktion der Kochsalzaufnahme ist und in denen die intendierte Kochsalzaufnahme in der Interventionsgruppe niedriger war als in der Kontrollgruppe. In den Ergebnissen der Sekundärliteratur muss außerdem berücksichtigt sein, dass im Falle einer Kombinationsbehandlung der Prüfintervention mit einer anderen blutdrucksenkenden Behandlung diese zusätzliche, andere blutdrucksenkende Therapie auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung sein muss.

Nicht berücksichtigt wurden systematische Übersichten und HTA-Berichte, in denen die Reduktion der Kochsalzaufnahme als primäre Intervention mit einer anderen antihypertensiven Behandlung als primäre Intervention verglichen wurde (z. B. reduzierte Kochsalzzufuhr versus Diät oder versus medikamentöse Blutdrucksenkung).

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende prädefinierte Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre (koronare, zerebrovaskuläre und periphere arterielle) Morbidität und Mortalität
- Krankenhausaufenthalte, generell
- Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie (terminale Niereninsuffizienz)
- Berufs(un)fähigkeit

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit
- alle unerwünschten Ereignisse

Neben den patientenrelevanten Endpunkten wurden auch folgende Surrogate erfasst:

- Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung
- Absetzen und / oder Reduktion vorbestehender antihypertensiver Medikation
- Parameter der Blutdruckkontrolle als Maß der Blutdrucksenkung, die in den eingeschlossenen systematischen Übersichten und HTA-Berichten berichtet und relevant sind
- Verschlechterung der Nierenfunktion (erhoben anhand der glomerulären Filtrationsrate [GFR] bzw. anhand des Serumkreatininspiegels)

Zudem wurde als weiterer Parameter die Kochsalzexkretion im Urin erfasst, die einen Indikator für eine erfolgte Kochsalzaufnahmereduktion darstellt, sowie als Modifikator eines eventuellen Effekts.

4.1.4 Den systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten zugrunde liegende Studientypen

Für die Nutzenbewertung von Interventionen zur Reduktion der Kochsalzaufnahme bei Patienten mit essenzieller Hypertonie wurden nur systematische Übersichten [13] herangezogen, die ausschließlich auf RCTs basierende Ergebnisse präsentieren (auch in Form von separaten Analysen für RCTs). Ergebnisse von Studien oder separaten Analysen, die nicht auf RCTs beruhen, wurden nicht berücksichtigt. RCTs liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Die geplante Untersuchung sollte, dem Versorgungsalltag folgend, explizit den Nutzen einer Intervention zur Reduktion der Kochsalzaufnahme darlegen. Bezüglich Mortalität und Morbidität sind hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Hinsichtlich einer Beurteilung weiterer patientenrelevanter Zielgrößen sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig. Dies gilt, wenn die blutdrucksenkende Wirkung über mehrere Wochen hinreichend sicher beurteilt und einem Effekt auf relevante Therapieziele (z. B. Reduktion einer antihypertensiven Begleitmedikation) gegenübergestellt werden kann. Daher wurden zur Beurteilung von eventuellen Kurzzeiteffekten auch Ergebnisse von Übersichten, die Studien

mit einer Interventionsdauer von mindestens 4 Wochen berücksichtigen, eingeschlossen. Auch im Fall von RCTs mit Cross-over-Design wurde eine Mindestinterventionsdauer von jeweils 4 Wochen für jede Behandlungsperiode gefordert. Dies sollte nicht nur auf Ebene der systematischen Übersichten / HTA-Berichte geprüft werden, sondern auch in den Tabellen der extrahierten Daten zu den einzelnen RCTs (siehe auch 4.1.6). Waren die geforderten Informationen nicht berichtet, so wurde die systematische Übersicht ausgeschlossen.

Eingeschlossen wurden systematische Übersichten, bei denen der Anteil der eingeschlossenen Patienten mindestens zu 80 % aus Studien mit einer Interventionsdauer von ≥ 4 Wochen rekrutiert wurde oder bei denen separate Analysen für RCTs mit einer Interventionsdauer von ≥ 4 Wochen durchgeführt wurden.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

Es wurden alle systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichte herangezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Einschlusskriterien der systematischen Übersichten / HTA-Berichte	
E1	Systematische Übersichten und HTA-Berichte auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wie unter 4.1.4 beschrieben
E2	Oxman-Guyatt-Score ≥ 5 wie in Abschnitt 4.1 beschrieben
E3	Zielgrößen wie unter 4.1.3 definiert
E4	Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch
Einschlusskriterien der RCTs innerhalb der systematischen Übersichten	
E5	Erwachsene Patienten mit essenzieller (primärer) arterieller Hypertonie wie unter 4.1.1 beschrieben
E6	Prüfintervention: Maßnahmen zur Reduktion der Kochsalzaufnahme wie unter 4.1.2 beschrieben
E7	Vergleichsbehandlung: Maßnahmen mit im Vergleich zur Prüfintervention höherer Kochsalzaufnahme wie unter 4.1.2 beschrieben oder das Fehlen einer Maßnahme
E8	Interventionsdauer ≥ 4 Wochen wie unter 4.1.5 beschrieben

Ausschlusskriterien der systematischen Übersichten / HTA-Berichte	
A1	Keine Übersicht auf Basis von Primärstudien (z. B. Zusammenfassungen systematischer Übersichten in EBM-Journalen, Tertiärliteratur)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltextpublikation verfügbar
A4	Publikationsdatum vor 1997

Die Ein- / Ausschlusskriterien für RCTs innerhalb der systematischen Übersichten und HTA-Berichte mussten nicht zwingend den oben genannten Kriterien für RCTs entsprechen. In solchen Fällen wurde eine systematische Übersicht eingeschlossen, wenn aus den Angaben zu den in dieser Übersicht eingeschlossenen RCTs hervorging, dass die Kriterien des Rapid Reports gewahrt blieben. Waren die geforderten Informationen nicht berichtet, so wurde die systematische Übersicht ausgeschlossen.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Literaturrecherche

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche nach relevanten systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten erfolgte am 09.09.2008 und wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Einzelheiten
Bibliografische Datenbanken	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EMBASE ▪ MEDLINE
HTA-Organisationen; Datenbanken für systematische Übersichten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) ▪ Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) ▪ Health Technology Assessment Database (HTA)
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.

Zusätzlich erfolgte am 15.12.2008 eine Ergänzungsrecherche nach potenziell relevanten Primärstudien, die nach dem Zeitraum der letzten Suche der systematischen Übersichten publiziert wurden (Anhang A).

4.2.2 Identifizierung relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte

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

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

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

4.3 Bewertung der Qualität der systematischen Übersichten

Die Bewertung der allgemeinen Qualität einer systematischen Übersicht bzw. einer Meta-Analyse erfolgte anhand des validierten Qualitätsindex für systematische Übersichten von Oxman und Guyatt (siehe Kapitel 4) [14,15]. Nach dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt wurden systematische Übersichten dann eingeschlossen, wenn sie von 2 voneinander unabhängigen Gutachtern mit mindestens 5 von 7 möglichen Punkten bewertet wurden (Anhang D).

Darüber hinaus wurden die Daten zu Sponsoren der systematischen Übersichten und HTA-Berichte extrahiert.

Grundsätzlich stützte sich die Nutzenbewertung in diesem Bericht auf die Angaben und Ergebnisse der systematischen Übersichten. Daher wurden entsprechende Informationen zu den Primärstudien aus den jeweiligen Übersichten extrahiert und für diesen Bericht übernommen. Bei auftretenden Unklarheiten während der Berichtserstellung, die als möglicherweise fazitrelevant eingeschätzt wurden, war z. T. eine Sichtung der Primärliteratur erforderlich, worauf an den entsprechenden Stellen des Berichtes hingewiesen wird.

4.4 Datenextraktion

Die Extraktion der Daten der eingeschlossenen Übersichten wurde anhand von strukturierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein erster Gutachter führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Gutachter überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen wurden durch eine Diskussion zwischen den Gutachtern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten in den jeweiligen Übersichten wurden systematisch extrahiert:

- Autor und Publikationsjahr
- Fragestellung
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Angaben zur Literaturrecherche
- Anzahl der eingeschlossenen RCTs
- Designcharakteristika der eingeschlossenen RCTs
- Basischarakteristika der untersuchten Personen
- Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen RCTs

- für die Nutzenbewertung relevante Endpunkte
- unerwünschte Ereignisse
- Sponsoren

Es wurde ein Studienspiegel erstellt (Übersicht über die in den eingeschlossenen Übersichten eingeschlossenen RCTs mit hypertensiven Patienten, Tabelle 6).

Voneinander nicht unabhängige systematische Übersichten wurden insgesamt nur ein Mal berücksichtigt, wobei als nicht unabhängig zum Beispiel Aktualisierungen derselben Autorengruppe gelten oder systematische Übersichten, die sich in ihren Resultaten auf andere systematische Übersichten beziehen (Tabelle 2). Schlossen mehrere unabhängige systematische Übersichten zum Teil dieselben Studien ein, wurden die Daten aller Übersichten extrahiert.

Während der weiteren Bearbeitung wurde eine Ergebnisübersicht zu den jeweiligen Zielgrößen erstellt (Tabelle 7), soweit diese für die Nutzenbewertung relevant waren. Es wurden nur Daten zu den prospektiv definierten relevanten Zielgrößen (siehe 4.1.3) extrahiert.

4.5 Informationssynthese und -analyse

Die relevanten, in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Übersichten wurden unter Angabe der unter 4.4 genannten Charakteristika zusammenfassend dargestellt (Abschnitt 5.2).

Die Darstellung der Resultate erfolgte getrennt für jeden in der Fragestellung definierten Endpunkt. Bei Vorliegen heterogener Resultate in verschiedenen systematischen Übersichten zu jeweils gleichen Zielgrößen wurden die Unterschiede beschrieben und mögliche Ursachen der Heterogenität dargestellt.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten Übersichten, dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der Resultate zu den vordefinierten Therapiezielen an.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

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

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Literatursichtung gemäß den Ein- / Ausschlusskriterien (vgl. 4.1).

Nach Entfernen der Duplikate auf Datenbankebene umfasste der Datensatz 2555 Treffer, von denen zunächst 1064 Zitate aufgrund ihres Publikationsjahres (vor 1997) ausgeschlossen wurden. Damit standen insgesamt 1491 Referenzen für die Sichtung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Gutachter zur Verfügung. Von diesen wurden in der Folge 1445 Referenzen als für die Bewertung nicht relevant aussortiert, sodass am Ende dieses Sichtungsschrittes 46 potenziell relevante Sekundärpublikationen – darunter 1 Duplikat – übrig blieben.

Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss der 45 Publikationen erfolgte auf Volltextebene und wurde wiederum von 2 Gutachtern voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung nach Diskussion im Konsens getroffen. 38 Referenzen wurden nach Sichtung im Volltext als nicht relevant beurteilt – darunter 5 Volltexte aufgrund eines Oxman-Guyatt-Index < 5 (Tabelle 1). Die Liste aller ausgeschlossenen Volltexte findet sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Am Ende der Literaturrecherche verblieben 7 relevante Publikationen, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. Diese konnten 4 Autorengruppen zugeordnet werden (Tabelle 2; Abbildung 1).

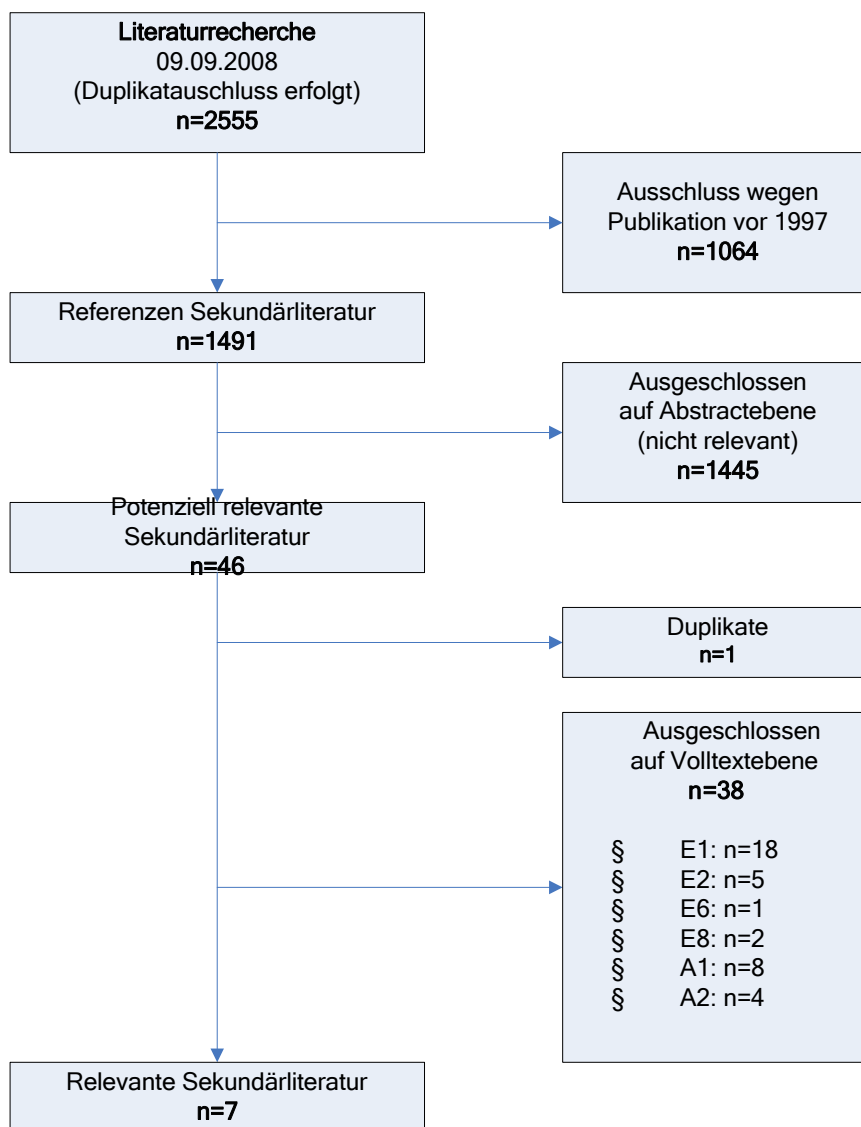


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung

5.1.2 Ergebnis der Qualitätsbewertung nach Oxman und Guyatt

Tabelle 1: Bewertung der allgemeinen methodischen Qualität inhaltlich relevanter Sekundärliteratur

Volltextpublikation	Punktzahl anhand des Oxman-Guyatt-Index	
	Gutachter A	Gutachter B
Cutler 1997	3	3
Dickinson 2006	7	7
Ebrahim 1998	3	4
Fodor 1999	3	2
He 2004	6	7
He 2003	5	6
He 2002	6	6
Hooper 2004	7	6
Hooper 2002	6	5
Jürgens 2004	6	6
NICE 2006	4	4
NICE 2004	4	4

In Tabelle 1 sind die Gutachterbewertungen vor dem im methodischen Prozedere vorgesehenen Konsensusschritt angegeben. Grau hinterlegt sind diejenigen Publikationen, die nicht von beiden Gutachtern mit mindestens 5 von 7 Punkten bewertet wurden und damit das Einschlusskriterium E2 nicht erfüllten. Die Übereinstimmung in den Bewertungen bezüglich des Kriteriums E2 betrug zwischen beiden Gutachtern 100 %. Der Konsensusprozess entfiel.

5.1.3 Eingeschlossene systematische Übersichten

Tabelle 2 zeigt die für dieses Projekt methodisch und inhaltlich relevanten Publikationen. Aus diesen Publikationen wurden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien nur die Subgruppen der Patienten mit Hypertonie berücksichtigt. Voneinander nicht unabhängige systematische Übersichten sind jeweils einer Autorengruppe zugeordnet und werden in diesem Bericht jeweils entsprechend der letzten Volltextpublikation der jeweiligen Arbeitsgruppe benannt.

Tabelle 2: In die Nutzenbewertung eingeschlossene Publikationen und zugehörige Autorengruppen

Autoren / -gruppe	Volltextpublikation(en)^a	Benennung im Bericht
Dickinson et al.	Dickinson 2006	Dickinson 2006
Arbeitsgruppe He	He 2004 He 2003 He 2002	He 2004
Arbeitsgruppe Hooper	Hooper 2004 Hooper 2002	Hooper 2004
Jürgens et al. ^b	Jürgens 2004	Jürgens 2004
<p>a: Die zugehörigen Referenzen sind in Kapitel 8 aufgeführt.</p> <p>b: Die Publikation Jürgens 2004 stellt laut Angaben im Text ein Update zur Publikation Graudal 1998 dar, welche im Volltextscreening aufgrund fehlender Angaben zur Interventionsdauer der einzelnen RCTs ausgeschlossen wurde (E8, siehe Anhang B).</p>		

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Übersichten

Die identifizierten relevanten Übersichten wurden im Zeitraum 2002 bis 2006 veröffentlicht. Die Übersichten He 2004, Hooper 2004 und Jürgens 2004 sind als Cochrane-Review publiziert worden.

In Tabelle 3 finden sich Angaben zu den zugrunde gelegten Ein- und Ausschlusskriterien für Primärstudien der in diesem Bericht berücksichtigten Übersichten. Dort sind auch Angaben zur Suche, die Zahl der inkludierten Studien und die in den Übersichten genannten relevanten Zielkriterien dargestellt.

Nähere Angaben zur Dauer der jeweiligen Primärstudien und zu den Charakteristika der Untersuchungspopulationen finden sich in Tabelle 4.

Tabelle 5 stellt, soweit in den Übersichten erhoben, das Studiendesign und die Qualität der jeweils berücksichtigten Primärstudien dar.

Eine Gesamtschau der in den jeweiligen Übersichten berücksichtigten Primärstudien gibt Tabelle 6 in Form eines Studienspiegels.

5.2.1 Ein- / Ausschlusskriterien für die zugrunde gelegten Primärstudien

Sämtliche Übersichten untersuchten Populationen mit hypertensiven Patienten. Dezidierte Kriterien für eine Hypertoniediagnose wurden nicht angegeben. Nur in der systematischen Übersicht von Dickinson et al. wurden explizit Blutdruckwerte genannt und als Einschlusskriterium für die Primärstudien verwendet. Die dort verwendete Definition (systolischer Blutdruck [SBD] ≥ 140 und / oder diastolischer Blutdruck [DBD] ≥ 85 mmHg) entspricht nicht exakt der gegenwärtig gängigen Definition der essenziellen arteriellen Hypertonie (SBD ≥ 140 und / oder DBD ≥ 90 mmHg) [4,5,16,17]. Anhand einer Stichprobe, die zwei Drittel der im Studienspiegel dargestellten Primärstudien mit einem Follow-up von mindestens 4 Wochen umfasste, wurden die dort zugrunde gelegten Blutdruck-Einschlusskriterien geprüft und die Patientenpopulationen erfüllten in allen Fällen die gegenwärtig gängige Definition der Hypertonie (SBD ≥ 140 und / oder DBD ≥ 90 mmHg).

Die Mindeststudiendauer für den Einschluss in die Übersichten war in der Arbeit von He 2004 mit 4 Wochen, in Dickinson 2006 mit 8 Wochen und in Hooper 2004 mit 26 Wochen vorgegeben. In der Studie Jürgens 2004 war keine Mindeststudiendauer vorgegeben. In dieser Arbeit lag jedoch der Anteil der Patienten aus Studien mit einer Interventionsdauer von mindestens 4 Wochen über den als Einschlusskriterium geforderten 80 %. Lediglich die Arbeit Dickinson 2006 schloss ausschließlich Patienten mit arterieller Hypertonie ein, bei He 2004, Hooper 2004 und Jürgens 2004 wurden auch normotensive Personen untersucht. Aus diesen Arbeiten werden für die gesamte Ergebnisdarstellung dieses Berichtes nur die Subgruppen der Patienten mit Hypertonie berücksichtigt. Studien mit Kindern und schwangeren Frauen wurden in allen 4 inkludierten Übersichten ausgeschlossen. Bezüglich einer möglichen antihypertensiven Begleitmedikation differierten die Einschlusskriterien in den Übersichten, nur bei He 2004 wurden Studien mit einer antihypertensiven Begleitmedikation explizit ausgeschlossen.

5.2.2 Suchzeiträume

Der Zeitpunkt der letzten Suche der in diesem Rapid Report eingeschlossenen Übersichten lag zwischen Juli 2000 und April 2005. In der Arbeit von Jürgens et al. (Jürgens 2004) wurde die Suche bis 2001, in der von Dickinson et al. (Dickinson 2006) bis Mai 2003 und bei He et al. (He 2004) bis 2005 durchgeführt. Bei Hooper et al. fanden sich in der aktuellsten Publikation (Hooper 2004) keine Angaben zum spätesten Suchzeitpunkt, der in der 2002 publizierten Fassung mit dem Jahr 2000 angegeben war. Der Anteil an inkludierten RCTs, die ab 1990 durchgeführt wurden, liegt zwischen 25 % (Dickinson 2006) und 48 % (Jürgens 2004) (siehe auch Tabelle 6).

5.2.3 Zielgrößen

In allen Übersichten wurde der Blutdruck als Zielkriterium genannt. Patientenrelevante Endpunkte wurden lediglich in der Publikation Hooper 2004 berichtet (kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle und Resultate zur Lebensqualität).

Die Kochsalz- bzw. Natriumexkretion im Urin wurde in den Arbeiten He 2004 und Hooper 2004 erfasst.

Ein Überblick zu den Zielgrößen erfolgt bei der Darstellung der Ergebnisse zu den Therapiezielen (Abschnitt 5.3) in Tabelle 7. Detaillierte Angaben folgen im Text dieses Kapitels.

5.2.4 Untersuchte Interventionen

Alle systematischen Übersichten beruhen auf Studien, in denen die zu prüfende Intervention eine Maßnahme zur Reduktion der Kochsalzaufnahme darstellt. Dabei war die intendierte tägliche Kochsalzaufnahme in der Interventionsgruppe stets niedriger als in der Kontrollgruppe.

Dickinson et al. gaben hinsichtlich der täglichen Kochsalzaufnahme lediglich an, dass in den Studien typischerweise eine reduzierte Kochsalzaufnahme von 70 bis 100 mmol/Tag (etwa 4 bis 6 g Kochsalz) angestrebt wurde. In Jürgens 2004 wird nur angegeben, dass diese bei den Interventionsgruppen in 3 inkludierten Studien über 150 mmol/24 Stunden und in den übrigen Studien unter 120 mmol/24 h betrug. Diese Angaben beziehen sich jedoch auch auf normotone Individuen, separate Angaben für hypertensive Patienten fehlen. Die Arbeit Hooper 2004 beschrieb unterschiedliche Zielvorgaben in den Studien, entweder mit einer angestrebten Kochsalzexkretion im Urin von < 80 mmol bis < 100 mmol/24 Stunden oder, dass die tägliche Kochsalzaufnahme 3 g/Tag, 70 bis 100 mmol/24 Stunden oder < 50 bis 75 mmol/24 Stunden sein soll. Für eine Studie (Arroll 1995) mit behandelten Hypertonikern waren keine Zielvorgaben spezifiziert. Bei He 2004 fanden sich keine Angaben zu gewünschten Zielwertvorgaben in den einzelnen Studien.

5.2.5 Dauer und Patientencharakteristika

Entsprechend ihren Einschlusskriterien (siehe 5.2.1) schlossen die Übersichten größtenteils randomisierte kontrollierte Studien mit einer Interventionsdauer ≥ 4 Wochen ein, nur eine Arbeit (Jürgens 2004) schloss auch randomisierte kontrollierte Studien mit einer Interventionsdauer < 4 Wochen ein. Der Anteil der Patienten aus Studien mit einer Interventionsdauer ≥ 4 Wochen an der Gesamtzahl aller berücksichtigten Individuen war in dieser Arbeit > 80 %.

Die Anzahl der in die jeweiligen Übersichten inkludierten RCTs mit hypertensiven Patienten lag zwischen 8 und 54 und die Anzahl der in die Übersichten eingeschlossenen bzw.

analysierten Patienten betrug zwischen 520 und 3391¹. Diese Unterschiede in der Anzahl der Primärstudien und der Größe der Patientenpopulationen ergeben sich aus den unterschiedlichen Einschlusskriterien der Übersichten.

Weitere Charakteristika der einzelnen systematischen Übersichten werden bei der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 5.3 näher beschrieben, um mögliche Zusammenhänge darstellen zu können.

Nähere Angaben zu den jeweils eingeschlossenen Primärstudien finden sich auch in Tabelle 4 und Tabelle 5.

5.2.6 Studiendesign und Qualität

Die Angaben zu den Designcharakteristika und zur Qualität der inkludierten Primärstudien sind in den Übersichten unterschiedlich genau. Für detaillierte Informationen zur berichteten methodischen Qualität der berücksichtigten RCTs siehe auch Tabelle 5.

In keiner der Übersichten wurde von den Autoren eine zusammenfassende Beurteilung der methodischen Qualität der einzelnen eingeschlossenen RCTs und damit des Risikos für eine Ergebnisverzerrung berichtet. Es liegen mitunter Angaben zu einzelnen Parametern (z. B. „Allocation Concealment“, „Blinding“) vor, die jedoch für eine valide Gesamtabstschätzung des Verzerrungspotenzials nicht ausreichend sind.

5.2.6.1 Studiendesign

21 der insgesamt in den Übersichten berücksichtigten 42 Studien mit einer Interventionsdauer ≥ 4 Wochen waren Parallelstudien, 20 wiesen ein Cross-over-Design auf. Bei einer weiteren Studie, zu der Ergebnisse aus 2 Primärpublikationen vorliegen, bleibt unklar, ob diese primär als Parallel- oder Cross-over-Studie geplant war (ANHMRC 1989P, ANHMRC 1989X).

5.2.6.2 Verblindung

Eine Doppelverblindung wurde für 19 Studien beschrieben, eine Einfachverblindung für 11 Studien und für 12 Studien wurde ein offenes Design beschrieben. Bei Dickinson 2006, He 2004 und Hooper 2004 fanden sich beschreibende Angaben zur Verblindung, in erster Linie in Form von Aussagen darüber, ob es Angaben zu einer verblindeten Endpunkterhebung gab.

5.2.6.3 Randomisierungsprozedur

Zur Art der Randomisierung lagen in 2 der Übersichten keine Angaben vor (He 2004, Jürgens 2004).

¹ Siehe auch Anmerkungen h und j in Tabelle 3.

Bei Dickinson 2006 wurde zwar lediglich für die Gesamtzahl der Studien angegeben, ob die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde oder nicht (ohne nähere Definition), allerdings ließ sich die Einzelbewertung der eingeschlossenen Primärstudien aus der Darstellung ableiten, da eine adäquate Randomisierung keiner der eingeschlossenen Primärstudien attestiert wurde.

Nur in Hooper 2004 wurde die jeweilige Randomisierungsprozedur der einzelnen RCTs detailliert beschrieben, jedoch erfolgte von den Autoren keine Bewertung.

Die Darstellungen und Bewertungen aus den Übersichten sind in Tabelle 5 dargestellt.

5.2.6.4 Verdeckte Gruppenzuteilung

In der Publikation Dickinson 2006 lagen Angaben zur Bewertung der Zuteilungsverdeckung nur für die Studien insgesamt vor und nicht für die einzelnen RCTs und ohne nähere Definition der hierfür zugrunde gelegten Kriterien. Allerdings ließ sich die Einzelbewertung der eingeschlossenen Primärstudien aus der Darstellung ableiten: Eine adäquate Zuteilungsverdeckung wurde keiner der eingeschlossenen Primärstudien attestiert.

In den übrigen 3 Übersichten wurde eine Skalierung in die Kategorien „adäquat“, „inadäquat“ und „unklar“ vorgenommen. In Hooper 2004 wurden die Kriterien für eine adäquate Einstufung näher beschrieben, nicht aber die Kriterien für „inadäquat“ oder „unklar“. In He 2004 sind neben den Kriterien für eine adäquate auch die Kriterien für eine inadäquate Bewertung näher erläutert, nicht aber für die Kategorie „unklar“. Keine näheren Angaben lagen in der Übersicht Jürgens 2004 vor.

Von den Autoren der Übersichten wurde die Art der Verdeckung der Gruppenzuteilung in 21 der 42 (50 %) Primärstudien mit einer Dauer von mindestens 4 Wochen als „unklar“ eingestuft. 2 Studien (5 %) wurden einheitlich als „inadäquat“ eingestuft bzw. 3 Studien (7 %) als „adäquat“. Diskrepante Bewertungen der Autoren lagen für 16 RCTs vor (38 %), nur in 1 Fall waren die Bewertungen entgegengesetzt („adäquat“ vs. „inadäquat“).

5.2.6.5 Umgang mit fehlenden Daten

Hinsichtlich einer adäquaten Umsetzung des Intention-to-Treat-Prinzips (ITT) waren die Angaben in den Übersichten heterogen.

In Dickinson 2006 wurde zwar eine Unterscheidung zwischen Lost-to-Follow-up(LTFU)-Patienten und „Withdrawals“ vorgenommen. LTFU-Patienten waren zum Beispiel jene Studienteilnehmer, für die keine ausreichenden Daten zum Blutdruck zu Studienende vorhanden waren. Dieser Anteil (6 %) wurde für die Studien zur Kochsalzreduktion insgesamt, nicht aber für die einzelnen RCTs und ohne nähere Angabe von Gründen für das Fehlen der Daten angegeben. Außerdem wurde darauf hingewiesen, dass der Anteil der LTFU-Patienten zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe vergleichbar war.

„Withdrawals“ waren jene Patienten, die aufgrund einer Unverträglichkeit die Behandlung nicht fortgesetzt hatten. Diese Zahl war aber nicht für den relevanten Studienpool angegeben.

In He 2004 wurden die Ergebnisanalysen der Primärstudien als gemäß ITT definiert, sofern alle Teilnehmer in den Gruppen analysiert wurden, denen sie auch randomisiert zugeordnet wurden. Relevante Studien, die eine ITT-Analyse durchgeführt haben, wurden explizit benannt. Der Prozentanteil an LTFU-Patienten wurde zwar angegeben, nicht aber getrennt für die einzelnen Studien und nicht getrennt für normotensive und hypertensive Patienten.

Für Hooper 2004 liegen detaillierte Angaben zu LTFU-Patienten und „Withdrawals“ für die einzelnen RCTs vor (medianer Anteil 12 %, Spannweite von 0 bis 30 %). In 4 RCTs (Morgan 1978, Thaler 1982, Silman 1983, Alli 1992) wurden diese Patienten in den Analysen nicht berücksichtigt, bei 1 weiteren (Arroll 1995) wurden sie zumindest von der Blutdruckauswertung ausgeschlossen. Für 1 Studie (Costa 1981) bleibt der Umgang mit diesen Patienten unklar, in 1 Untersuchung (TONE 1998) erfolgten Überlebensanalysen und in 1 (Morgan 1987) eine Last-Observation-Carried-Forward-Auswertung.

Bei Jürgens 2004 finden sich mit Ausnahme von 2 Studien (Cuzzola 2001, Logan 1986) zu allen relevanten RCTs Angaben zur Anzahl der LTFU-Patienten (medianer Anteil 0 %, Spannweite von 0 bis 57 %). Laut Angabe der Autoren erfolgte in keiner der für diesen Rapid Report relevanten Primärstudien eine adäquate ITT-Analyse.

Insgesamt waren die Angaben in den einzelnen Übersichten nicht ausreichend, um zu beurteilen, ob die ITT-Analysen der eingeschlossenen RCTs als adäquat zu bewerten sind.

Ein Verzerrungspotenzial durch inadäquaten Umgang mit fehlenden Werten kann daher nicht ausgeschlossen werden.

5.2.6.6 Sponsoring

Angaben zu Sponsoren finden sich bei 2 der 4 eingeschlossenen Übersichten. Die Erstellung der systematischen Übersicht Dickinson 2006 wurde durch das NICE unterstützt. Der Erstautor der Publikationen zu Hooper 2004 wurde durch die North West Research and Development Training Fellowship unterstützt. Die Unterstützung durch das NICE lässt nicht vermuten, dass dadurch eine entscheidende Verzerrung aufgetreten sein könnte. Gleiches gilt für die North West Research and Development Support Unit, welche dem NHS untersteht. Für die Übersichten von He et al. und Jürgens et al. sind keine Sponsoren berichtet, Jürgens et al. geben an, bei öffentlichen Einrichtungen angestellt zu sein. Interessenkonflikte werden von diesen Autoren als nicht vorhanden angegeben.

Tabelle 3: Charakteristika der Übersichten

Übersicht	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur Suche	Anzahl eingeschlossener relevanter RCTs	Relevante Endpunkte in n von n relevanten Studien ^a
<p>Dickinson 2006</p> <p><u>Sponsor:</u> National Institute for Clinical Excellence (NICE)</p>	<p>Eingeschlossen: RCT Studiendauer \geq 8 Wochen Erwachsene SBD \geq 140 und / oder DBD \geq 85 mmHg Zusätzliche antihypertensive Behandlungen mussten ggf. in beiden Vergleichsgruppen durchgeführt werden.</p> <p>Ausgeschlossen: Schwangerschaft Sekundäre Hypertonie oder Nierenerkrankungen Antihypertensive Begleitmedikation, die sich während des Follow-ups änderte</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE (1998 bis Mai 2003) ▪ EMBASE (1998 bis Mai 2003) ▪ CENTRAL (1998 bis Mai 2003) ▪ Referenzlisten aus Hypertonieleitlinien, systematischen Übersichten und Meta-Analysen (vor 1998) 	8 ^b	<p>Zielgrößen, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen: Keine Angaben</p> <p>Surrogatparameter: Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung: <u>SBD</u> in 6 von 8 Studien (n=450)^b <u>DBD</u> in 6 von 8 Studien (n=450)^b</p> <p>Weitere Parameter: Keine Angaben</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakteristika der Übersichten (Fortsetzung)

Übersicht	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur Suche	Anzahl eingeschlossener relevanter RCTs	Relevante Endpunkte in n von n relevanten Studien ^a
He 2004 <u>Sponsor:</u> kein Sponsor	Eingeschlossen: RCTs Dauer der Salzreduktion für mind. 4 Wochen Alter \geq 18 Jahre Nettoreduktion von Natrium im 24-h-Urin um mind. 40 mmol Ausgeschlossen: Schwangere Studien mit Begleitintervention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE (1966 bis April 2005) ▪ EMBASE (1980 bis April 2005) ▪ CINHAL (1982 bis Juni 2001) ▪ Cochrane Library (bis April 2005) ▪ Referenzlisten der Originalarbeiten und Übersichten 	20 ^c	Zielgrößen, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen: Keine Angaben Surrogatparameter: Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung <u>SBD</u> in 19 von 20 Studien (n=778) <u>DBD</u> in 20 von 20 Studien (n=802) Weitere Parameter: <u>Kochsalzexkretion</u> im Urin in 20 von 20 Studien (n: k. A.)

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakteristika der Übersichten (Fortsetzung)

Übersicht	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur Suche	Anzahl eingeschlossener relevanter RCTs	Relevante Endpunkte in n von n relevanten Studien ^a
Hooper 2004 <u>Sponsor:</u> extern: North West Research and Development Training Fellowship	Eingeschlossen: RCTs (Randomisierung: individuell oder mind. 6 Cluster) Follow-up ≥ 26 Wochen Alter ≥ 16 Jahre Normaler oder erhöhter Blutdruck Ergebnisse zu mindestens einem der vordefinierten Endpunkte Ausgeschlossen: Schwangere Multifaktorielle Interventionen Akut Erkrankte Stationäre Patienten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CAB Abstracts, CVRCT registry, SIGLE (bis Mai 1998) ▪ Literaturverzeichnisse von gefundenen Publikationen und Übersichten ▪ Update der Cochrane Library, von MEDLINE, EMBASE (keine Angabe zum Suchzeitraum, Angabe nur in Hooper 2002: bis Juli 2000) 	8 ^d	Zielgrößen, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen: <u>Gesamtmortalität</u> in 2 von 5 Studien mit unbehandelten Patienten (n=123) bzw. in 1 von 3 Studien mit behandelten Patienten (n=681) <u>Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität</u> in 1 von 5 Studien mit unbehandelten Patienten (n=67) ^c bzw. in 1 von 3 Studien mit behandelten Patienten (n=681) <u>Lebensqualität</u> in 1 von 5 Studien mit unbehandelten Patienten (n: k. A.) bzw. in keiner der 3 Studien mit behandelten Patienten <u>Unerwünschte Ereignisse</u> in keiner der 5 Studien mit unbehandelten Patienten bzw. in 1 von 3 Studien mit behandelten Patienten (k. A.)

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakteristika der Übersichten (Fortsetzung)

Übersicht	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur Suche	Anzahl eingeschlossener relevanter RCTs	Relevante Endpunkte in n von n relevanten Studien ^a
				<p>Surrogatparameter: Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung: <u>SBD</u> in 4 von 5 Studien (n=179)^{f,g} mit unbehandelten bzw. in keiner der 3 Studien mit behandelten Patienten <u>DBD</u> in 2 von 5 Studien (n=87)^{f,g} mit unbehandelten bzw. in keiner der 3 Studien mit behandelten Patienten <u>Absetzen und / oder Reduktion vorbestehender antihypertensiver Medikation</u> in 2 von 3 Studien mit behandelten Patienten (n: k. A.)</p> <p>Weitere Parameter: <u>Kochsalzexkretion</u> im Urin (n: k. A.)^h</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakteristika der Übersichten (Fortsetzung)

Übersicht	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Angaben zur Suche	Anzahl eingeschlossener relevanter RCTs	Relevante Endpunkte in n von n relevanten Studien ^a
<p>Jürgens 2004</p> <p><u>Sponsor:</u> kein Sponsor</p>	<p>Eingeschlossen: RCTs Zusätzliche Interventionen (z. B. antihypertensive Medikation, Kaliumaufnahme, Gewichtsreduktion) mussten in beiden Gruppen vergleichbar sein. Normaler oder erhöhter Blutdruck (gemessen über 24 h od. mind. 8-h-Na-Ausscheidung im Urin) Alter >15 Jahre</p> <p>Ausgeschlossen: Schwangere Kinder Studien, in welchen Personen mit zusätzlichen Erkrankungen (z. B. Diabetes) systematisch inkludiert wurden</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE (1966 bis Dez. 1997) ▪ MEDLINE (Dez. 1997 bis Dez. 2001) ▪ CCTR, EMBASE (k. A. zu Suchzeitraum) 	<p>54ⁱ</p>	<p>Zielgrößen, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen: Keine Angaben</p> <p>Surrogatparameter: Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung: <u>SBD</u> in 53 von 54 Studien (n=3367)^j <u>DBD</u> in 54 von 54 Studien (n=3391)^j</p> <p>Weitere Parameter: Keine Angaben</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakteristika der Übersichten (Fortsetzung)

SBD: systolischer Blutdruck. DBD: diastolischer Blutdruck.

- a: Genannt ist die Anzahl der Studien, in denen der jeweilige (für diesen Rapid Report als relevant definierte) Endpunkt analysiert wurde, bezogen auf die Gesamtzahl der (für diesen Rapid Report) relevanten Studien.
- b: Die Angaben beziehen sich auf die Ergebnisse einer Meta-Analyse auf Basis von 6 Studien (Ausschluss einer Studie mit geringer methodischer Qualität [Costa 1981] und einer weiteren aufgrund fehlender Daten [Maxwell 1984]). Die Anzahl der in diese Meta-Analyse eingeschlossenen Patienten wird in der Publikation explizit mit 450 angegeben. Hingegen beträgt die Summe der Probandenzahlen der einzelnen in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien demgegenüber 454 (entsprechend den Angaben zur zugehörigen Abbildung in der Publikation). Die Gründe für diese Diskrepanz innerhalb der Publikation bleiben unklar.
- c: Die Autoren inkludierten 20 RCTs, darunter 17 Studien mit ausschließlich hypertensiven Patienten und 3 Studien, die Subgruppen mit hypertensiven Teilnehmern ausgewertet haben. 1 Studie mit ausschließlich hypertensiven Patienten wurde ein Mal als Parallel- und ein weiteres Mal als Cross-over-Studie publiziert (ANHMRC 1989P, ANHMRC 1989X, siehe auch Abschnitt 5.2.7).
- d: 5 RCTs mit unbehandelten und 3 mit behandelten hypertensiven Patienten.
- e: Widersprüchliche Angaben in der Publikation, hier angegeben sind die Daten zur Meta-Analyse innerhalb der Publikation.
- f: Diese Angaben beziehen sich auf den Behandlungszeitraum von 6 bis 12 Monaten.
- g: Für den Behandlungszeitraum 13 bis 60 Monate wurde nur 1 Studie mit 62 analysierten Patienten ausgewertet (Morgan 1978).
- h: In der Analyse wird keine Unterscheidung zwischen hyper- und normotensiven Teilnehmern vorgenommen.
- i: Lt. Angabe der Autoren wurden in die Arbeit insgesamt 58 Studien eingeschlossen, für den DBD wurden 58 Studien und für den SBD 56 Studien analysiert. Tatsächlich handelt es sich dabei um Vergleiche und nicht um einzelne Studien. Für die Meta-Analyse wurden aus den Studien zum Teil mehrere Subgruppen gebildet (Morgan 1981, Overlack 1995, Parker 1990).
- j: In der Meta-Analyse sind n=3391 (DBD) bzw. n=3367 (SBD) angegeben, hierin sind Cross-over-Vergleiche enthalten sowie einige Primärstudien mit weniger als 4 Wochen Dauer.

Anmerkung:

In den systematischen Übersichten wurden, wie dargestellt, z. T. Primärstudien von manchen Analysen ausgenommen. Die in dieser Tabelle angegebenen Patientenzahlen beruhen daher auf den Angaben aus den systematischen Übersichten zu den bei den Analysen berücksichtigten Individuen.

Tabelle 4: Dauer der Primärstudien und Charakteristika der Untersuchungspopulationen

Übersicht	Dauer (Median)	Patientenzahl	Anteil der Frauen [%]	Mittleres Alter	Mittlerer Blutdruck zu Studienbeginn
Dickinson 2006 ^a	8 bis 52 Wochen (52 Wochen)	520 (100 % aus Studien ≥ 4 Wochen)	24 ^b	52 Jahre ^c (Spannweite: k. A.)	151/95 mmHg ^c
He 2004 ^d	4 bis 52 Wochen (5 Wochen)	802 (100 % aus Studien ≥ 4 Wochen)	Median: 47 (Spannweite: 15-76) ^e	Median: 50 Jahre (Spannweite: 24-73)	Median: 149/94 mmHg
Hooper 2004	6 Monate bis 7 Jahre (12 Monate)	1188 ^f (100 % aus Studien ≥ 4 Wochen)	Median: 50 (Spannweite: 0-58) ^g	nur für einzelne RCTs angegeben Median: k. A. ^h	Median: 145/86 mmHg (Spannweite: 128-165/71-99 mmHg)
Jürgens 2004	4 bis 365 Tage (28 Tage)	k. A. ⁱ (> 80 % aus Studien ≥ 4 Wochen)	k. A. ^j	49 Jahre (Spannweite: 23-73)	k. A. ^j

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Dauer der Primärstudien und Charakteristika der Untersuchungspopulationen (Fortsetzung)

- a: Sofern nicht anders vermerkt, beziehen sich die Angaben in der vorliegenden Tabelle auf 7 von 8 Studien. Obwohl diese achte Studie (Maxwell 1984) prinzipiell in der Übersichtsarbeit eingeschlossen war, machen die Autoren hierzu keine weiteren Angaben.
- b: Angaben beziehen sich auf 5 von 8 Studien: Ausschluss einer Studie mit geringer methodischer Qualität (Costa 1981) und einer weiteren aufgrund fehlender Daten (Maxwell 1984). Für Silman 1983 wurden keine näheren Angaben zur Geschlechterverteilung gemacht.
- c: Angaben beziehen sich auf die Ergebnisse einer Meta-Analyse auf Basis von 6 Studien (Ausschluss einer Studie mit geringer methodischer Qualität [Costa 1981] und einer weiteren aufgrund fehlender Daten [Maxwell 1984]).
- d: Angaben laut Publikation, siehe auch Abschnitt 5.2.7.
- e: Angaben beziehen sich auf 18 von 20 Studien. Keine Angaben liegen zu 2 Studien vor (Silman 1983, Puska 1983).
- f: 387 unbehandelte Individuen und 801 behandelte hypertensive Patienten.
- g: Angaben beziehen sich auf 6 von 8 Studien. Keine Angaben liegen zu 2 Studien vor (Costa 1981, Silman 1983).
- h: Wenn Mittelwerte angegeben: von 41 bis 67 Jahre. Wenn Spannweiten angegeben: 16 bis 31 und 50 bis 64 Jahre.
- i: In der Meta-Analyse sind n=3391 (DBD) bzw. n=3367 (SBD) angegeben, hierin sind Cross-over-Vergleiche enthalten sowie einige Primärstudien mit weniger als 4 Wochen Dauer.
- j: Obwohl die Autoren im Methodenteil angeben, die Daten erhoben zu haben, gibt es keine näheren Angaben zu den Ergebnissen.

Anmerkung:

Diese Tabelle gibt die Charakteristika und Patientenpopulationen der Primärstudien wieder, wie sie in die jeweiligen systematischen Übersichten eingeschlossen wurden (soweit nicht anders dargestellt). Sie bezieht sich nicht nur auf die Populationen derjenigen Primärstudien, die bei den einzelnen Ergebnisanalysen innerhalb der Übersichten berücksichtigt wurden (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 5: Designcharakteristika und Qualität der Primärstudien mit einer Interventionsdauer von ≥ 4 Wochen

Studie	Publikationsjahr	Durchführungsort	Studiendesign ^a	Nähere Angaben zur Verblindung ^a	Angaben zur Art der Randomisierung ^a	Angaben zur Beschreibung der Gruppenzuteilung ^a
PARIJS	1973	Belgien	cross-over/ offen	nein ^{2,4}	k. A.	unklar ² / inadäquat ⁴
MORGAN	1978	Australien	parallel/ einfachblind	ja ³ / nein ⁴	unklar ³ / k. A. ⁴	unklar
COSTA	1981	Italien	parallel/ offen	ja	inadäquat ¹ / unklar ³	inadäquat ¹ / unklar ³
MORGAN	1981	Australien	parallel/ einfachblind	ja ² / nein ⁴	k. A.	unklar
AMBROSIONI	1982	Italien	cross-over/ einfachblind	nein	k. A.	unklar
BEARD	1982	Australien	parallel/ offen	nein	k. A.	unklar
MACGREGOR	1982	Vereinigtes Königreich	cross-over/ doppelblind	nein	k. A.	adäquat ² / unklar ⁴
THALER	1982	Neuseeland	parallel/ offen	ja	adäquat ³	unklar
PUSKA	1983	Finnland	parallel/ einfachblind	ja ² / nein ⁴	k. A.	unklar
SILMAN	1983	Vereinigtes Königreich	parallel/ offen	ja ^{1, 2, 3} / nein ⁴	inadäquat ¹ / k. A. ^{2, 4} / unklar ³	inadäquat ¹ / unklar ^{2, 3, 4}
WATT	1983	Vereinigtes Königreich	cross-over/ doppelblind	nein ^{2, 4}	k. A.	adäquat ² / unklar ⁴
ERWTEMAN	1984	Niederlande	parallel/ einfachblind	ja ² / nein ⁴	k. A.	unklar
FAGERBERG	1984	Schweden	parallel/ offen	k. A.	k. A.	unklar
MAXWELL	1984	Vereinigte Staaten	parallel/ offen	ja ¹ / nein ⁴	inadäquat ¹ / k. A. ⁴	inadäquat ¹ / unklar ⁴
RICHARDS	1984	Neuseeland	cross-over/ einfachblind	ja ² / nein ⁴	k. A.	unklar
FAGERBERG	1985	Schweden	parallel/ offen	ja	inadäquat	inadäquat
ANHMRC	1986	Australien	parallel/ einfachblind	ja ^{1, 2} / nein ⁴	inadäquat ¹ / k. A. ^{2, 4}	inadäquat ¹ / unklar ^{2, 4}
LOGAN	1986	Kanada	parallel/ offen	nein	k. A.	unklar
GROBBEE	1987	Niederlande	cross-over/ doppelblind	nein ^{2, 4}	k. A.	adäquat ² / unklar ⁴
MACGREGOR	1987	Großbritannien	cross-over/ doppelblind	nein ⁴	k. A.	unklar
MORGAN	1987	Australien	parallel/ einfachblind	ja ³ / nein ⁴	adäquat ³ / k. A. ⁴	unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Designcharakteristika und Qualität der Primärstudien mit einer Interventionsdauer von ≥ 4 Wochen (Fortsetzung)

Studie	Publikationsjahr	Durchführungsort	Studiendesign ^a	Nähere Angaben zur Verblindung ^a	Angaben zur Art der Randomisierung ^a	Angaben zur Beschreibung der Gruppenzuteilung ^a
ANHMRC ^b	1989 P/X	Australien	parallel bzw. cross-over / unklar ^c	ja ¹ / nein ^{2,4}	inadäquat ¹ / adäquat ^{2,4}	inadäquat ¹ / adäquat ² / unklar ⁴
MACGREGOR	1989	Vereinigtes Königreich	cross-over / doppelblind	nein ^{2,4}	k. A.	adäquat ² / unklar ⁴
PARKER	1990	Australien	parallel / doppelblind	nein	k. A.	unklar
CARNEY	1991	Australien	cross-over / doppelblind	nein	k. A.	unklar
SINGER	1991	Großbritannien	cross-over / doppelblind	nein	k. A.	unklar
ALLI	1992	Italien	parallel / offen	ja ^{1,3}	inadäquat ¹ / adäquat ³	inadäquat
BENETOS	1992	Frankreich	cross-over / doppelblind	nein	k. A.	adäquat ² / unklar ⁴
SCIARRONE	1992	Australien	parallel / doppelblind	nein	k. A.	unklar
FOTHERBY	1993	Vereinigtes Königreich	cross-over / doppelblind	nein	k. A.	adäquat ² / unklar ⁴
REDON-MAS	1993	Spanien	parallel / offen	nein	k. A.	unklar
JULA	1994	Finnland	parallel / offen	ja ¹ / nein ⁴	inadäquat ¹ / k. A. ⁴	inadäquat ¹ / unklar ⁴
ARROLL	1995	Neuseeland	parallel / einfachblind	ja ³	unklar	unklar
CAPPUCCIO	1997	Vereinigtes Königreich	cross-over / doppelblind	nein	k. A.	adäquat ² / unklar ⁴
MCCARRON	1997	Vereinigte Staaten	cross-over / doppelblind	nein	k. A.	unklar
MELAND	1997	Norwegen	cross-over / doppelblind	nein	k. A.	adäquat
WING	1998	Australien	cross-over / doppelblind	nein	k. A.	unklar
AMES	2001	Vereinigte Staaten	cross-over / einfachblind	nein	k. A.	unklar
DASH	2001a / 2001b	Vereinigte Staaten	cross-over / unklar ^d	ja ² / nein ⁴	k. A.	adäquat ² / unklar ⁴
TONE	2001 / 1998	Vereinigte Staaten	parallel / einfachblind	ja ³ / nein ⁴	adäquat ³ / k. A. ⁴	adäquat ³ / unklar ⁴
GATES	2004	Vereinigte Staaten	cross-over / doppelblind	nein	k. A.	adäquat
SWIFT	2005	Vereinigtes Königreich	cross-over / doppelblind	nein	k. A.	adäquat

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Designcharakteristika und Qualität der Primärstudien mit einer Interventionsdauer von ≥ 4 Wochen (Fortsetzung)

<p>k. A.: keine Angabe.</p> <p>a: Die Angaben entsprechen den jeweiligen Darstellungen und Bewertungen der Autoren der systematischen Übersichten. Unterschiedliche Bewertungen der Verblindung, Art der Randomisierung und Beschreibung der Zuteilungsverdeckung sind den jeweiligen Arbeiten zugeordnet:</p> <ol style="list-style-type: none">1 Dickinson 20062 He 20043 Hooper 20044 Jürgens 2004 <p>Gegensätzliche Angaben der Studiendesign-Darstellungen sind im Weiteren näher spezifiziert.</p> <p>b: Siehe Abschnitt 5.2.7.</p> <p>c: Gegensätzliche Angaben: „doppelblind“ laut He 2004, „offen“ laut Dickinson 2006 und Jürgens 2004.</p> <p>d: Gegensätzliche Angaben bei He 2004 (als „nicht doppelblind“ bezeichnet, die Outcomeerhebung erfolgte in Unkenntnis der Gruppenzuordnung) und Jürgens 2004 („doppelblind“).</p>

5.2.7 Studienspiegel

In Tabelle 6 findet sich eine Auflistung der in den einzelnen relevanten Übersichten inkludierten randomisierten Studien. Die entsprechenden Referenzen sind in Abschnitt 8.1 angeführt.

Bei einer Studie (ANHMRC 1989) traten Unklarheiten auf, die zu einer Sichtung der entsprechenden Primärliteratur veranlassten. Wie sich herausstellte, wurde in den 2 zugehörigen Publikationen (ANHMRC 1989P und ANHMRC 1989X) über 2 voneinander nicht unabhängige Stichproben aus einer Studienpopulation berichtet. Unklar bleibt, ob diese Studie primär als Parallelstudie angelegt war und danach im Sinne einer Cross-over-Studie weitergeführt wurde oder ob es sich dabei primär um eine Cross-over-Studie handelt, deren erste Periode als Parallelstudie publiziert wurde. Dies war selbst auf Primärliteraturebene nicht sicher zu klären. Dass beide Publikationen bei He 2004 in den Meta-Analysen als voneinander unabhängige Studien berücksichtigt wurden, ist diskussionswürdig und muss bei der Bewertung der berichteten Ergebnisse dieser Übersicht berücksichtigt werden.

Tabelle 6: In den systematischen Übersichten berücksichtigte RCTs mit hypertensiven Patienten (Studienspiegel)

Studien	Dickinson 2006	He 2004	Hooper 2004	Jürgens 2004
Follow-up \geq 4 Wochen				
PARIJS 1973	-	x	-	x
MORGAN 1978	-	-	x	x
COSTA 1981	x	-	x	
MORGAN 1981	-	x	-	x
AMBROSIONI 1982	-	-	-	x
BEARD 1982	-	-	-	x
MACGREGOR 1982	-	x	-	x
THALER 1982	-	-	x	-
PUSKA 1983	-	x	-	x
SILMAN 1983	x	x	x	x
WATT 1983	-	x	-	x
ERWTEMAN 1984	-	x	-	x
FAGERBERG 1984	-	-	-	x
MAXWELL 1984	x	-	-	x
RICHARDS 1984		x	-	x
FAGERBERG 1985	x	-	-	-
ANHMRC 1986	x	x	-	x
LOGAN 1986	-	-	-	x
GROBBEE 1987	-	x	-	x
MACGREGOR 1987	-	-	-	x
MORGAN 1987	-	-	x	x
ANHMRC 1989P	-	x	-	x
1989X	x	x	-	-
MACGREGOR 1989	-	x	-	x

(Fortsetzung)

Tabelle 6: In den systematischen Übersichten berücksichtigte RCTs mit hypertensiven Patienten (Studienspiegel) (Fortsetzung)

Studien	Dickinson 2006	He 2004	Hooper 2004	Jürgens 2004
PARKER 1990	-	-	-	x
CARNEY 1991	-	-	-	x
SINGER 1991	-	-	-	x
ALLI 1992	x	-	x	-
BENETOS 1992	-	x	-	x
SCIARRONE 1992	-	-	-	x
FOTHERBY 1993	-	x	-	x
REDON-MAS 1993	-	-	-	x
JULA 1994	x	-	-	x
ARROLL 1995	-	-	x	-
CAPPUCCIO 1997	-	x	-	x
MCCARRON 1997	-	-	-	x
MELAND 1997	-	x	-	-
WING 1998	-	-	-	x
AMES 2001	-	-	-	x
DASH 2001a/2001b	-	x	-	x
TONE 2001/1998	-	-	x	x
GATES 2004	-	x	-	-
SWIFT 2005	-	x	-	-
Follow-up < 4 Wochen*				
MARK 1975	-	-	-	x
SULLIVAN 1980	-	-	-	x
KOOLEN 1984	-	-	-	x
RESNICK 1985	-	-	-	x

(Fortsetzung)

Tabelle 6: In den systematischen Übersichten berücksichtigte RCTs mit hypertensiven Patienten (Studienspiegel) (Fortsetzung)

Studien	Dickinson 2006	He 2004	Hooper 2004	Jürgens 2004
KURTZ 1987	-	-	-	x
LAWTON 1988	-	-	-	x
MORGAN 1988	-	-	-	x
SHORE 1988	-	-	-	x
BRUUN 1990	-	-	-	x
DIMSDALE 1990	-	-	-	x
SCHMID 1990	-	-	-	x
EGAN 1991	-	-	-	x
DELRIO 1993	-	-	-	x
RUILOPE 1993	-	-	-	x
BUCKLEY 1994	-	-	-	x
ZOCCALI 1994	-	-	-	x
OVERLACK 1995	-	-	-	x
FELDMAN 1996	-	-	-	x
FERRI 1996	-	-	-	x
CUZZOLA 2001	-	-	-	x
* In der Übersicht von Jürgens beträgt der Anteil an Patienten aus Studien mit einer Interventionsdauer von < 4 Wochen weniger als 20 % (siehe Abschnitt 4.1.5).				

5.3 Ergebnisse zu den Therapiezielen

5.3.1 Datenbasis und Robustheit der Ergebnisse

Tabelle 7 gibt eine Übersicht, zu welchen vordefinierten Zielgrößen in den einzelnen systematischen Übersichten Daten erhoben bzw. Ergebnisse berichtet wurden.

Es ist ersichtlich, dass zu den vordefinierten patientenrelevanten Zielkriterien nur wenige Ergebnisse berichtet wurden.

Tabelle 7: Ergebnisdarstellung und Datenbasis der berichtsrelevanten Zielgrößen in den einzelnen systematischen Übersichten

	Dickinson 2006	He 2004	Hooper 2004	Jürgens 2004
Zielgrößen, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:				
Gesamtmortalität	0 Studien ^a	-	3 Studien	-
Kardiovaskuläre (koronare, zerebrovaskuläre und periphere arterielle) Morbidität und Mortalität	0 Studien ^a	-	2 Studien	-
Krankenhausaufenthalte, generell	-	-	-	-
Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie (terminale Niereninsuffizienz)	-	-	-	-
Berufs(un)fähigkeit	-	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)	-	-	1 Studie	-
Therapiezufriedenheit	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse	-	-	1 Studie	-
Surrogate				
Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung	6 Studien	19 Studien (SBD) 20 Studien (DBD)	4 Studien (SBD) 2 Studien (DBD)	53 Studien (SBD) 54 Studien (DBD)
Absetzen und / oder Reduktion vorbestehender antihypertensiver Medikation	-	-	2 Studien	-
Parameter der Blutdruckkontrolle	-	-	-	-
Verschlechterung der Nierenfunktion (GFR und Serumkreatinin)	-	-	-	-
Weitere Parameter				
Kochsalzexkretion im Urin	-	20 Studien	k. A. ^b	-

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisdarstellung und Datenbasis der berichtsrelevanten Zielgrößen in den einzelnen systematischen Übersichten (Fortsetzung)

SBD: systolischer Blutdruck. DBD: diastolischer Blutdruck. GFR: glomeruläre Filtrationsrate. k. A.: keine Angabe.

a: Daten zu diesen Zielgrößen sollten explizit analysiert werden, es wurden jedoch keine relevanten Studien identifiziert.

b: In der Analyse wird keine Unterscheidung zwischen hyper- und normotensiven Teilnehmern vorgenommen.

Dargestellt ist die Anzahl der Primärstudien als Datenbasis, auf die sich die Angaben in der systematischen Übersicht zu dem jeweiligen Zielkriterium beziehen.

In diesem Zusammenhang sei auf die wissenschaftliche Intention der einzelnen Übersichten hingewiesen.

Die Übersicht Dickinson 2006 war auf die Auswertung der Effekte auf den Blutdruck ausgerichtet. Es sollten jedoch auch explizit Angaben zur Gesamtmortalität sowie zu fatalen und nicht fatalen Herzinfarkten und Schlaganfällen aus den Primärstudien extrahiert werden. Die Autoren konstatieren, dass die eingeschlossenen RCTs aufgrund der relativ geringen Patientenzahl und der relativ kurzen Studiendauern keine Aussagen hierzu zuließen; entsprechend werden keine näheren Ergebnisse diesbezüglich berichtet.

Die Autorengruppen um He und Jürgens (He 2004 und Jürgens 2004) fokussierten neben der Evaluation der Effekte auf den Blutdruck in ihren Arbeiten auf Effekte weiterer Surrogatparameter (Renin, Aldosteron, Katecholamine, Lipide etc.). He et al. konstatieren explizit in der Diskussion ihrer Ergebnisse das Fehlen von Evidenz zu Effekten von Interventionsstudien auf die Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität und sie stellen ausführlich die Ergebnisse von epidemiologischen Beobachtungsstudien dar. Jürgens et al. stellen ausdrücklich fest, dass die Frage nach einem möglichen Nutzen hinsichtlich Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität durch eine Kochsalzreduktion aufgrund der in ihrer Übersicht berücksichtigten Studien nicht beantwortet werden kann, da die meisten Studien zu kurz waren und relevante Ergebnisse nicht berichtet wurden.

Demgegenüber war die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte wie Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse das Hauptziel der Übersicht der Autorengruppe Hooper (Hooper 2004). Außerdem untersuchten die Autoren auch weitere Effekte hinsichtlich des Blutdruckes, der Anzahl und Dosis antihypertensiver Wirkstoffe, der Gewichtsänderungen, der Lebensqualität sowie der Kochsalzsekretion im Urin.

Die Daten auf Basis der Sekundärliteratur deckten also die Fragestellungen dieses Berichtes zu den patientenrelevanten Therapiezielen nicht vollständig ab. Daher war anhand dieser Datenbasis eine valide Bewertung aller Aspekte nicht möglich und es bestand Unsicherheit hinsichtlich der Robustheit der Ergebnisse zu diesen Fragestellungen.

Diese Unsicherheit lag vor allem darin, dass nicht mit hinreichender Sicherheit zu klären war, ob zu manchen Endpunkten tatsächlich auf Ebene der Primärliteratur keine (weiteren) Daten vorhanden sind oder ob diese Daten nur nicht in der Sekundärliteratur berichtet wurden – Letzteres entweder weil die Erhebung dieser Daten gar nicht Ziel der systematischen Übersicht war oder weil die Erhebung dieser Daten von den Autoren der Übersichten zwar geplant war, aber keine Daten identifiziert und dann auch nicht berichtet wurden.

Daher wurde eine Stichprobe der in den Übersichten inkludierten Primärstudien (vgl. Tabelle 6) analysiert, um zu prüfen, ob Angaben zu den patientenrelevanten Therapiezielen dieses Berichtes vorhanden sind und ob diese möglicherweise Fazitrelevanz aufweisen.

Es ist wahrscheinlich, dass angemessene Daten zur Beurteilung dieser patientenrelevanten Therapieziele vor allem in großen Primärstudien zu erwarten sind. Daher umfasste die Stichprobe sämtliche Primärstudien, die nach Angaben der Übersichten eine Laufzeit über 6 Monate hatten und / oder mit mehr als 100 randomisierten Teilnehmern durchgeführt wurden. Auch bei unklaren Angaben in den Übersichten wurde die jeweilige Primärstudie in der Stichprobe berücksichtigt.

Es wurde davon ausgegangen, dass entsprechend große Untersuchungen zur Hypertoniebehandlung stets auch Angaben zum Effekt der Behandlung auf den Blutdruck der Teilnehmer enthalten und dass es daher hinreichend sicher ist, dass derart große Studien in Übersichten zu blutdruckbezogenen Effekten berücksichtigt werden.

Tabelle 8: Zur Robustheitsprüfung herangezogene Primärstudien

Studien	Relevante Informationen zu den im Rahmen des Berichtes patientenrelevanten Therapiezielen
PARIJS 1973	Keine Angaben
MORGAN 1978	Keine Angaben
COSTA 1981	Keine Angaben
MORGAN 1981	Keine Angaben
MORGAN 1978	Keine Angaben
COSTA 1981	Keine Angaben
THALER 1982	Es wurde nach der Auftretenshäufigkeit von Muskelkrämpfen gefragt. Diese war bereits zu Studienbeginn in den Vergleichsgruppen ungleich verteilt, mehr Teilnehmer der Interventionsgruppe berichteten von entsprechenden Problemen: In der Interventionsgruppe hatten zu Beginn der Studie 69,2 % der Patienten zumindest gelegentliche Probleme mit Muskelkrämpfen und nach 8 Monaten 58,2 %. Das entspricht in etwa dem Anteil in der Kontrollgruppe jeweils zu Beginn und nach 8 Monaten (60,5 % und 58,7 %).

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Zur Robustheitsprüfung herangezogene Primärstudien (Fortsetzung)

Studien	Relevante Informationen zu den im Rahmen des Berichtes patientenrelevanten Therapiezielen
SILMAN 1983	Keine Angaben
ERWTEMAN 1984	Keine Angaben
ANHMRC 1986	Keine Angaben
LOGAN 1986	Keine Angaben
MORGAN 1987	Keine Angaben
ANHMRC 1989P	Keine Angaben
1989X	Keine Angaben
ALLI 1992	Keine Angaben
REDON-MAS 1993	Keine Angaben
JULA 1994	Keine Angaben
ARROLL 1995	Keine Angaben
TONE 2001/1998	Für unerwünschte Ereignisse insgesamt zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe (reduzierte Kochsalzzufuhr) und der Vergleichsgruppe (üblicher Lebensstil). Lediglich für Kopfschmerzen wurde ein signifikanter Unterschied zugunsten der verminderten Kochsalzaufnahme berichtet, für weitere Formen unerwünschter Ereignisse bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede. Kardiovaskuläre Ereignisse waren Teil des kombinierten primären Endpunktes. Die Auftretenshäufigkeit war unter reduzierter Kochsalzzufuhr nicht signifikant geringer als unter Kontrollbedingungen. ^a
a: Angaben zu Muskelkrämpfen werden nicht gemacht.	

Ergänzend zu dieser Prüfung der Primärstudien, die während des von den systematischen Übersichten abgedeckten Zeitraums publiziert wurden, wurde eine gezielte Ergänzungsrecherche für den Zeitraum nach der letzten Suche der systematischen Übersichten durchgeführt, um aktuelle und in den systematischen Übersichten nicht berücksichtigte Primärstudien zu identifizieren und diese ebenfalls auf fazitrelevante Daten zu prüfen. Diese Ergänzungsrecherche umfasste sämtliche relevanten Primärstudien, unabhängig von ihrer Größe. Es galten die gleichen Einschlusskriterien, wie sie für die RCTs innerhalb der systematischen Übersichten galten (E5 bis E8, vgl. 4.1.6). Die verwendete Suchstrategie ist in Anhang A dargestellt. Von insgesamt 175 Treffern wurden nach Sichtung auf Abstractebene 14 Volltexte eingehender analysiert. Keine der 14 Volltextpublikationen wurde

eingeschlossen (Anhang C), somit wurde auf dieser Basis keine relevante Primärstudie identifiziert und keine zusätzliche fazitrelevante Information gewonnen.

Durch die stichprobenhafte Prüfung der Primärstudien wurden keine zusätzlichen Informationen zu den patientenrelevanten Therapiezielen dieses Berichtes mit entsprechender Fazitrelevanz erhalten. Somit bestand eine ausreichende Sicherheit, dass die Ergebnisse des Berichtes hinreichend robust sind und das Einbeziehen von zusätzlichen Primärstudien die auf den systematischen Übersichten basierenden Ergebnisse des Berichtes nicht wesentlich ändern würde.

Detaillierte Ausführungen zu den berichteten Ergebnissen zu den einzelnen Therapiezielen auf Grundlage der Sekundärliteratur sind in den nachfolgenden Unterkapiteln dargestellt.

5.3.2 Patientenrelevante Therapieziele

Gesamtmortalität

Als einzige systematische Übersicht nennt Hooper 2004 Resultate zur Gesamtmortalität aus 3 von 8 berücksichtigten Primärstudien. Es wurde zwar eine Meta-Analyse gerechnet, nicht aber für die Subgruppe der hypertensiven Patienten. Die erste dieser 3 Studien mit 67 unbehandelten hypertensiven Patienten (Morgan 1978) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR: 0,78 [95 %-KI: 0,23 bis 2,64]), wobei in der Interventionsgruppe 4 Todesfälle und in der Kontrollgruppe 5 auftraten. Angaben zu den Todesursachen liegen vor: In der Interventionsgruppe waren die Todesfälle Folge eines zerebrovaskulären Ereignisses mit Bronchospasmus, eines Myokardinfarkts, einer Herzinsuffizienz oder einer kardiorespiratorischen Insuffizienz. In der Kontrollgruppe traten 5 Todesfälle auf, je einer infolge einer Arthritis, einer Herzinsuffizienz, eines zerebrovaskulären Ereignisses, eines Lungenödems und einer unbekanntem Ursache. Für die zweite und dritte Studie, eine mit unbehandelten hypertensiven Patienten (Alli 1992) und eine mit medikamentös behandelten hypertensiven Patienten (TONE), wurden keine Todesfälle berichtet. Zu den 5 weiteren relevanten Primärstudien in dieser Übersicht gab es keine Angaben hinsichtlich der Gesamtmortalität.

Dickinson et al. (Dickinson 2006) geben an, dass prinzipiell eine Analyse dieses Endpunktes in ihrer Übersicht geplant war. Sie stellen jedoch fest, dass keine der eingeschlossenen Studien eine ausreichende Größe oder Beobachtungsdauer aufwies, um Rückschlüsse bezüglich eines Effektes auf die Gesamtmortalität zu ermöglichen.

In He 2004 und Jürgens 2004 werden keine Ergebnisse diesbezüglich berichtet (siehe auch Abschnitt 5.3).

Kardiovaskuläre (koronare, zerebrovaskuläre und periphere arterielle) Morbidität und Mortalität

Unter den eingeschlossenen Übersichten wurden ebenfalls nur in der Übersicht von Hooper et al. Resultate zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (45 Ereignisse bei 40 bis 42 Patienten unter salzarmer Diät versus 58 Ereignisse bei 49 bis 51 Kontrollpatienten²) aus 2 von 8 in dieser Übersicht berücksichtigten Studien berichtet (Morgan 1978, TONE). Für Alli 1992 wurde ein Fall von ischämischem Herzinfarkt berichtet, der aber weder der Interventions- noch der Kontrollgruppe zugeordnet wurde. Die Meta-Analyse zum Endpunkt Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR: 0,82 [95 %-KI: 0,56 bis 1,21]). Es waren insgesamt 748 hypertensive Patienten eingeschlossen (Morgan 1978, TONE). In Morgan 1978 wurden in der Interventionsgruppe 6 Ereignisse (2 Herzinsuffizienzen, 4 kardiovaskuläre Todesfälle, je ein Mal aufgrund: zerebrovaskuläres Ereignis mit Bronchospasmus, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, kardiorespiratorische Insuffizienz) versus 5 Ereignisse in der Kontrollgruppe (3 Herzinsuffizienzen, 2 kardiovaskuläre Todesfälle, je ein Mal aufgrund: Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläres Ereignis) berichtet. In der TONE-Studie wurden 39 kardiovaskuläre Ereignisse bei 36 Personen in der Interventionsgruppe und 53 kardiovaskuläre Ereignisse bei 46 Personen in der Kontrollgruppe angegeben (unter anderen Insult, TIA, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Arrhythmien), kardiovaskulär bedingte Todesfälle wurden nicht berichtet (siehe auch Abschnitt 5.3.1).

Dickinson et al. (Dickinson 2006) geben an, dass prinzipiell eine Analyse hinsichtlich fataler und nicht fataler Herzinfarkte und Schlaganfälle in ihrer Übersicht geplant war. Sie stellen jedoch fest, dass keine der eingeschlossenen Studien eine ausreichende Größe oder Beobachtungsdauer aufwies, um entsprechende Rückschlüsse zu ermöglichen.

In He 2004 und Jürgens 2004 wurden keine Angaben zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität gemacht (siehe auch Abschnitt 5.3).

Krankenhausaufenthalte, generell

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben in den Übersichten.

Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie (terminale Niereninsuffizienz)

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben in den Übersichten.

² Es gibt keine genauen Angaben dazu, wie viele Patienten die Ereignisse erlitten.

Berufs(un)fähigkeit

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben in den Übersichten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)

In keiner der Übersichten wurden Angaben zur Lebensqualität unter Verwendung von üblichen Messinstrumenten gemacht. Lediglich in einer Arbeit (Hooper 2004) wurden im Kapitel „Lebensqualität“ deskriptive Angaben aus einer in diese Übersicht inkludierten Studie zum täglichen Umgang mit Kochsalz berichtet (Thaler 1982). In dieser Studie berichteten die Patienten, dass sie es nicht schwierig fanden, die Mahlzeiten nicht nachzusalzen, vielen sei es jedoch schwergefallen, beim Kochen weniger zu salzen. Die meisten fanden das wenig gesalzene Brot (Salzanteil von 2,1 % auf 1,0 % Trockengewicht gesenkt) und die salzfreie Butter akzeptabel. Nur 13 % der Patienten haben ihre salzreduzierte Diät als unangenehm empfunden. Angaben zur Art der Erhebung dieser Daten in der Studie Thaler 1982 finden sich in Hooper 2004 nicht. Die Abbruchrate als ein möglicher Marker für Lebensqualität war in den RCTs in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar niedrig, eine separate Analyse für die Hypertoniker liegt nicht vor.

In den übrigen 3 Übersichten wurden keine Angaben zur Lebensqualität gemacht.

Therapiezufriedenheit

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben in den Übersichten.

Unerwünschte Ereignisse

Nur in der Übersicht Hooper 2004 wurden Angaben zum Auftreten von Muskelkrämpfen bei unbehandelten Patienten (Thaler 1982) und von Kopfschmerzen bei medikamentös behandelten Patienten (TONE) gemacht. Die Häufigkeit des Auftretens von Muskelkrämpfen bei Thaler 1982 wurde im achten Monat der Studie mittels einer 4-stufigen Skala erhoben (nähere Angaben zu diesem Instrument finden sich nicht). 30 % der Patienten unter salzarmer Diät und 13 % der Patienten in der Kontrollgruppe berichteten über sehr häufiges oder häufiges Auftreten von Muskelkrämpfen³. Für die TONE-Studie wird von Hooper et al. lediglich festgestellt, dass Kopfschmerzen bei Patienten unter salzarmer Diät gegenüber Patienten der Kontrollgruppe statistisch signifikant weniger häufig auftraten. Auch hier fehlen weitergehende Angaben auf Grundlage der Sekundärliteratur (siehe auch Abschnitt 5.3.1).

³ Diese Unterschiede, d. h. häufigere Muskelkrämpfe unter Kochsalzrestriktion (29,9 % vs. 12,7 %), wurden nach einem Zeitraum von 8 Monaten beobachtet. Allerdings bestanden diese Unterschiede bereits zu Beginn der Untersuchung (29,5 % vs. 15,3 %). Weitere Informationen aus der Primärstudie in Abschnitt 5.3.1.

5.3.3 Surrogate

Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung

In allen eingeschlossenen Übersichten gab es Angaben zum Blutdruck. Eine detaillierte Ergebnisübersicht gibt Tabelle 9.

Die Übersicht Dickinson 2006 schloss Studien mit hypertensiven Patienten von einer Dauer von 8 bis 52 Wochen ein. Obwohl die Einschlusskriterien prinzipiell auch Studien mit antihypertensiv behandelten Patienten zuließen, beinhaltete die Analyse der Autoren für Effekte auf den Blutdruck lediglich Primärstudien mit Patienten mit unbehandelter Hypertonie. Diese Information war jedoch nicht unmittelbar der Übersicht zu entnehmen, sondern konnte erst nach Sichtung der inkludierten RCTs unter Betrachtung ihrer Ein- und Ausschlusskriterien ermittelt werden.

Die präsentierten Ergebnisse basieren auf einer metaanalytischen Auswertung von 6 Studien mit insgesamt 450 bzw. 454 Patienten (siehe Erläuterung zu Tabelle 3). Ein mittleres Alter von 52 Jahren ist angegeben. 2 der insgesamt 8 in dieser Übersicht identifizierten Studien wurden von der Analyse ausgeschlossen (Costa 1981, Maxwell 1984): Maxwell 1984 wurde aufgrund fehlender Daten ohne nähere Angaben von der Analyse ausgeschlossen und Costa 1981 wurde von den Autoren als qualitativ grob mangelhaft bewertet und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Eine Ergebnisbewertung, basierend auf den übrigen 6 Studien, wurde von den Autoren gegenüber einer Gesamtauswertung aller Studien als valider erachtet. Die Ergebnisse einer solchen Auswertung unter Nichtberücksichtigung der Studien Maxwell 1984 und Costa 1981 erwiesen sich als homogen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde festgestellt im Effekt sowohl auf den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck, jeweils zugunsten der Gruppe der Patienten unter kochsalzreduzierender Intervention. Die Differenz zwischen den Gruppen betrug im Fall des SBD -3,6 (95 %-KI: -4,6 bis -2,5) mmHg und beim DBD -2,5 (95 %-KI: -3,2 bis -1,7) mmHg. Die Autoren berichteten des Weiteren, dass in einer Sensitivitätsanalyse, welche nur Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten berücksichtigte (Silman 1983, Alli 1992, Jula 1994), die Blutdruckdifferenz zwischen den Gruppen nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich war. Es wurde eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen Studiengröße und Behandlungseffekt im Falle des diastolischen Blutdruckes gefunden, d. h. kleinere Untersuchungen zeigten eine größere Reduktion des diastolischen Blutdrucks. Allerdings war auch bei größeren Studien die gefundene Differenz des diastolischen Blutdrucks zwischen den Gruppen statistisch signifikant.

In He 2004 wird auf der Basis von 20 Vergleichen (siehe Tabelle 3) aus Primärstudien mit unbehandelten hypertensiven Patienten im Alter von 50 Jahren (Median) und einer Studiendauer von 5 Wochen (Median) über eine statistisch signifikante Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks in der Patientengruppe mit Salzrestriktion

gegenüber der Kontrollpopulation berichtet. Von den Autoren wurde sowohl ein Modell mit festen Effekten als auch mit zufälligen Effekten gerechnet. Im vorliegenden Bericht werden aufgrund der hohen Heterogenität sowohl für den systolischen ($I^2 = 62\%$) als auch für den diastolischen Blutdruck ($I^2 = 50\%$) die Ergebnisse des Modells mit zufälligen Effekten präsentiert (Tabelle 9).

In dieser Auswertung war sowohl die Änderung des systolischen als auch die des diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf zwischen den Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten der Gruppe der Patienten mit Salzreduktion. Die Differenz zwischen den Gruppen betrug für den SBD -5,3 (95 %-KI: -6,7 bis -3,9) mmHg und für den DBD -2,8 (95 %-KI: -3,6 bis -2,0) mmHg. Als mögliche Ursachen für die gefundene Heterogenität wurden von den Autoren das unterschiedliche Publikationsdatum, Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit und der Blutdruckhöhe, Menge und Dauer der Salzreduktion und die Studienqualität genannt. Diesbezügliche Sensitivitätsanalysen wurden von den Autoren aufgrund der geringen Zahl von Studien mit passenden Einschlusskriterien und der begrenzten Information innerhalb der Publikationen nicht durchgeführt.

Grundsätzlich sei im Rahmen der Ergebnisinterpretation dieser Übersicht auf den methodisch diskussionswürdigen Umgang mit der ANHMRC-Studie (ANHMRC 1989P und ANHMRC 1989X) hingewiesen (siehe Abschnitt 5.2.7). In die Meta-Analyse gehen beide Publikationen wie voneinander unabhängige Studien ein. In der Analyse der Effekte auf den systolischen Blutdruck beträgt die Gewichtung von ANHMRC 1989X 30 % und von ANHMRC 1989P 7 %, bezüglich des diastolischen Blutdruckes 34 % (ANHMRC 1989X) bzw. 7 % (ANHMRC 1989P)⁴. Das Verzerrungspotenzial kann jedoch als gering eingestuft werden, da die Effektschätzer wie die Konfidenzintervallgrenzen nicht auffällig sind im Vergleich zu denen der anderen Studien. Eine bedeutsame Änderung des gepoolten Schätzers ist unter Nichtberücksichtigung der Studien nicht zu erwarten.

In Hooper 2004 wurde über 8 Studien berichtet, davon 5 Studien mit Patienten mit unbehandelter Hypertonie und 3 Studien mit Patienten mit behandelter Hypertonie. Das Patientenalter variierte zwischen den Studien. Die Studie mit den jüngsten Patienten war Costa 1981 (Spannweite von 16 bis 31 Jahre), jene mit den durchschnittlich ältesten Patienten war TONE (mittleres Alter 67 Jahre).

Eine metaanalytische Auswertung findet sich nur für Patienten mit unbehandelter Hypertonie (Angaben zu Gründen, warum die 3 Studien mit Patienten mit behandelter Hypertonie nicht zusammengefasst wurden, fanden sich in der Publikation nicht). Die Behandlungsdauer in diesen Studien betrug 8 bis 24 Monate. Die Analyse der unbehandelten Hypertoniker fand einen statistisch signifikanten Unterschied in der Änderung des systolischen Blutdrucks

⁴ Nach Darstellung zum Modell mit festen Effekten, es sind keine expliziten Angaben zum Modell mit zufälligen Effekten berichtet.

zwischen der Gruppe mit Kochsalzreduktion und der Kontrollgruppe für den Zeitraum bis 12 Monate. Für den diastolischen Blutdruck war der Effekt nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Differenz zwischen den Gruppen betrug für den SBD -8,0 (95 %-KI: -15,8 bis -0,2) mmHg und für den DBD -4,7 (95 %-KI: -9,3 bis 0,04) mmHg zugunsten der Gruppe mit Kochsalzreduktion (Modell mit zufälligen Effekten). Der jeweilige Test auf Heterogenität war für die SBD-Analyse und die DBD-Analyse nicht signifikant. Für den Behandlungszeitraum über 12 Monate wurde nur eine Studie mit einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten für 62 Patienten ausgewertet (Morgan 1978). Eine statistisch nicht signifikant größere Reduktion des systolischen Blutdrucks von -1,5 (95 %-KI: -12,6 bis 9,6) mmHg wurde in der Gruppe mit reduziertem Salzkonsum im Vergleich zur Kontrollgruppe berichtet. Für die diastolische Blutdruckänderung liegt hier mit -7,0 (95 %-KI: -12,5 bis -1,5) mmHg eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen vor. Aus diesem Einzelergebnis einer Studie kann aufgrund der geringen Studienqualität und niedrigen Teilnehmerzahl aber keine valide Bewertung eines möglichen Langzeiteffektes abgeleitet werden.

In die Übersicht Jürgens 2004 wurden insgesamt 54 Studien eingeschlossen⁵. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 49 Jahre (Spannweite 23 bis 73 Jahre). Durch Bildung mehrerer Subgruppen aus einzelnen Studien wurden schließlich 58 Gruppenvergleiche bewertet, die von den Autoren wie Einzelstudien behandelt wurden. Der Anteil der analysierten Patienten aus Studien mit ≥ 4 Wochen Interventionsdauer war größer als 80 % (Tabelle 3). Die Analyse der Blutdruckdaten erfolgte nicht separat für behandelte bzw. unbehandelte Patienten. Im Falle einer begleitenden antihypertensiven Medikation wurden nur solche Primärstudien berücksichtigt, bei denen diese in beiden Gruppen identisch war, was für 13 nicht näher benannte Studien berichtet wird. Die Blutdruckänderung über alle den Einschlusskriterien entsprechenden Studien betrug in der Gruppe mit reduziertem Salzkonsum im Vergleich zur Kontrollgruppe für den systolischen Wert -4,2 (95 %-KI: -5,1 bis -3,3) mmHg und für den diastolischen Wert -1,9 (95 %-KI: -2,5 bis -1,3) mmHg. Diese Änderungen waren statistisch signifikant. Es bestanden keine Hinweise auf Heterogenität für den SBD ($I^2 = 0\%$) und Hinweise auf eine geringe Heterogenität für den DBD ($I^2 = 7\%$).

Insgesamt wurden Ergebnisse von Patienten mit medikamentös unbehandelter Hypertonie in 3 Übersichten berichtet. Bei Jürgens 2004 wurde keine für den Faktor Begleitmedikation stratifizierte Ergebnisanalyse der Primärstudien durchgeführt. Übereinstimmend fand sich in allen Arbeiten eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des systolischen Blutdrucks in der Gruppe mit reduzierter Salzzufuhr. Dies galt auch für den diastolischen Blutdruck – mit Ausnahme einer Übersicht (Hooper 2004), in welcher ein statistisch nicht signifikanter Trend in dieselbe Richtung ermittelt wurde.

⁵Siehe auch Anmerkung h in Tabelle 3.

Präzise Aussagen zur Nachhaltigkeit eines blutdrucksenkenden Effektes im zeitlichen Verlauf lassen sich aus den vorhandenen Arbeiten nicht ableiten. In einer Langzeitstudie von 1978 (Morgan 1978), allerdings mit einer geringen Teilnehmerzahl und fraglicher methodischer Qualität, wurde unter 24-monatigem Follow-up ein geringerer blutdrucksenkender Effekt systolisch und ein stärkerer Effekt für den diastolischen Wert als in Kurzzeitstudien (4 Studien mit 6 bis 12 Monaten Follow-up) gefunden.

Für Patienten mit bestehender medikamentöser antihypertensiver Therapie ist eine exakte Quantifizierung eines möglichen Effektes durch eine Verringerung der Kochsalzzufuhr aufgrund fehlender separater Auswertungen entsprechender Studien in den eingeschlossenen Übersichten nicht möglich.

Tabelle 9: Änderung des Blutdrucks in den Übersichten

Übersicht (n Studien)	Behandlungseffekt auf die mittlere Blutdruckänderung über die Studiendauer in Modellen mit zufälligen Effekten ^a			
	WMD /Angaben zur Heterogenität			
	Systolischer Blutdruck WMD [mmHg]	Test auf Heterogenität	Diastolischer Blutdruck WMD [mmHg]	Test auf Heterogenität
Dickinson 2006^b Pat. m. unbehandelter HT ^c : Follow-up bis 12 Mo. (n=6) Follow-up ≥ 6 Mo. (n=3)	-3,6 (95 %-KI: -4,6 bis -2,5) ns ^d	I ² =0 % (p=k. A.)	-2,5 (95 %-KI: -3,2 bis -1,7) ^d ns ^c	I ² =4 % (p=k. A.)
He 2004^f Pat. m. unbehandelter HT: Follow-up bis 12 Mo. (SBD n=19; DBD n=20)	-5,3 (95 %-KI: -6,7 bis -3,9) ^g	I ² =62 % ^g (p=k. A.)	-2,8 (95 %-KI: -3,6 bis -2,0) ^g	I ² =50 % ^g (p=k. A.)
Hooper 2004 Pat. m. unbehandelter HT ^h : Follow-up bis 12 Mo. (n=4) ⁱ Follow-up über 12 Mo. (n=1)	-8,0 (95 %-KI: -15,8 bis -0,2) -1,5 (95 %-KI: -12,6 bis 9,6)	I ² =43 % p=0,15	-4,7 (95 %-KI: -9,3 bis 0,04) -7,0 (95 %-KI: -12,5 bis -1,5)	I ² =0 % p=0,67
Jürgens 2004 Pat. m. HT ^j : Follow-up bis 12 Mo. (SBD n=53; DBD n=54)	-4,2 (95 %-KI: -5,1 bis -3,3)	I ² =0 % p=0,59	-1,9 (95 %-KI: -2,5 bis -1,3)	I ² =7 % p=0,33

WMD: gewichtete mittlere Differenz. HT: Hypertonie. I²: Higgins I². k. A.: keine Angabe. ns: nicht signifikant. Mo.: Monate. SBD: systolischer Blutdruck. DBD: diastolischer Blutdruck. KI: Konfidenzintervall.

- a: Eine Ausnahme ist Jürgens 2004 – hier werden nur Ergebnisse von Modellen mit festen Effekten berichtet.
- b: Angaben beziehen sich auf die Ergebnisse einer Meta-Analyse auf Basis von 6 Studien (Ausschluss einer Studie mit geringer methodischer Qualität [Costa 1981] und einer weiteren aufgrund fehlender Daten [Maxwell 1984]).
- c: Nach den Einschlusskriterien der Übersicht konnten grundsätzlich auch Studien an Patienten mit behandelter Hypertonie inkludiert werden. Aus den Einschlusskriterien der in der Analyse berücksichtigten Primärstudien war jedoch ersichtlich, dass in diesen lediglich Patienten mit unbehandelter Hypertonie untersucht wurden.
- d: Lt. Text war in der Sensitivitätsanalyse von Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten (n=3) der gefundene Effekt hinsichtlich des Blutdrucks nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich.
- e: Für den diastolischen Blutdruck wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Studiengröße und Behandlungseffekt gefunden. Kleinere Untersuchungen zeigten eine größere Reduktion des diastolischen Blutdrucks, wobei jedoch auch die gefundene Differenz des diastolischen Blutdrucks bei größeren Studien statistisch signifikant war.
- f: Unklarheiten bezüglich des Umgangs mit der ANHMRC-Studie (ANHMRC 1989 P/X). Siehe hierzu auch Abschnitt 5.2.7.
- g: Die Angaben zur Heterogenitätsstatistik beziehen sich hier auf die Ergebnisse eines Modells mit festen Effekten. Die nebenstehenden Ergebnisse ergeben sich aus Angaben zu einem Modell mit zufälligen Effekten, für das keine Heterogenitätsstatistik vorliegt.
- h: Lt. Angabe der Autoren wiesen alle Studien mit unbehandelter Hypertonie eine niedrige Studienqualität auf.
- i: In die Arbeiten von Hooper 2004 und 2002 wurde ohne weitere Angaben eine unterschiedliche Anzahl an Studien in die Meta-Analyse für den diastolischen Blutdruck eingeschlossen. Bei der Auswertung des diastolischen Blutdrucks in der älteren Arbeit (Hooper 2002) waren 4 RCTs einbezogen (Morgan 1978, Alli 1992, Silman 1983, Costa 1981); WMD: -4,5 [95 %-KI: 8,7 bis 0,4]. Die in dieser Tabelle gelisteten Blutdruckänderungen stammen aus der neueren Publikation der Autorengruppe (Hooper 2004), in welcher ohne Angabe von Gründen der diastolische Blutdruck aus nur 2 RCTs ausgewertet wurde (Morgan 1978, Silman 1983).
- j: Keine getrennten Angaben zu behandelten bzw. unbehandelten Patienten vorhanden.

Absetzen und / oder Reduktion vorbestehender antihypertensiver Medikation

Zu diesem Endpunkt gab es in Hooper 2004 Angaben aus 2 von 3 Studien mit behandelten hypertensiven Patienten (Morgan 1987, TONE). In der Publikation von Morgan et al. wurden nach 6 Monaten 4 von 10 Patienten aus der Interventionsgruppe versus 9 von 10 Patienten aus der Kontrollgruppe erneut medikamentös antihypertensiv behandelt (RR: 0,44 [95 %-KI: 0,2 bis 0,98]). In der TONE-Studie war die Wiederaufnahme der antihypertensiven Medikation nur Teil eines kombinierten Endpunktes, weshalb diesbezügliche Ergebnisse keine Aussagen zum im Rahmen dieses Projektes betrachteten isolierten Auftreten dieses Endpunktes zulassen.

Parameter der Blutdruckkontrolle

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

Verschlechterung der Nierenfunktion (GFR und Serumkreatinin)

Zu diesem Endpunkt gab es keine Angaben.

5.3.4 Weitere Parameter**Kochsalzexkretion im Urin**

In den Übersichten von He 2004 und Hooper 2004 wurden Angaben zur Natrium- bzw. Kochsalzexkretion im Urin gemacht.

In den von He et al. (He 2004) inkludierten Studien betrug die Kochsalzausscheidung im Urin bei hypertensiven Patienten in den Interventionsgruppen im Median 87 mmol/24 h (5,1 g/Tag, Spannweite 57 bis 125 mmol [3,4 bis 7,4g/Tag]). In der Kontrollgruppe lag die mittlere Kochsalzausscheidung im Median bei 162 mmol/24 h (9,5 g/Tag, Spannweite 125 bis 191 mmol [7,4 bis 11,2 g/Tag]). Die mediane Differenz der Kochsalzexkretion zwischen der hypertensiven Patientengruppe mit Salzrestriktion und der hypertensiven Gruppe mit normaler Salzaufnahme betrug -78 mmol (4,6 g/Tag, Spannweite -53 bis -117 mmol [-3,1 bis -6,9 g/Tag]). In der Meta-Regressionsanalyse zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Reduktion der Kochsalzaufnahme bzw. -exkretion und Blutdrucksenkung. So ging im Modell eine Kochsalzreduktion von 100 mmol/Tag (6 g/Tag) mit einer Senkung des SBD um 7,2 mmHg (95 %-KI: -5,6 bis -8,8) und des DBD um 3,8 mmHg (95 %-KI: -2,8 bis -4,7) einher. Bei einer Reduktion um 50 mmol/Tag (3 g/Tag) kann eine Senkung des SBD um 3,8 mmHg und des DBD um 1,9 mmHg erwartet werden (Schätzung auf Grundlage der grafischen Darstellung in der Publikation).

Bei Hooper 2004 wurde die Differenz der Kochsalzexkretion im Urin zwischen den beiden Behandlungsgruppen in einer Meta-Analyse für die beiden in der Übersicht betrachteten Behandlungszeiträume (6 bis 12 Monate und 13 bis 60 Monate) angegeben, jedoch nicht

getrennt für die Subgruppe der Hypertoniker. In die Analyse für den Zeitraum 6 bis 12 Monate waren 2 Studien eingeschlossen (Silman 1983, Thaler 1982), die insgesamt 90 unbehandelte Personen einschlossen und 1 Studie mit 975 behandelten hypertensiven Patienten (TONE). Die Einzelergebnisse zeigten alle eine signifikant geringere Natriumexkretion im Urin in den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Für den zweiten in der Übersicht betrachteten Behandlungszeitraum (13 bis 60 Monate) lagen entsprechende Ergebnisse nur aus einer Studie (TONE) vor und zeigten ebenfalls eine signifikant geringere Kochsalzexkretion in der Interventionsgruppe. Eine Meta-Regressionsanalyse wurde nur für die Studien mit normotensiven und hypertensiven Patienten gemeinsam durchgeführt. Eine Aussage anhand der Meta-Regressionsanalyse zum Aspekt der Effektmodifikation durch die Kochsalzexkretion kann daher für Patienten mit Hypertonie nicht getroffen werden.

5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Von den über die Recherche identifizierten 2555 Referenzen wurden 1064 Referenzen aufgrund des Publikationsdatums und weitere 1445 Referenzen bereits im Titel- und Abstractscreening als nicht relevant ausgeschlossen. 33 potenziell relevante Arbeiten wurden in der Volltextansicht als nicht relevant beurteilt, die restlichen 12 Publikationen wurden zunächst einer Qualitätsbewertung nach Oxman und Guyatt unterzogen. Für die Nutzenbewertung wurden schließlich 7 Publikationen berücksichtigt, die 4 unterschiedlichen Autorengruppen zugeordnet werden konnten. Die Ergebnisse basieren auf Auswertungen von insgesamt 62 randomisierten kontrollierten Studien, in denen die intendierte Kochsalzaufnahme in der Interventionsgruppe niedriger sein musste als in der Kontrollgruppe.

Gemäß den Angaben in den Übersichten ist zur methodischen Qualität der eingeschlossenen Primärstudien Folgendes zu bemerken: Ein Großteil der Arbeiten wurde zumindest einfach verblindet durchgeführt, wenngleich eine angemessene Beschreibung des Verblindungsverfahrens nur für wenige Primärstudien vorliegt. Eine adäquate Art der Randomisierung wird nur wenigen Arbeiten attestiert, für die meisten Studien bleibt dieses Qualitätskriterium unklar bzw. sind keine Angaben in den Übersichten vorhanden. Die Qualität der verdeckten Gruppenzuteilung wird in der Mehrzahl der Fälle als „unklar“ oder „inadäquat“ dargestellt, mit teilweise gegensätzlichen Angaben in den einzelnen Übersichten. Auch kann ein Verzerrungspotenzial durch inadäquaten Umgang mit fehlenden Werten nicht ausgeschlossen werden. Es kann somit insgesamt nicht von einer uneingeschränkt hinreichenden methodischen Qualität der Primärstudien ausgegangen werden.

In den Übersichten wurde keine Primärstudie identifiziert, deren primäre Zielsetzung die Untersuchung einer kochsalzreduzierenden Intervention hinsichtlich der Verhinderung von Folgekomplikationen wie Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität war. Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist eine Beurteilung des potenziellen Nutzens einer Salzreduktion als antihypertensive Therapie bei Patienten mit essenzieller Hypertonie in Hinblick auf diese Endpunkte nicht möglich.

Nur 1 Primärstudie (Silman 1983) war in allen 4 Übersichten eingeschlossen, 2 weitere Primärstudien (ANHMRC 1986 und 1989) waren in 3 Übersichten berücksichtigt. 20 Primärstudien gingen in jeweils 2 Übersichten ein, verteilt auf die verschiedenen Übersichten (siehe hierzu Tabelle 6). 39 Primärstudien wurden nur in jeweils 1 der Übersichten erfasst.

Wenngleich die Datenbasis unterschiedlich war, zeigten alle Übersichten, dass bei hypertensiven Patienten eine reduzierte Kochsalzaufnahme im Vergleich zu einer Kontrollbehandlung zu einer Reduktion des Blutdrucks führte.

Das Ausmaß des Unterschiedes zwischen den Vergleichsgruppen variierte zwischen den einzelnen Übersichten. Für eine Interventionsdauer bis zu 12 Monate wurde für den systolischen Blutdruck ein signifikanter blutdrucksenkender Vorteil gezeigt in einer

Größenordnung von jeweils im Mittel 3,6 bis 8,0 mmHg. Für den diastolischen Blutdruck wurde bei dieser Interventionsdauer nur in 3 Übersichten ein signifikanter blutdrucksenkender Vorteil gefunden, in einer Größenordnung von jeweils im Mittel 1,9 bis 2,8 mmHg. In der vierten Publikation wurde auch ein Vorteil beobachtet (Differenz gegenüber der Kontrollbehandlung von 4,7 mmHg), jedoch bestand keine statistische Signifikanz.

Diese Angaben beziehen sich auf Auswertungen zu Patienten ohne begleitende medikamentöse antihypertensive Behandlung aus 3 Übersichten und 1 Übersicht, die unbehandelte und behandelte Patienten in der Ergebnisdarstellung zusammenfasste (Jürgens 2004). Allerdings wäre eine Gesamtschau für diesen Zeitraum nur unwesentlich verändert, beschränkte man sie auf die Ergebnisse der medikamentös-antihypertensiv unbehandelten Patienten (SBD 3,6 bis 8,0 mmHg und 2,5 bis 4,7 mmHg DBD).

Keine der Übersichten berücksichtigte in ihren Analysen nur Studien, die hypertensive Patienten mit begleitender medikamentöser antihypertensiver Therapie einschlossen, bzw. es wurde in keiner Übersicht eine separate Analyse von entsprechend behandelten Patienten durchgeführt. Daher ist bei der gegebenen Datenlage eine Aussage zu einem potenziell zusätzlichen Effekt einer Kochsalzreduktion in Addition zu einer medikamentösen antihypertensiven Therapie nicht möglich.

Zur Nachhaltigkeit eines blutdrucksenkenden Effektes im zeitlichen Verlauf lassen sich keine präzisen Aussagen aus den vorhandenen Arbeiten ableiten. Dickinson et al. (Dickinson 2006) berichteten, dass der signifikante Vorteil durch eine Reduktion der Kochsalzaufnahme, den sie, basierend auf den Ergebnissen von Studien mit einer Dauer von 2 bis 12 Monaten, beobachtet haben, dann nicht mehr nachzuweisen war, wenn die Analyse auf Studien mit mindestens 6 Monaten Dauer beschränkt wurde. Sie fanden zudem eine negative Korrelation zwischen der Studienteilnehmerzahl und dem Effekt auf den diastolischen Blutdruck, d. h. kleinere Studien zeigten eine größere Reduktion des diastolischen Blutdruckes als solche mit größerer Patientenzahl.

6 Diskussion

Der vorliegende Rapid Report soll unter Heranziehung der verfügbaren relevanten Sekundärliteratur die Frage beantworten, ob durch Reduktion der Kochsalzaufnahme als Intervention zur Senkung des Blutdrucks bei erwachsenen Patienten mit essenzieller Hypertonie das Risiko für das Auftreten patientenrelevanter Endpunkte reduziert und / oder die Blutdruckkontrolle verbessert werden kann. Eine Bewertung auf Basis von systematischer Sekundärliteratur war möglich, da eine ausreichende Zahl qualitativ hochwertiger systematischer Übersichten existiert, die auf randomisierten kontrollierten Studien basieren.

Es wurden 7 relevante systematische Übersichten identifiziert, welche jeweils 4 unabhängigen Autorengruppen zugeordnet werden konnten. Insgesamt waren in den systematischen Übersichten 62 RCTs zur Fragestellung eingeschlossen. Entsprechend wurden in den verschiedenen Übersichten zwischen 520 und 3391 Patienten eingeschlossen bzw. analysiert. Der Zeitpunkt der letzten Suche lag zwischen Juli 2000 und April 2005. Obwohl die in die einzelnen systematischen Übersichten eingeschlossenen Studien aufgrund der gewählten Einschlusskriterien (z. B. Mindeststudiendauer) unterschiedlich waren, zeigten alle Übersichten einen blutdrucksenkenden Effekt durch eine Reduktion der Kochsalzaufnahme. Allerdings ist die methodische Qualität der zugrunde liegenden Primärstudien möglicherweise eingeschränkt.

Da die systematischen Übersichten nicht sämtliche Fragestellungen dieses Berichtes vollständig abdeckten, wurde eine Stichprobe der in den Übersichten inkludierten Primärstudien analysiert, um zu prüfen, ob entsprechende Daten zur Beantwortung dieser Fragestellungen prinzipiell vorhanden wären. Es wurden jedoch keine zusätzlichen relevanten Informationen erhalten. Ergänzend hierzu wurde eine gezielte Ergänzungsrecherche für den Zeitraum nach der letzten Suche der systematischen Übersichten durchgeführt, um zwischenzeitlich publizierte Primärstudien zu identifizieren. Auch hierdurch wurden keine zusätzlichen fazitrelevanten Informationen gewonnen. Somit kann von einer ausreichenden Robustheit der Ergebnisse dieses Berichtes auf Basis von Sekundärliteratur ausgegangen werden.

Epidemiologische Untersuchungen beschreiben eine positive Korrelation der täglichen Kochsalzaufnahme [6,7,18,19] mit der Blutdruckhöhe. So zeigten die Ergebnisse der INTERSALT-Querschnittstudie, dass eine Zunahme der Kochsalzausscheidung um 6 g im 24-Stunden-Urin mit einer durchschnittlichen Zunahme des systolischen / diastolischen Blutdrucks um 3/0 mmHg (bzw. ohne Korrektur für BMI 6/3 mmHg) assoziiert ist [19].

Der Stellenwert einer begrenzten Kochsalzzufuhr in Hinblick auf Langzeitergebnisse und patientenrelevante Endpunkte wird auf der Basis epidemiologischer Untersuchungen kontrovers diskutiert: Die postulierten Effekte reichen von einer Zunahme bis zu einer Abnahme der Sterblichkeit und des kardiovaskulären Risikos [20-28].

Bisher sind randomisierte kontrollierte Studien zum Themenkomplex Kochsalzreduktion bei Hypertonie mit ausreichend langer Laufzeit selten, die darauf angelegt sind, patientenrelevante Therapieziele wie Mortalität und Morbidität zu untersuchen.

Entsprechend wurde nur in 1 der 4 in diesem Bericht berücksichtigten systematischen Übersichten (Hooper 2004) eine prospektive Festlegung von Gesamtmortalität und kardiovaskulären Ereignissen als primäre Endpunkte berichtet und entsprechende Ergebnisse präsentiert. Die Autoren einer weiteren Übersicht (Dickinson 2006) planten zwar explizit, Angaben zur Gesamtmortalität sowie zu fatalen und nicht fatalen Herzinfarkten und Schlaganfällen aus den Primärstudien zu extrahieren, es wurde jedoch festgestellt, dass die identifizierten RCTs aufgrund der relativ geringen Patientenzahl und der relativ kurzen Studiendauern keine Aussagen zu diesen patientenrelevanten Therapiezielen zuließen, und entsprechend wurden keine näheren Ergebnisse diesbezüglich berichtet.

Die Blutdruckänderung war primäres Zielkriterium aller Übersichten. Hierzu zählte bei He 2004 auch die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen reduzierter Kochsalzausscheidung und dem Effekt einer Blutdrucksenkung neben weiteren, jedoch nicht berichtsrelevanten Surrogaten (z. B. Plasma-Renin-Aktivität, Aldosteron, Noradrenalin).

Von den jeweiligen Übersichten wurden vorwiegend RCTs mit einer kurzen Studiendauer inkludiert. Eine längere Studiendauer, mindestens 6 Monate, forderte nur die Übersicht von Hooper et al. (Hooper 2004).

Zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Kardiovaskuläre Folgekomplikationen standen in Hooper 2004 jedoch nur Angaben aus 3 der insgesamt 8 eingeschlossenen RCTs zur Verfügung. In diesen traten entweder keine Todesfälle auf (2 Studien) oder wenige Ereignisse ohne statistisch signifikanten Unterschied (1 Studie). In der durchgeführten Meta-Analyse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen gefunden.

Angaben zu unerwünschten Ereignissen finden sich ebenfalls nur in dieser Übersicht von Hooper et al. aus 2 der inkludierten Studien, wobei für 1 berichtet wird, dass Muskelkrämpfe bei Patienten mit Salzreduktion numerisch auffällig häufiger auftraten. Im zweiten RCT traten bei Patienten der Gruppe mit Salzreduktion Kopfschmerzen seltener auf als bei Patienten der Kontrollgruppe.

Bezüglich eines blutdrucksenkenden Effektes zeigten alle Übersichten, dass eine reduzierte Kochsalzaufnahme bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu einer Reduktion des Blutdrucks gegenüber der Kontrollgruppe führte – obwohl in den einzelnen systematischen Übersichten zu einem Großteil unterschiedliche Primärstudien eingeschlossen waren.

Das Ausmaß des Unterschiedes zwischen den Vergleichsgruppen war in den einzelnen Übersichten signifikant unterschiedlich und lag für eine Interventionsdauer bis zu 12 Monaten

in der Größenordnung von 3,6 bis 8,0 mmHg (systolisch) und 1,9 bis 2,8 mmHg (diastolisch). In einer Übersicht wurde eine deutlichere diastolische Blutdrucksenkung (4,7 mmHg) beobachtet, jedoch bestand keine statistische Signifikanz.

Das Ausmaß der erreichten Blutdrucksenkung entspricht somit z. B. etwa dem Effekt einer Gewichtsreduktion [29]. Eine Reduktion des Körpergewichts durch diätetische Interventionen oder durch Therapie mit Orlistat führt zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um rund 6 mmHg und zu einer Reduktion des diastolischen Blutdrucks um rund 2,5 mmHg.

Die in He 2004 durchgeführte Meta-Regressionsanalyse zeigte eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen einer reduzierten Kochsalzausscheidung im Urin als Ausdruck der reduzierten Kochsalzzufuhr und dem Ausmaß der Blutdrucksenkung. Für eine Reduktion der Kochsalzzufuhr um 6 g/Tag wurde eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 7,2 mmHg und für den diastolischen Blutdruck um 3,8 mmHg berechnet, was einem im klinischen Versorgungsalltag bedeutsamen Ausmaß entsprechen kann. Die Form der in den Primärstudien durchgeführten Interventionen zur Reduktion des Salzkonsums (z. B. einfache Ernährungsberatung oder Behandlungsprogramm mit begleitenden Schulungen und weiterer Unterstützung etc.) ist in 3 der systematischen Übersichten nicht hinreichend detailliert beschrieben. In Hooper 2004 wird zwar näher auf die Interventionen in einzelnen Studien eingegangen, dies allerdings mit unterschiedlicher Ausführlichkeit, was vermutlich an der unterschiedlich guten Darstellung innerhalb der Primärliteratur liegt. Auch fehlen in den Übersichten Angaben zu möglichen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten bzw. ihre Therapiezufriedenheit, anhand derer sich evtl. auch die Therapieadhärenz einschätzen ließe. Daher kann auf Grundlage dieser Untersuchungen nicht valide abgeschätzt werden, inwiefern sich eine Reduktion des individuellen Kochsalzkonsums um 6 g/Tag außerhalb von Studienbedingungen im Versorgungsalltag umsetzen lässt.

Die bereits erwähnte INTERSALT-Studie [18,19] war eine Querschnittsstudie mit 10074 24-Stunden-Urin-Proben von Personen im Alter von 20 bis 59 Jahren aus 32 verschiedenen Ländern. Sie fand, dass mehr als 50 % der untersuchten Männer eine durchschnittliche Kochsalzaufnahme von 9 bis 12 g/Tag und ungefähr 50 % der Frauen eine durchschnittliche Kochsalzaufnahme von 6 bis 9 g/Tag haben. Eine vergleichsweise hohe Kochsalzaufnahme von über 12 g/Tag fand sich beispielsweise in Ungarn, Italien, Polen und Portugal. Aufgrund dieser Ergebnisse ist das Erreichen einer Reduktion der täglichen Kochsalzzufuhr auf unter 5 g, wie z. B. von der WHO empfohlen [30], außerhalb klinischer Studien schwer vorstellbar.

Die konsequente und langfristige Umsetzung von nichtmedikamentösen Maßnahmen zur Behandlung der Hypertonie wird von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften im Rahmen der antihypertensiven Behandlung empfohlen [5,16,31]. Wie Tabelle 10 zu entnehmen ist, wird in Leitlinien eine Empfehlung für eine Kochsalzreduktion gegeben, begründet mit einem zu erwartenden gesundheitlichen Nutzen im Sinne einer Senkung des Blutdruckes. Um diese Reduktion zu erreichen, wird unter anderem

vorgeschlagen, stark gesalzene Nahrungsmittel zu meiden, nicht zusätzlich zu salzen sowie frische Nahrungsmittel zu verwenden.

Auf Grundlage der gefundenen relevanten systematischen Übersichten, in die überwiegend Studien mit einer Beobachtungsdauer bis zu maximal 1 Jahr eingeschlossen waren, können nur Aussagen zur Kurzzeitbehandlung bei Patienten mit leichter essenzieller Hypertonie gemacht werden. Es ist daher nicht möglich, die Nachhaltigkeit der Blutdrucksenkung zu beurteilen. Dies wird auch durch eine Sensitivitätsanalyse in der Übersicht von Dickinson unterstützt, die für die alleinige Betrachtung von Studien mit einer Dauer von 6 oder mehr Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Gruppen mit Salzreduktion und den Vergleichsgruppen fand. Keine der Übersichten berücksichtigte in ihren Analysen explizit Studien mit bestehender medikamentöser antihypertensiver Therapie, sodass unklar bleibt, zu welchen Effekten eine Kombination der Reduktion der Salzzufuhr mit einer pharmakologischen oder anderen antihypertensiven Therapie führen würde.

Tabelle 10 : Leitlinienempfehlungen

Fachgesellschaft	Leitlinie	Kochsalzaufnahme und Blutdruck	Reduktion der Kochsalzaufnahme und Blutdruck	Allgemeine Empfehlung
Deutsche Hochdruckliga [16]	Leitlinien zur Behandlung von arterieller Hypertonie, 1. Juni 2008	Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Kochsalzzufuhr zur Blutdruckerhöhung und gesteigerten Prävalenz der Hypertonie beiträgt.	Eine Reduktion der Kochsalzzufuhr um 80 – 100 mmol/Tag bei einer Ausgangszufuhr von 180 mmol/Tag kann den Blutdruck um ungefähr 4 – 6 mmHg senken.	Meiden von stark gesalzene Nahrungsmitteln, nicht zusätzlich salzen, Verwendung frischer Nahrungsmittel.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [31]	Hypertension, Juni 2006	-	Eine Reduktion der Kochsalzzufuhr auf 6 g/Tag oder weniger führt bei Patienten mit Hypertonie, in Studien bis zu 1 Jahr Dauer, zu einer Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 2 – 3mmHg. Ergebnisse aus Studien mit normotensiven Teilnehmern zeigen, dass der Blutdruckeffekt über 2 bis 3 Jahre wieder abnimmt.	Empfehlung, die Kochsalzaufnahme niedrig zu halten

(Fortsetzung)

Tabelle 10 : Leitlinienempfehlungen (Fortsetzung)

Fachgesellschaft	Leitlinie	Kochsalzaufnahme und Blutdruck	Reduktion der Kochsalzaufnahme und Blutdruck	Allgemeine Empfehlung
European Society of Hypertension (ESH) und European Society of Cardiology (ESC) [17]	Guidelines for the Management of arterial Hypertension, 2007	Epidemiologische Studien legen nahe, dass die Kochsalzaufnahme mit der Nahrung zur Erhöhung des Blutdrucks und der Prävalenz der Hypertonie beiträgt. Eine erhöhte Kochsalzaufnahme kann Grund für eine therapieresistente Hypertonie sein.	Eine Reduktion der Kochsalzzufuhr um 80 – 100 mmol/Tag bei einer Ausgangszufuhr von 180 mmol/Tag kann den Blutdruck um ungefähr 4 – 6 mmHg senken, allerdings mit großen interindividuellen Unterschieden. Der Effekt der Reduktion der Kochsalzzufuhr ist bei Personen mit einem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System mit geringerer Sensitivität wie Schwarze, Patienten mittleren Alters, Patienten mit Diabetes mellitus oder chronischen Nierenerkrankungen größer.	Meiden von stark gesalzenen Nahrungsmitteln (v. a. industriell erzeugten Nahrungsmitteln), nicht zusätzlich salzen, Verwendung frischer Nahrungsmittel Die kürzlich empfohlene Reduktion der täglichen Kochsalzaufnahme auf 3,8 g (65 mmol) erscheint derzeit kaum erreichbar. Ein erreichbares Ziel besteht in der Reduktion der Kochsalzaufnahme auf 5 g/Tag (85 mmol/Tag).

7 Fazit

Ein Nutzen oder ein Schaden einer kochsalzreduzierten Diät bei Patienten mit Bluthochdruck ist hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien bislang nicht belegt.

Die in diesen Bericht eingeschlossenen systematischen Übersichten basieren auf randomisierten kontrollierten Studien mit vorwiegend kurzer Studiendauer. Die Ergebnisse dieser Übersichten belegen eine blutdrucksenkende Wirkung durch eine Reduktion der Kochsalzaufnahme bei Patienten mit essenzieller Hypertonie.

8 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten

Dickinson 2006:

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

Arbeitsgruppe He:

- He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004937.
- He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42(6): 1093-1099.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials; implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002; 16(11): 761-770.

Arbeitsgruppe Hooper:

- Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003656.
- Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 2002; 325(7365): 628.

Jürgens 2004:

- Jürgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD004022.

8.1 Liste der in den eingeschlossenen Überblicksarbeiten berücksichtigten RCTs

8.1.1 RCTs mit mindestens 4 Wochen Beobachtungszeit

ALLI 1992: Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Bonati M, Colombo F, Corso R et al. Feasibility of a long-term low-sodium diet in mild hypertension. *J Hum Hypertens* 1992; 6(4): 281-286.

AMBROSIONI 1982: Ambrosioni E, Costa FV, Borghi C, Montebugnoli L, Giordani MF, Magnani B. Effects of moderate salt restriction on intralymphocytic sodium and pressor response to stress in borderline hypertension. *Hypertension* 1982; 4(6): 789-794.

AMES 2001: Ames RP. The effect of sodium supplementation on glucose tolerance and insulin concentrations in patients with hypertension and diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2001; 14(7 Pt 1): 653-659.

ANHMRC 1986: Chalmers J, Morgan T, Doyle A, Dickson B, Hopper J, Mathews J et al. Australian National Health and Medical Research Council dietary salt study in mild hypertension. *J Hypertens Suppl* 1986; 4(6): S629-S637.

ANHMRC 1989P: Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989; 1(8635): 399-402.

ANHMRC 1989X: Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet: a crossover study. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11(5-6): 1011-1024.

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

BEARD 1982: Beard TC, Cooke HM, Gray WR, Barge R. Randomised controlled trial of a no-added-sodium diet for mild hypertension. *Lancet* 1982; 2(8296): 455-458.

BENETOS 1992: Benetos A, Xiao YY, Cuche JL, Hannaert P, Safar M. Arterial effects of salt restriction in hypertensive patients: a 9-week, randomized, double-blind, crossover study. *J Hypertens* 1992; 10(4): 355-360.

CAPPUCCIO 1997: Cappuccio FP, Markandu ND, Carney C, Sagnella GA, MacGregor GA. Double-blind randomised trial of modest salt restriction in older people. *Lancet* 1997; 350(9081): 850-854.

CARNEY 1991: Carney SL, Gillies AH, Smith AJ, Smitham S. Increased dietary sodium chloride in patients treated with antihypertensive drugs. *Clin Exp Hypertens A* 1991; 13(3): 401-407.

COSTA 1981: Costa FV, Ambrosioni E, Montebugnoli L, Paccaloni L, Vasconi L, Magnani B. Effects of a low-salt diet and of acute salt loading on blood pressure and intralymphocytic

sodium concentration in young subjects with borderline hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1981; 61 (Suppl 7): 21s-23s.

DASH 2001a: Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344(1): 3-10.

DASH 2001b: Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001; 135(12): 1019-1028.

ERWTEMAN 1984: Erwtelman TM, Nagelkerke N, Lubsen J, Koster M, Dunning AJ. Beta blockade, diuretics, and salt restriction for the management of mild hypertension: a randomised double blind trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6442): 406-409.

FAGERBERG 1984: Fagerberg B, Andersson OK, Isaksson B, Björntorp P. Blood pressure control during weight reduction in obese hypertensive men: separate effects of sodium and energy restriction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288(6410): 11-14.

FAGERBERG 1985: Fagerberg B, Andersson OK, Persson B, Hedner T. Reactivity to norepinephrine and effect of sodium on blood pressure during weight loss. *Hypertension* 1985; 7(4): 586-592.

FOTHERBY 1993: Fotherby MD, Potter JF. Effects of moderate sodium restriction on clinic and twenty-four-hour ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1993; 11(6): 657-663.

GATES 2004: Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44(1): 35-41.

GROBBEE 1987: Grobbee DE, Hofman A, Roelandt JT, Boomsma F, Schalekamp MA, Valkenburg HA. Sodium restriction and potassium supplementation in young people with mildly elevated blood pressure. *J Hypertens* 1987; 5(1): 115-119.

JULA 1994: Jula AM, Karanko HM. Effects on left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. *Circulation* 1994; 89(3): 1023-1031.

LOGAN 1986: Logan AG. Sodium manipulation in the management of hypertension: the view against its general use. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64(6): 793-802.

MACGREGOR 1982: MacGregor GA, Markandu ND, Best FE, Elder DM, Cam JM, Sagnella GA. Double-blind randomised crossover trial of moderate sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1982; 1(8268): 351-355.

MACGREGOR 1987: MacGregor GA, Markandu ND, Singer DR, Cappuccio FP, Shore AC, Sagnella GA. Moderate sodium restriction with angiotensin converting enzyme inhibitor in essential hypertension: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294(6571): 531-534.

MACGREGOR 1989: MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, Cappuccio FP. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989; 2(8674): 1244-1247.

MAXWELL 1984: Maxwell MH, Kushiro T, Dornfeld LP, Tuck ML, Waks AU. BP changes in obese hypertensive subjects during rapid weight loss: comparison of restricted v unchanged salt intake. *Arch Intern Med* 1984; 144(8): 1581-1584.

MCCARRON 1997: McCarron DA, Weder AB, Egan BM, Krishna GG, Morris CD, Cohen M. Blood pressure and metabolic responses to moderate sodium restriction in isradipine-treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10(1): 68-76.

MELAND 1997: Meland E, Laerum E, Aakvaag A, Ulvik RJ, Hostmark AT. Salt restriction: effects on lipids and insulin production in hypertensive patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57(6): 501-505.

MORGAN 1978: Morgan T, Adam W, Gillies A, Wilson M, Morgan G, Carney S. Hypertension treated by salt restriction. *Lancet* 1978; 1(8058): 227-230.

MORGAN 1981: Morgan TO, Myers JB. Hypertension treated by sodium restriction. *Med J Aust* 1981; 2(8): 396-397.

MORGAN 1987: Morgan T, Anderson A. Sodium restriction can delay the return of hypertension in patients previously well-controlled on drug therapy. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65(8): 1752-1755.

PARIJS 1973: Parijs J, Joossens JV, Van der Linden L, Verstreken G, Amery AK. Moderate sodium restriction and diuretics in the treatment of hypertension. *Am Heart J* 1973; 85(1): 22-34.

PARKER 1990: Parker M, Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Two-way factorial study of alcohol and salt restriction in treated hypertensive men. *Hypertension* 1990; 16(4): 398-406.

PUSKA 1983: Puska P, Iacono JM, Nissinen A, Korhonen HJ, Vartianinen E, Pietinen P et al. Controlled, randomised trial of the effect of dietary fat on blood pressure. *Lancet* 1983; 1(8314-5): 1-5.

REDON-MAS 1993: Redon-Mas J, Bellan-Aleman J, Aranda-Lara P, De la Figuera-von Wichmann M, Luque-Otero M, Rodicio-Diaz JL et al. Antihypertensive activity of verapamil: impact of dietary sodium. *J Hypertens* 1993; 11(6): 665-671.

RICHARDS 1984: Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, Maslowski AH, Hamilton EJ. Blood-pressure response to moderate sodium restriction and to potassium supplementation in mild essential hypertension. *Lancet* 1984; 1(8380): 757-761.

SCIARRONE 1992: Sciarrone SE, Beilin LJ, Rouse IL, Rogers PB. A factorial study of salt restriction and a low-fat/high-fibre diet in hypertensive subjects. *J Hypertens* 1992; 10(3): 287-298.

SILMAN 1983: Silman AJ, Locke C, Mitchell P, Humpherson P. Evaluation of the effectiveness of a low sodium diet in the treatment of mild to moderate hypertension. *Lancet* 1983; 1(8335): 1179-1182.

SINGER 1991: Singer DR, Markandu ND, Sugden AL, Miller MA, MacGregor GA. Sodium restriction in hypertensive patients treated with a converting enzyme inhibitor and a thiazide. *Hypertension* 1991; 17(6 Pt 1): 798-803.

SWIFT 2005: Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, He FJ, MacGregor GA. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension* 2005; 46(2): 308-312.

THALER 1982: Thaler BI, Paulin JM, Phelan EL, Simpson FO. A pilot study to test the feasibility of salt restriction in a community. *N Z Med J* 1982; 95(721): 839-842.

TONE 1998: Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB 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.

TONE 2001: 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.

WATT 1983: Watt GC, Edwards C, Hart JT, Hart M, Walton P, Foy CJ. Dietary sodium restriction for mild hypertension in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286(6363): 432-436.

WING 1998: Wing LM, Arnolda LF, Harvey PJ, Upton J, Molloy D, Gabb GM. Low-dose diuretic and/or dietary sodium restriction when blood pressure is resistant to ACE inhibitor. *Blood Press* 1998; 7(5-6): 299-307.

8.1.2 RCTs mit weniger als 4 Wochen Beobachtungszeit

BRUUN 1990: Bruun NE, Skott P, Damkjaer NM, Rasmussen S, Schutten HJ, Leth A et al. Normal renal tubular response to changes of sodium intake in hypertensive man. *J Hypertens* 1990; 8(3): 219-227.

BUCKLEY 1994: Buckley MG, Markandu ND, Sagnella GA, MacGregor GA. Brain and atrial natriuretic peptides: a dual peptide system of potential importance in sodium balance and blood pressure regulation in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12(7): 809-813.

CUZZOLA 2001: Cuzzola F, Mallamaci F, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S, Cataliotti A et al. Urinary adrenomedullin is related to ET-1 and salt intake in patients with mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14(3): 224-230.

DELRIO 1993: Del Rio A, Rodriguez-Villamil JL. Metabolic effects of strict salt restriction in essential hypertensive patients. *J Intern Med* 1993; 233(5): 409-414.

DIMSDALE 1990: Dimsdale JE, Ziegler M, Mills P, Berry C. Prediction of salt sensitivity. *Am J Hypertens* 1990; 3(6 Pt 1): 429-435.

EGAN 1991: Egan BM, Weder AB, Petrin J, Hoffman RG. Neurohumoral and metabolic effects of short-term dietary NaCl restriction in men: relationship to salt-sensitivity status. *Am J Hypertens* 1991; 4(5 Pt 1): 416-421.

FELDMAN 1996: Feldman RD, Logan AG, Schmidt ND. Dietary salt restriction increases vascular insulin resistance. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(4): 444-451.

FERRI 1996: Ferri C, Bellini C, Carlomagno A, Desideri G, Santucci A. Active kallikrein response to changes in sodium-chloride intake in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(3): 443-453.

KOOLEN 1984: Koolen MI, Van Brummelen P. Sodium sensitivity in essential hypertension: role of the renin-angiotensin-aldosterone system and predictive value of an intravenous furosemide test. *J Hypertens* 1984; 2(1): 55-59.

KURTZ 1987: Kurtz TW, Al-Bander HA, Morris RC. "Salt-sensitive" essential hypertension in men: is the sodium ion alone important? *N Engl J Med* 1987; 317(17): 1043-1048.

LAWTON 1988: Lawton WJ, Sinkey CA, Fitz AE, Mark AL. Dietary salt produces abnormal renal vasoconstrictor responses to upright posture in borderline hypertensive subjects. *Hypertension* 1988; 11(6 Pt 1): 529-536.

MARK 1975: Mark AL, Lawton WJ, Abboud FM, Fitz AE, Connor WE, Heistad DD. Effects of high and low sodium intake on arterial pressure and forearm vascular resistance in borderline hypertension: a preliminary report. *Circ Res* 1975; 36(6 Suppl 1): 194-198.

MORGAN 1988: Morgan T, Anderson A. Interaction in hypertensive man between sodium intake, converting enzyme inhibitor (enalapril), plasma renin and blood pressure control. *J Hum Hypertens* 1988; 1(4): 311-315.

OVERLACK 1995: Overlack A, Ruppert M, Kolloch R, Kraft K, Stumpe KO. Age is a major determinant of the divergent blood pressure responses to varying salt intake in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8(8): 829-836.

RESNICK 1985: Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH. Alterations in calcium metabolism mediate dietary salt sensitivity in essential hypertension. *Trans Assoc Am Physicians* 1985; 98: 313-321.

RUILOPE 1993: Ruilope LM, Lahera V. Influence of salt intake on the antihypertensive effect of carvedilol. *J Hypertens Suppl* 1993; 11(4): S17-S19.

SCHMID 1990: Schmid M, Mann JF, Stein G, Herter M, Nussberger J, Klingbeil A. Natriuresis-pressure relationship in polycystic kidney disease. *J Hypertens* 1990; 8(3): 277-283.

SHORE 1988: Shore AC, Markandu ND, MacGregor GA. A randomized crossover study to compare the blood pressure response to sodium loading with and without chloride in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6(8): 613-617.

SULLIVAN 1980: Sullivan JM, Ratts TE, Taylor JC, Kraus DH, Barton BR, Patrick DR. Hemodynamic effects of dietary sodium in man: a preliminary report. *Hypertension* 1980; 2(4): 506-514.

ZOCCALI 1994: Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S. The influence of salt intake on plasma calcitonin gene-related peptide in subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12(11): 1249-1253.

9 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: vorzeitige Sterblichkeit (Tod unter 65/70 Jahren, mit/ohne Altersstandardisierung, ab 1998); ad hoc Tabelle [online]. 2007 [Zugriff: 08.04.2009]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.
2. Thamm M. Blutdruck in Deutschland: Zustandsbeschreibung und Trends. Das Gesundheitswesen 1999; 61(Sonderheft 2): S90-S93.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289(18): 2363-2369.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr. et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19): 2560-2572.
5. 2003 European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6): 1011-1053.
6. Frost CD, Law MR, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II: analysis of observational data within populations. BMJ 1991; 302(6780): 815-818.
7. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I: analysis of observational data among populations. BMJ 1991; 302(6780): 811-815.
8. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347(5): 305-313.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002; 162(16): 1867-1872.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364(9438): 937-952.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. Arzneiverordnung in der Praxis 2004; 31(Sonderheft 2 Therapieempfehlungen): 1-30.

12. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie [online]. 11.2003 [Zugriff: 15.08.2007]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/046-001.htm>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion; Abschlussbericht; Auftrag A05/21A [online]. 31.08.2006 [Zugriff: 15.08.2007]. (IQWiG-Berichte; Band 12). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-21A_Abschlussbericht_Gewichtsreduktion_bei_Bluthochdruck.pdf.
14. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
15. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
16. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie [online]. 01.06.2008 [Zugriff: 13.01.2009]. URL: <http://leitlinien.net/046-001.pdf>.
17. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105-1187.
18. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996; 312(7041): 1249-1253.
19. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure; results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297(6644): 319-328.
20. He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999; 282(21): 2027-2034.
21. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357(9259): 848-851.
22. Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y et al. Relations between dietary sodium and potassium intakes and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risks. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(1): 195-202.

23. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 1998; 351(9105): 781-785.
24. Cohen HW, Hailpern SM, Alderman MH. Sodium intake and mortality follow-up in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Gen Intern Med* 2008; 23(9): 1297-1302.
25. Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, Alderman MH. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am J Med* 2006; 119(3). 275.e7-275.e14.
26. Alderman MH. Evidence relating dietary sodium to cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr* 2006; 25(3 Suppl): 256S-261S.
27. He FJ, MacGregor GA. Salt and mortality. *J Gen Intern Med* 2008; 23(11): 1928.
28. He FJ, MacGregor GA. Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22(4): 298-305.
29. Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzner TW et al. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008; 168(6): 571-580.
30. World Health Organization. Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting; 05.-07.10.2006; Paris, Frankreich [online]. URL: http://www.who.int/dietphysicalactivity/reducingsaltintake_EN.pdf.
31. National Institute for Health and Clinical Excellence N. Hypertension, Management of hypertension in adults in primary care [online]. [Zugriff: 13.01.2009]. (NICE clinical guidelines 34). URL: <http://www.nice.org.uk/CG034>.

Anhang A – Ergebnis der Literaturrecherche**Suche nach systematischen Übersichten****1. MEDLINE (OVID)**

Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 08, 2008

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

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 09.09.2008

#	Searches
1	exp hypertension/
2	exp blood pressure/
3	(hypertens\$ or antihypertens\$).ti,ab.
4	((systolic or diastolic or arterial) adj2 pressur\$).ti,ab.
5	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab.
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5
7	exp Sodium, Dietary/
8	Sodium Chloride, Dietary/
9	Diet, Sodium-Restricted/
10	((salt\$ or sodium\$ or NaCL\$) adj4 (diet\$ or intake or restric\$ or reduc\$ or low\$)).ti,ab.
11	7 or 8 or 9 or 10
12	6 and 11
13	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search\$.tw.
14	meta-analysis as topic/
15	review literature as topic/
16	13 or 14 or 15
17	16 and 12

2. EMBASE (OVID)

EMBASE 1980 to 2008 Week 36

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 09.09.2008

#	Searches
1	Salt intake/
2	Sodium Restriction/
3	Sodium Intake/
4	((salt or sodium or NaCl) adj4 (diet\$ or intake or restrict\$ or reduc\$ or low\$)).ab,ti.
5	or/1-4
6	Diastolic Blood Pressure/
7	Systolic Blood Pressure/
8	exp Hypertension/th, pc
9	Blood Pressure Regulation/
10	(hypertens\$ or antihypertens\$).ab,ti.
11	((systolic or diastolic or arterial) adj2 pressur\$).ab,ti.
12	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ab,ti.
13	or/6-12
14	and/5,13
15	Meta Analysis/
16	Systematic Review/
17	Review/
18	Review.pt.
19	search\$.ab,ti.
20	system\$ review\$.ab,ti.
21	((pool\$ or meta) and analys\$).ab,ti.
22	metaanalys\$.ab,ti.
23	(medline or embase or cochrane).ab,ti.
24	(Medline or Cochrane Library or Embase).sh.
25	or/15-24
26	and/14,25

3. Cochrane Library (Wiley)

The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)

Health Technology Assessment Database (HTA)

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 09.09.2008

ID	Search
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees in Cochrane Reviews and Other Reviews
#2	MeSH descriptor Blood Pressure explode all trees in Cochrane Reviews and Other Reviews
#3	(hypertens* or antihypertens*):ti,ab in Cochrane Reviews and Other Reviews
#4	((systolic or diastolic or arterial) NEAR/4 pressur*):ti,ab in Cochrane Reviews and Other Reviews
#5	(blood pressure* or bloodpressure*):ti,ab in Cochrane Reviews and Other Reviews
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	(MeSH descriptor Sodium, Dietary explode all trees) in Cochrane Reviews and Other Reviews
#8	(MeSH descriptor Diet, Sodium-Restricted explode all trees) in Cochrane Reviews and Other Reviews
#9	(salt* or sodium* or NaCl*):ti,ab in Cochrane Reviews and Other Reviews
#10	(#7 OR #8 OR #9)
#11	(#6 AND #10)
#12	(hypertens* or antihypertens*):ti,ab in Technology Assessments

Suche nach Primärliteratur (Ergänzungsrecherche)**1. Medline (OVID)**

Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 19, 2008

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to December 11, 2008

Ovid MEDLINE(R) 1950 to November Week 3 2008

Recherchezeitraum: 2005-2008

Datum der Recherche: 15.12.2008

#	Searches
1	exp hypertension/
2	exp blood pressure/
3	(hypertens\$ or antihypertens\$).ti,ab.
4	((systolic or diastolic or arterial) adj2 pressur\$).ti,ab.
5	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab.
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5
7	exp Sodium, Dietary/
8	Sodium Chloride, Dietary/
9	Diet, Sodium-Restricted/
10	((salt\$ or sodium\$ or NaCL\$) adj4 (diet\$ or intake or restric\$ or reduc\$ or low\$)).ti,ab.
11	7 or 8 or 9 or 10
12	6 and 11
13	(randomized controlled trial or clinical trial).pt.
14	ANIMALS/ not HUMANS/
15	13 not 14
16	15 and 12
17	("2005" or "2006" or "2007" or "2008").yr. and 16

2. MEDLINE (Pubmed)

Suche nach „In Process“ und “Epub Ahead of Print” Datensätze

Datum der Recherche: 15.12.2008

Search	Most Recent Queries
<u>#22</u>	Search #10 AND #14 AND #18 AND #21
<u>#21</u>	Search #19 OR #20
<u>#20</u>	Search in process [sb]
<u>#19</u>	Search publisher [sb]
<u>#18</u>	Search #16 or #17
<u>#17</u>	Search "clinical trial"[Publication Type]
<u>#16</u>	Search "randomized controlled trial"[Publication Type]
<u>#14</u>	Search #11 or #12 or #13
<u>#13</u>	Search (NaCL*[TIAB] AND diet*[TIAB]) or (NaCL*[TIAB] AND intake[TIAB]) or (NaCL*[TIAB] AND restric*[TIAB]) or (NaCL*[TIAB] AND reduc*[TIAB]) or (NaCL*[TIAB] AND low*[TIAB])
<u>#12</u>	Search (sodium*[TIAB] AND diet*[TIAB]) or (sodium*[TIAB] AND intake[TIAB]) or (sodium*[TIAB] AND restric*[TIAB]) or (sodium*[TIAB] AND reduc*[TIAB]) or (sodium*[TIAB] AND low*[TIAB])
<u>#11</u>	Search (salt*[TIAB] AND diet*[TIAB]) or (salt*[TIAB] AND intake[TIAB]) or (salt*[TIAB] AND restric*[TIAB]) or (salt*[TIAB] AND reduc*[TIAB]) or (salt*[TIAB] AND low*[TIAB])
<u>#10</u>	Search #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
<u>#9</u>	Search blood pressur*[TIAB] or bloodpressur*[TIAB]
<u>#8</u>	Search arterial[TIAB] AND pressur*[TIAB]
<u>#7</u>	Search diastolic[TIAB] AND pressur*[TIAB]
<u>#6</u>	Search systolic[TIAB] AND pressur*[TIAB]
<u>#5</u>	Search hypertens*[TIAB] OR antihypertens*[TIAB]

3. Cochrane Library (Wiley)

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Recherchezeitraum: 2005-2008

Datum der Recherche: 15.12.2008

ID	Search
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees
#2	MeSH descriptor Blood Pressure explode all trees
#3	(hypertens* or antihypertens*):ti
#4	((systolic or diastolic or arterial) NEAR/4 pressur*):ti
#5	(blood pressure* or bloodpressure*):ti
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	MeSH descriptor Sodium, Dietary explode all trees
#8	MeSH descriptor Diet, Sodium-Restricted explode all trees
#9	(salt* or sodium* or NaCl*):ti
#10	(#7 OR #8 OR #9)
#11	(#6 AND #10)
#12	(#11), from 2005 to 2008

Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Übersichten**Keine systematische Übersicht auf Basis von RCTs (E1 nicht erfüllt)**

Bhatt SP, Luqman-Arafath TK, Guleria R. Non-pharmacological management of hypertension. *Indian J Med Sci* 2007; 61(11): 616-624.

Burns SL, McMurdo MET. A review of non-pharmacological methods to control hypertension in older people. *Rev Clin Gerontol* 2001; 11(3): 237-244.

Chobanian AV, Hill M, Roccella EJ. National Heart, Lung, and Blood Institute workshop on sodium and blood pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000; 35(4): 858-863.

Chrysant GS, Bakir S, Oparil S. Dietary salt reduction in hypertension: what is the evidence and why is it still controversial? *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42(1): 23-38.

Dickey RA, Janick JJ. Lifestyle modifications in the prevention and treatment of hypertension. *Endocr Pract* 2001; 7(5): 392-399.

Ding EL, Mozaffarian D. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. *Semin Neurol* 2006; 26(1): 11-23.

Ebrahim S. Detection, adherence and control of hypertension for the prevention of stroke: a systematic review. *Health Technol Assess* 1998; 2(11): i-iv, 1-78.

Graudal N, Galloe A. Should dietary salt restriction be a basic component of antihypertensive therapy? *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14(4): 381-386.

Kaplan NM. Evidence in favor of moderate dietary sodium reduction. *Am J Hypertens* 2000; 13(1 Pt 1): 8-13.

Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R, Laroche P, Mahon JL, Lewanczuk RZ et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension; part 2: therapy. *Can J Cardiol* 2007; 23(7): 539-550.

Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, Rabkin SW, McAlister FA, Bell CM et al. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension; part 2: therapy. *Can J Cardiol* 2008; 24(6): 465-475.

L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante. Management of adults with essential hypertension: clinical practice guidelines and economic data. Paris: ANAES; 2000.

Lenz TL, Monaghan MS. Lifestyle modifications for patients with hypertension. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2008; 48(4): e92-e99.

Messerli FH, Schmieder RE, Weir MR. Salt. A perpetrator of hypertensive target organ disease? Arch Intern Med 1997; 157(21): 2449-2452.

O'Shaughnessy KM, Karet FE. Salt handling and hypertension. J Clin Invest 2004; 113(8): 1075-1081.

Penner SB, Campbell NRC, Chockalingam A, Zarnke K, Van Vliet B. Dietary sodium and cardiovascular outcomes: a rational approach. Can J Cardiol 2007; 23(7): 567-572.

Touyz RM, Campbell N, Logan A, Gledhill N, Petrella R, Padwal R. The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension; part III: lifestyle modifications to prevent and control hypertension. Can J Cardiol 2004; 20(1): 55-59.

Walker J, MacKenzie AD, Dunning J. Does reducing your salt intake make you live longer? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2007; 6(6): 793-798.

Oxman-Guyatt-Index < 5 (E2 nicht erfüllt)

Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. Am J Clin Nutr 1997; 65(2 Suppl): 643S-651S.

Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. J Public Health Med 1998; 20(4): 441-448.

Fodor JG, Whitmore B, Leenen F, Larochelle P. Recommendations on dietary salt. Can Med Assoc J 1999; 160(9 SUPPL.): S29-S34.

National Institute for Clinical Excellence. Management of hypertension in adults in primary care. London: NICE; 2004. (NICE clinical guideline; Band 18).

National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. London: NICE; 2006. (NICE clinical guideline; Band 34).

Falsche Prüfintervention (E6 nicht erfüllt)

Campbell NRC, Burgess E, Choi BCK, Taylor G, Wilson E, Cleroux J et al. Methods and an overview of the Canadian recommendations. Can Med Assoc J 1999; 160(9 Suppl): S1-S6.

Interventionsdauer zu kurz bzw. nicht überprüfbar (E8 nicht erfüllt)

Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a meta-regression analysis of randomised trials. J Hum Hypertens 2003; 17(7): 471-480.

Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279(17): 1383-1391.

Übersicht basiert nicht auf Primärstudien (A1)

He FJ, MacGregor GA. Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22(4): 298-305.

Lackland DT, Egan BM. Dietary salt restriction and blood pressure in clinical trials. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(4): 314-319.

Myers VH, Champagne CM. Nutritional effects on blood pressure. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(1): 20-24.

Fujita T, Ando K. Salt, blood pressure, and kidney. In: Suzuki H, Saruta T (Ed). *Kidney and blood pressure regulation*. Basel: Karger; 2004. S. 16-31. (Contributions to nephrology; Band 143)

He FJ, Macgregor GA, Hooper L. Modest reduction in salt lake intake may be associated with lower blood pressure in hypertensives and normotensives. *Evid Based Cardiovasc Med* 2003; 7(2): 97-101.

Robertson JL. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract* 2003; 9(1): 1-22.

Anand MP. Non-pharmacological management of essential hypertension. *J Indian Med Assoc* 1999; 97(6): 220-225.

He J, Whelton PK. Role of sodium reduction in the treatment and prevention of hypertension. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12(2): 202-207.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen (A2)

Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Reduced dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3): CD003656.

Hooper L, Bartlett C, Davey SM, Ebrahim S. Reduced dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2): CD003656.

Hooper L, Bartlett C, Davey SM, Ebrahim S. Reduced dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD003656.

Jürgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD004022.

Duplikate

Hooper L, Bartlett C, Smith GD, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 2002; 325(7365): 628-632.

Anhang C – Ergänzungsrecherche nach Primärstudien zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse: Liste der im Volltext überprüften Publikationen mit Ausschlussgründen

Ergebnisse basieren nicht auf einem randomisiert-kontrollierten Gruppenvergleich

Kirpizidis H, Stavrati A, Geleris P. Assessment of quality of life in a randomized clinical trial of candesartan only or in combination with DASH diet for hypertensive patients. *Journal of Cardiology* 2005; 46(5): 177-182.

Kojuri J, Rahimi R. Effect of "no added salt diet" on blood pressure control and 24 hour urinary sodium excretion in mild to moderate hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders* 2007; 7: 34.

Falsche Prüfintervention und / oder falsche Vergleichsintervention sowie kombinierte Interventionen

China Salt Substitute Study Collaborative G. Salt substitution: a low-cost strategy for blood pressure control among rural Chinese. A randomized, controlled trial. *Journal of Hypertension* 2007; 25(10): 2011-2018.

Nowson CA, Worsley A, Margerison C, Jorna MK, Godfrey SJ, Booth A. Blood pressure change with weight loss is affected by diet type in men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 81(5): 983-989.

Publikationen zur PREMIER – Studie:

Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144(7): 485-495.

Funk KL, Elmer PJ, Stevens VJ, Harsha DW, Craddick SR, Lin PH et al. PREMIER - a trial of lifestyle interventions for blood pressure control: intervention design and rationale. *Health Promot Pract* 2008; 9(3): 271-280.

Lien LF, Brown AJ, Ard JD, Loria C, Erlinger TP, Feldstein AC et al. Effects of PREMIER lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 50(4): 609-616.

Lin P-H, Appel LJ, Funk K, Craddick S, Chen C, Elmer P et al. The PREMIER intervention helps participants follow the Dietary Approaches to Stop Hypertension dietary pattern and the current Dietary Reference Intakes recommendations. *Journal of the American Dietetic Association* 2007; 107(9): 1541-1551.

Obarzanek E, Vollmer WM, Lin P-H, Cooper LS, Young DR, Ard JD et al. Effects of individual components of multiple behavior changes: the PREMIER trial. *American Journal of Health Behavior* 2007; 31(5): 545-560.

Svetkey LP, Erlinger TP, Vollmer WM, Feldstein A, Cooper LS, Appel LJ et al. Effect of lifestyle modifications on blood pressure by race, sex, hypertension status, and age. *Journal of Human Hypertension* 2005; 19(1): 21-31.

Keine verwertbaren Daten zu erwachsenen Patienten mit essenzieller (primärer) arterieller Hypertonie berichtet

Karanja N, Lancaster KJ, Vollmer WM, Lin P-H, Most MM, Ard JD et al. Acceptability of sodium-reduced research diets, including the Dietary Approaches To Stop Hypertension diet, among adults with prehypertension and stage 1 hypertension. *Journal of the American Dietetic Association* 2007; 107(9): 1530-1538.

Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19(5): 999-1007.

Keine relevante Zusatzinformationen enthalten: Berücksichtigung der Ergebnisse der Primärstudien zumindest teilweise bereits in einer eingeschlossenen Übersicht

Makela P, Vahlberg T, Kantola I, Vesalainen R, Jula A. The effects of a 6-month sodium restriction on cardiac autonomic function in patients with mild to moderate essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 2008; 21(11): 1183-1187.

Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, He FJ, MacGregor GA. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension* 2005; 46(2): 308-312.

Anhang D – Bewertungsbogen nach Oxman & Guyatt**Oxman and Guyatt's index**

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

yes partially no

2. Was the search for evidence reasonably comprehensive?

yes can't tell no

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

yes partially no

4. Was bias in the selection of studies avoided?

yes can't tell no

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

yes partially no

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

yes can't tell no

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

yes partially no

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

yes can't tell no

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

yes partially no

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

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

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

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

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Dr. Thomas Gratzner	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Karl Horvath	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Dr. Klaus Jeitler	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Univ.-Doz. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Externer Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. Edzard Ernst	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma⁶ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut⁷ finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt⁸ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁹

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

⁶ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

⁷ Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

⁸ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁹ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?