

IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 93

**Nutzenbewertung
nichtmedikamentöser
Behandlungsstrategien bei
Patienten mit essenzieller
Hypertonie: Spezielle
Ernährungsformen ohne
primär körperlsgewichts- oder
kochsalzreduzierende
Intention**

Rapid Report

Auftrag: A05-021C
Version: 1.0
Stand: 19.09.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Spezielle Ernährungsformen ohne primär körperlsgewichts- oder kochsalzreduzierende Intention

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-21C

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer 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 Berichtserstellung unmittelbar beteiligt:

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

Externer Reviewer des Rapid Reports:

- Gunter Frank, Heidelberg, Deutschland

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

Mitarbeiter des IQWiG¹:

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter des IQWiG das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Kurzfassung

Hintergrund

Für die blutdrucksenkende Behandlung der essenziellen Hypertonie stehen Medikamente – sogenannte Antihypertensiva – sowie verschiedene nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung. Führende nationale und internationale Fachgesellschaften empfehlen im Rahmen der Behandlung der essenziellen Hypertonie eine konsequente und dauerhafte Umsetzung von nichtmedikamentösen Maßnahmen, darunter auch eine Umstellung der Ernährung auf die spezielle Ernährungsform „DASH-Diät“.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung der speziellen Ernährungsform „DASH-Diät“ im Vergleich zu keiner entsprechenden speziellen Ernährungsform bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage relevanter randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Sekundärpublikationen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche fand am 17. März 2011 statt.

Eingeschlossen wurden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen, die erwachsene Patienten mit essenzieller arterieller Hypertonie untersuchten. Die zu prüfende Intervention war eine Ernährungsumstellung auf die spezielle Ernährungsform „DASH-Diät“. Vergleichsbehandlung war das Fehlen einer entsprechenden speziellen Ernährungsform bei sonst gleicher antihypertensiver Behandlung wie in der Interventionsgruppe. Nicht berücksichtigt wurden RCTs, in denen DASH als alleinige Behandlung mit einer anderen antihypertensiven Behandlung verglichen wurde (z. B. DASH-Diät versus Stressreduktion oder eine andere diätetische Maßnahme).

Es waren folgende Endpunkte prädefiniert: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität, alle unerwünschten Ereignisse, Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung, Absetzen und / oder Reduktion einer antihypertensiven Medikation.

Ergebnisse

Insgesamt fanden sich 12 Publikationen, die alle einer einzigen Studie zugeordnet werden konnten. Diese Studie erfüllte vollständig alle Einschlusskriterien des Reports und ging in die Nutzenbewertung ein.

Es handelte sich dabei um eine multizentrische Studie, die Personen mit hochnormalem Blutdruck oder Hypertonie der Stufe 1 über 18 Monate untersuchte. Das mittlere Alter der Teilnehmer lag bei 50 Jahren und etwa 2 Drittel waren Frauen. In einem RCT mit offenem Studiendesign wurden drei Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Dabei bestand die Behandlung der Patienten in einer Gruppe aus einer komplexen Verhaltensintervention, die eine Kalorien-, Kochsalz- und Alkoholreduktion sowie eine Steigerung der körperlichen Aktivität zum Ziel hatte. Eine weitere Gruppe erhielt dieselbe Verhaltensintervention und zusätzlich Beratungen zur DASH-Diät. In einer dritten Gruppe erfolgte lediglich eine allgemeine Lebensstilberatung. Für eine Bewertung des Nutzens einer DASH-Diät war dabei nur der Vergleich der ersten beiden Behandlungsgruppen geeignet. Die Ergebnisse wurden in der Studie für die Subpopulation der Patienten mit Hypertonie getrennt dargestellt, jedoch lagen diese nur für die Surrogatendpunkte „Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung“ sowie „Änderungen bezüglich einer antihypertensiven Medikation (Neuverordnung / Absetzen einer antihypertensiven Medikation oder Reduzierung / Erhöhung einer vorbestehenden antihypertensiven Medikation)“ vor. Zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität bzw. Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle unerwünschten Ereignisse fanden sich keine Angaben für die berichtsrelevante Subgruppe, sodass eine Beurteilung des Nutzens oder Schadens einer DASH Diät-Ernährungsumstellung als antihypertensive Therapie bei Patienten mit essenzieller Hypertonie für diese Endpunkte nicht möglich war.

Die Studie wies auf Studienebene sowie auf Endpunktebene für die Endpunkte „Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation“ und „Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung“ ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Im Vergleich zur Studiengruppe mit alleiniger Verhaltensintervention lag am Studienende ein systolischer Blutdruckunterschied von 0,4 mmHg zugunsten der Gruppe mit zusätzlicher DASH-Diät-Empfehlung vor. Der Gruppenunterschied beim diastolischen Blutdruck zu Studienende hingegen betrug 0,1 mmHg zuungunsten der DASH-Gruppe. Keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant. Auch beim Endpunkt „Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

Fazit

Es liegen keine Studien vor, die ausreichend Daten liefern für eine Nutzenbewertung einer Ernährungsumstellung auf die spezielle Ernährungsform „DASH-Diät“ bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität bzw. Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle unerwünschten Ereignisse.

Einzig für die beiden Surrogatparameter „Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung“ und „Änderungen bezüglich einer antihypertensiven Medikation (Neuverordnung / Absetzen einer antihypertensiven Medikation oder Reduzierung / Erhöhung einer vorbestehenden antihypertensiven Medikation)“ lagen ausreichend Daten vor, es konnte daraus weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden einer DASH-Diät abgeleitet werden.

Es liegt somit insgesamt kein Beleg für und kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Nutzen bzw. Schaden durch eine Umstellung der Ernährung auf die spezielle Ernährungsform „DASH-Diät“ vor.

Schlagerwörter: Hypertonie, Ernährung, DASH-Diät, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Keywords: Hypertension, DASH-Diet, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iii
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis.....	x
1 Hintergrund.....	1
2 Ziel der Untersuchung.....	3
3 Projektbearbeitung	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Endpunkte.....	5
4.1.4 Studientypen	6
4.1.5 Studiendauer	6
4.1.6 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	7
4.2 Informationsbeschaffung.....	8
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	8
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	8
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	8
4.3 Informationsbewertung	8
4.4 Informationssynthese und -analyse	9
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	9
4.4.2 Meta-Analyse	10
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	10
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	10
5 Ergebnisse.....	11
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	11
5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	11

5.1.2	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien	12
5.1.3	Resultierender Studienpool	13
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie.....	13
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	13
5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	19
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	21
5.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	21
5.3.1.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Ausmaß der Blutdruckänderung.....	21
5.3.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation	22
5.3.2	Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	24
5.3.3	Ergebnisse zu Surrogatparametern	24
5.3.3.1	Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation	25
5.3.4	Zusammenfassung der Beleglage	26
6	Diskussion	28
7	Fazit.....	32
8	Liste der eingeschlossenen Studien	33
9	Literatur	35
	Anhang A – Suchstrategien	39
	Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	45
	Anhang C – Liste der gesichteten Sekundärpublikationen.....	46
	Anhang D – Studiencharakteristika und Ergebnisse inhaltlich relevanter Studien, welche das Einschlusskriterium E6 (Beobachtungsdauer \geq 24 Wochen) nicht erfüllten	47
	Anhang E – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer.....	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Einschlusskriterien für Primärstudien	7
Tabelle 2: Resultierender Studienpool	13
Tabelle 3: Bewertete Studien – Übersicht	16
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs.....	16
Tabelle 5: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation.....	17
Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs.....	18
Tabelle 7: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	20
Tabelle 8: Berichtsrelevante Endpunkte in den einzelnen RCTs.....	21
Tabelle 9: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Ausmaß der Blutdruckänderung	23
Tabelle 10: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation.....	23
Tabelle 11: Übersicht zur Änderung des Blutdrucks	25
Tabelle 12: Übersicht zur Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation.....	26
Tabelle 13: RCTs mit Beobachtungsdauer von 8 bis 24 Wochen – Studienübersicht.....	48
Tabelle 14: RCTs mit Beobachtungsdauer von 8 bis 24 Wochen – Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs.....	49
Tabelle 15: RCTs mit Beobachtungsdauer von 8 bis 24 Wochen – Baseline- Charakteristika der Studienpopulation	50
Tabelle 16: RCTs mit Beobachtungsdauer von 8 bis 24 Wochen – Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs.....	51
Tabelle 17: RCTs mit Beobachtungsdauer von 8 bis 24 Wochen – Übersicht zur Änderung des Blutdrucks	52

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung	12
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
BMI	Body-Mass-Index
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
ENCORE	Exercise and Nutrition interventions for CardiOvasculaR hEalth
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LOCF	Last observation carried forward (Ersetzung fehlender Werte durch letzten beobachteten Wert)
JNC-VI	Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – Sixth Report
ODES	Oslo Diet and Exercise Study
PREMIER	A National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored, multicenter, 3-group, parallel-arm randomized trial conducted in the United States
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36
TONE	Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly

1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen bei Frauen und Männern die meisten Todesfälle in Deutschland [1]. Die essenzielle Hypertonie ist dabei einer ihrer behandelbaren Risikofaktoren. Auf Basis der im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 erhobenen Daten beträgt die Hypertonieprävalenz in der Altersgruppe der 18 bis 79-Jährigen in Deutschland bei Frauen etwa 42 % und bei Männern etwa 50 % [2,3]. In mehr als 90 % der Krankheitsfälle besteht dabei eine essenzielle Hypertonie. Diese wird diagnostiziert, wenn bei mindestens 2 Gelegenheitsblutdruckmessungen an 2 unterschiedlichen Tagen Blutdruckwerte von ≥ 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 nicht medikamentöse Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, Reduktion der Kochsalzzufuhr oder Steigerung der körperlichen Aktivität zur Verfügung und werden von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen [4-8].

Solche Empfehlungen beruhen zumeist auf Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen. Aus diesen Untersuchungen sind Assoziationen zwischen Lebensgewohnheiten und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sowie einem erhöhten Blutdruck bekannt. So sind beispielsweise ein erhöhtes Körpergewicht und die abdominelle Adipositas sowohl mit dem Blutdruck, als auch mit dem kardiovaskulären Risiko positiv korreliert [9,10]. Ähnliche Zusammenhänge hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos sind unter anderem für eine verminderte körperliche Aktivität und eine erhöhte Kochsalzaufnahme in epidemiologischen Beobachtungsstudien beschrieben worden [11-13].

Auch eine verminderte tägliche Kalium-, Kalzium- und Magnesiumaufnahme und ein geringer oder unregelmäßiger Konsum von Obst und Gemüse wurden als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse in Beobachtungsstudien identifiziert [14-17]. Jedoch zeigten Interventionsstudien für einzelne Ernährungsfaktoren nur kleine blutdrucksenkende Effekte bzw. lieferten zum Teil auch inkonsistente Ergebnisse. So wurde in mehreren Cochrane-Reviews für den Ernährungszusatz von Kalium, Kalzium und Magnesium, sowohl einzeln als auch kombiniert, kein blutdrucksenkender Effekt gefunden [18-21]. Darüber hinaus zeigte auch ein großer RCT, der eine fettarme, obst- und gemüsereiche Diät an 50–79-jährigen Frauen untersuchte, keinen Effekt hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse [22].

1995 wurde vor dem Hintergrund der auch damals schon bestehenden Unsicherheit bezüglich der Effekte solcher Einzelmaßnahmen und unter der Annahme, dass eine vegetarische Ernährung, die auf natürliche Weise mehrere einzelne Ernährungsfaktoren wie Mineral- und Ballaststoffe kombiniert, mit einem niedrigeren Blutdruck bzw. einer Blutdrucksenkung einhergeht, die Dietary-Approaches-to-Stop-Hypertension(DASH)-Studie geplant und durchgeführt [23,24]. In dieser randomisiert kontrollierten Studie mit normo- und hypertensiven Teilnehmern wurde eine Diät bzw. Ernährungsform untersucht, die obst- und gemüsereich war, sowie eine weitere, die zusätzlich fettarm war (insbesondere arm an gesättigten Fetten)

und die einen erhöhten Anteil an Milchprodukten aufwies (ferner wurden bestimmte Empfehlungen zum Verzehr von Vollkornprodukten, Fisch, Geflügel und Nüssen bei dieser speziellen Ernährungsform gegeben). Beide Interventionsgruppen wurden verglichen mit einer „typisch amerikanischen“ Ernährungsweise, d. h., die Teilnehmer der Kontrollgruppe setzten ihre üblichen Essgewohnheiten fort. Es bestand in dieser Studie keine primär körpergewichts- oder kochsalzreduzierende Intention. Die der Intervention zugrunde liegende Überlegung war folgende: Eine Kombination mehrerer Ernährungsfaktoren, die über die natürliche Nahrung und nicht als Nahrungszusätze aufgenommen werden, führt zumindest zu einem additiven blutdrucksenkenden Effekt. Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Komponenten führen möglicherweise zu einer Verstärkung dieses Effekts, und bislang nicht untersuchte oder unbekannte Inhaltsstoffe in pflanzlicher Nahrung könnten ergänzend vorteilhaft wirken.

In der DASH-Studie wurden dann tatsächlich blutdrucksenkende Effekte beobachtet, die bei der speziellen Diät noch ausgeprägter waren als jene einer Diät mit Obst und Gemüse allein. Infolgedessen wurde von den US National Institutes of Health ein ausführlicher Ernährungsplan erstellt, der im Vergleich zur typischen westlichen Kost im Wesentlichen neben mehr Obst, Gemüse und fettarmen Milchprodukten einen verminderten Verzehr von Fetten, im Besonderen gesättigter Fettsäuren, vorsieht [25].

Nationale und internationale Fachgesellschaften empfehlen als konsequente und langfristige Ernährungsmaßnahme zur Behandlung der Hypertonie explizit die DASH-Diät [4-8]. Sofern auf Ernährungszusätze wie Kalium, Kalzium oder Magnesium Bezug genommen wird, werden diese hingegen dezidiert nicht empfohlen [8,26].

Die DASH-Studie, die den Leitlinien-Empfehlungen zugrunde liegt und in der die Teilnehmer lediglich 8 Wochen lang beobachtet wurden, untersuchte primär die Auswirkungen auf den diastolischen und systolischen Blutdruck sowie auf einige laborchemische Parameter. Sie ist daher nur zur Bewertung kurzfristiger Effekte geeignet. Die langfristigen Auswirkungen der DASH-Diät auf den Blutdruck und patientenrelevante Endpunkte bleiben jedoch auf Basis dieser Studie unklar.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wird vor dem Hintergrund der allgemeinen Empfehlungen zur Behandlung von Menschen mit arterieller Hypertonie der Effekt einer Behandlungsstrategie zur Ernährungsumstellung auf die spezielle Ernährungsform der DASH-Diät hinsichtlich des Erreichens patientenrelevanter Therapieziele und auf Kriterien der Blutdruckkontrolle bewertet.

Andere allgemein empfohlene nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien sind Gegenstand weiterer Projekte, die zeitgleich oder nachfolgend in weiteren Rapid Reports bearbeitet werden. Insbesondere die Teilaspekte der Gewichtsreduktion und der Reduktion der Kochsalzzufuhr waren ebenso wie die körperliche Aktivität Gegenstände früherer Berichte [27,28].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung der speziellen Ernährungsform „DASH-Diät“ im Vergleich zu keiner entsprechenden speziellen Ernährungsform bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und Kriterien der Blutdruckkontrolle.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

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

Basierend auf der vorliegenden Projektskizze wurde mithilfe externer Expertise eine wissenschaftliche Bewertung vorgenommen. Dies erfolgte in Form eines Rapid Reports zunächst in einer vorläufigen Version. Die vorläufige Form des Rapid Reports hat ein externes Review durchlaufen. Anschließend erfolgte die Übermittlung der endgültigen Fassung an den G-BA und 4 Wochen später die Veröffentlichung auf der Webseite des IQWiG.

4 Methoden

Die Nutzenbewertung erfolgte ausschließlich auf Basis der vorhandenen Primärliteratur, wobei die Vorgehensweise einer Nutzenbewertung auf Basis von Primärliteratur grundsätzlich in den Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWiG festgelegt ist [28].

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Die Kriterien für den Einschluss von Studien werden in Tabelle 1 dargestellt.

4.1.1 Population

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

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende nicht-medikamentöse Behandlungsstrategie hat das Ziel, die Ernährung der Teilnehmer umzustellen auf die spezielle Ernährungsform „DASH-Diät“. Diese beinhaltet einen gesteigerten Konsum an Obst, Gemüse und fettarmen oder -freien Milchprodukten sowie eine Einschränkung bei der Verwendung von gesättigten Fetten und Fettsäuren. Die in einer solchen Behandlungsstrategie angewendete Diät musste den wesentlichen Ernährungsempfehlungen zur DASH-Diät von den US National Institutes of Health entsprechen [25]. Eine primär körperlsgewichts- oder kochsalzreduzierende Intention bestand nicht.

Als Vergleichsbehandlung galt das Fehlen einer entsprechenden speziellen Ernährungsform.

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

Nicht berücksichtigt wurden Studien, in denen die Behandlungsstrategie mit einer DASH-Diät als primäre Intervention mit einer anderen antihypertensiven Behandlung als primäre Intervention verglichen wurde (z. B. DASH-Diät versus Stressreduktion oder DASH-Diät versus gesteigerte körperliche Aktivität oder eine andere diätetische Maßnahme).

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

4.1.3 Endpunkte

Die Nutzenbewertung in diesem Bericht erfolgte hinsichtlich mehrerer Therapieziele. Hieraus leiteten sich die Endpunkte dieses Berichtes ab.

Patientenrelevante Endpunkte

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)

- Kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Alle unerwünschten Ereignisse

Surrogatparameter (Kriterien der Blutdruckkontrolle)

- Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung
- Änderungen bezüglich einer antihypertensiven Medikation (Neuverordnung / Absetzen einer antihypertensiven Medikation oder Reduzierung / Erhöhung einer vorbestehenden antihypertensiven Medikation)

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte war eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Rapid Report zur DASH-Diät bei Patienten mit essenzieller Hypertonie flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

Vergleiche innerhalb von RCTs mit Cross-Over-Design nach einem Behandlungs-Cross-Over wurden aufgrund von in diesem Kontext zu erwartenden Carry-Over-Effekten nicht berücksichtigt, sofern der Vergleich für die vorangehende Phase die übrigen Anforderungen erfüllte, konnte er berücksichtigt werden.

4.1.5 Studiendauer

Der vorliegende Rapid Report soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den mittel- bis langfristigen Nutzen einer DASH-Diät darlegen. Daher wurden zur Beurteilung sämtlicher Endpunkte nur zusammenfassende Analysen oder Einzelergebnisse von Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

Tabelle 1: Einschlusskriterien für Primärstudien

Einschlusskriterien	
E1	Erwachsene Patienten mit essenzieller (primärer) arterieller Hypertonie (vgl. Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlungsstrategie mit dem Ziel der Ernährungsumstellung auf die spezielle Ernährungsform einer DASH-Diät, wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben
E3	Vergleichsbehandlung: Fehlen einer entsprechenden speziellen Ernährungsform, bei sonst gleicher antihypertensiver Behandlung wie in der Interventionsgruppe, wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben
E4	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 definiert
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Beobachtungsdauer \geq 24 Wochen, wie in Abschnitt 4.1.5 beschrieben
E7	Publikationssprache: Englisch, Deutsch
E8	Keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
E9	Vollpublikation ^a verfügbar
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT Statement [29] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.1.6 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Studien zu Patienten mit hochnormalem Blutdruck (systolisch 130–140 mmHg und diastolisch 85–90 mmHg) [5,7] wurden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Solche Studien, die im Rahmen der Studienselktion identifiziert wurden, wurden bei der Interpretation und Diskussion der Ergebnisse des Reports ergänzend berücksichtigt.

Ähnlich wurde verfahren mit Studien, die eine kürzere Beobachtungsdauer haben (Einschlusskriterium E6). Die DASH-Diät wurde erstmalig randomisiert kontrolliert in einer Studie mit 8 Wochen Dauer untersucht, daher wurden auch solche Studien im Rahmen der Studienselktion identifiziert und bei der Interpretation und Diskussion der Ergebnisse des Reports ergänzend berücksichtigt, die mindestens eine entsprechende Beobachtungsdauer von 8 Wochen aufwiesen.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Primärstudien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche in bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) ohne zeitliche Begrenzung.
- Sichtung relevanter und aktueller (d. h. Publikation ab 2006) systematischer Übersichten: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 17.03.2011 statt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Eine Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie Autorenanfragen waren im Allgemeinen nicht vorgesehen und erfolgten nur in begründeten Einzelfällen, z. B. falls zentrale Fragen des Designs und der Ergebnisse unklar waren, deren Beantwortung ggf. unmittelbare und relevante Auswirkungen auf das Fazit haben könnte. Dies war in diesem Projekt hinsichtlich der Patientencharakteristika und der Ergebnisse zur Subgruppe der Studienteilnehmer mit Hypertonie der Fall. Daher wurden Autorenanfragen durchgeführt.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wurde das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

4.4 Informationssynthese und -analyse

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

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die in den Studien berichteten Ergebnisse zu den berichtsrelevanten Endpunkten werden im Rapid Report vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [30]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden. Ausnahmen von dieser Regel waren in Ausnahmefällen möglich, z. B. wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [31]. Das beschriebene Vorgehen sollte auch angewendet werden bei einem Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen von größer als 15 Prozentpunkten.

4.4.2 Meta-Analyse

Es sollten Meta-Analysen entsprechend den Methoden des Institutes durchgeführt werden. Im vorliegenden Rapid Report erfolgten jedoch keine Meta-Analysen, da notwendige Angaben nicht zur Verfügung standen.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Bei gegebener Datenlage wurden diese letztlich nicht durchgeführt.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- BMI bzw. Körpergewicht zu Interventionsbeginn
- Blutdruck zu Interventionsbeginn
- Antihypertensive Begleitbehandlung

Hätten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, war geplant, diese ebenfalls begründet einzubeziehen.

Letztlich war bei gegebener Datenlage eine entsprechende Untersuchung von Effektmodifikatoren nicht möglich.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß Ein- und Ausschlusskriterien.

Insgesamt wurden bei der Recherche nach Primärliteratur von 417 Referenzen Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Reviewer gesichtet und 394 als für die Bewertung nicht relevant aussortiert, sodass am Ende dieses Schrittes 23 potenziell relevante Publikationen übrig blieben. Die Entscheidung über Ein- oder Ausschluss dieser 23 Publikationen erfolgte auf Volltext-Ebene und wurde wiederum von 2 Reviewern voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung nach Diskussion im Konsens getroffen. Von diesen wurden 11 Publikationen als nicht relevant identifiziert. Die Referenzen der im Volltext gesichteten und dann als nicht relevant ausgeschlossenen Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang B angeführt. In der Literatursichtung wurden 12 Publikationen als relevant bewertet, die einer einzigen Studie zugeordnet wurden.

Sichtung relevanter Sekundärpublikationen

Die Recherche nach publizierten potenziell relevanten systematischen Übersichten in den im Abschnitt 4.2.1 genannten Datenbanken ergab nach Entfernen der Duplikate 205 Treffer. Aus der Gesamtzahl dieser Treffer wurden schließlich von 2 Reviewern unabhängig voneinander 3 systematische Übersichten, Meta-Analysen oder HTA-Berichte (siehe Anhang C) als relevant erachtet. Diese enthielten keine zusätzlichen relevanten Primärstudien.

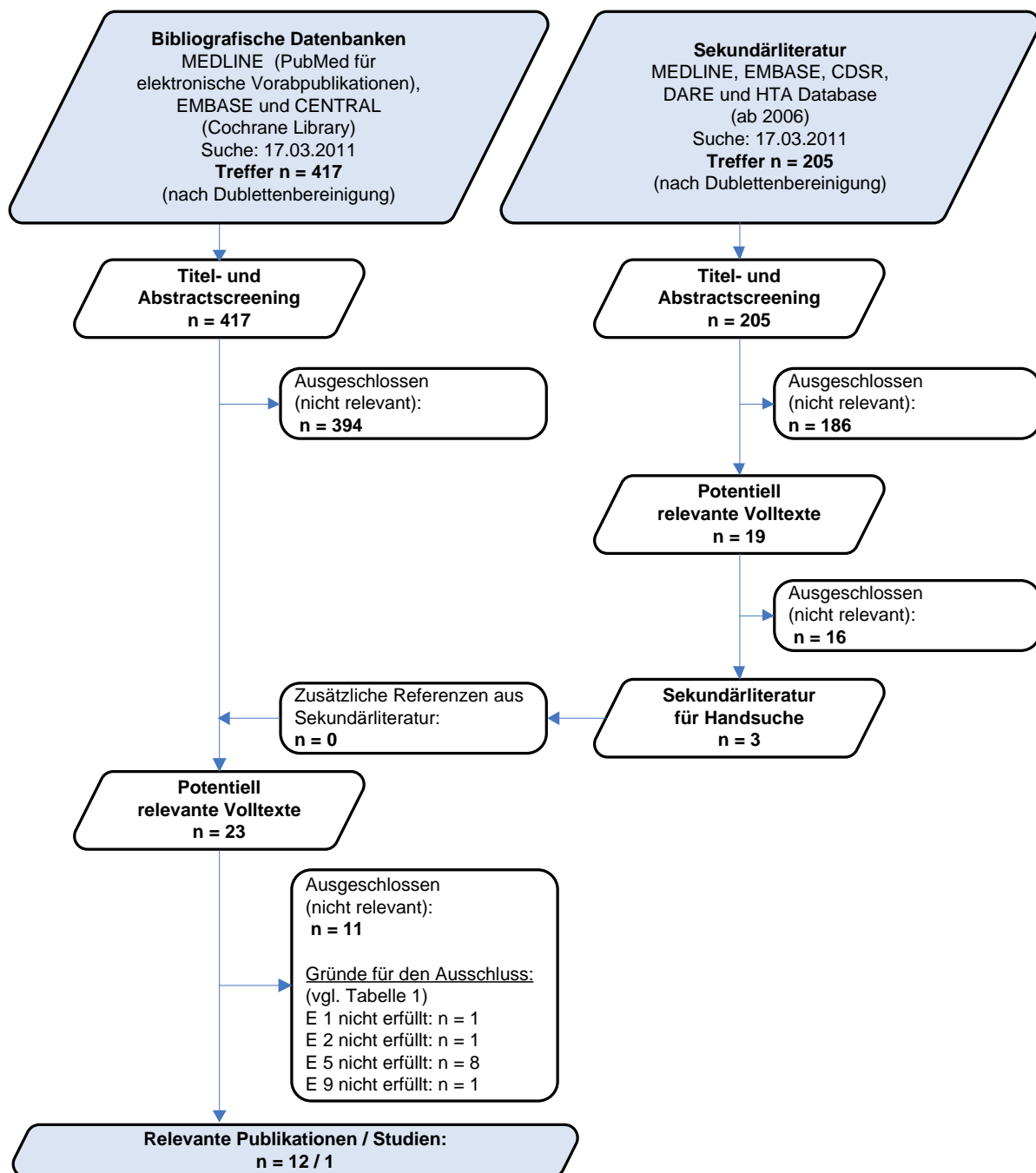


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung

5.1.2 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien

Eine Autorenanfrage hinsichtlich Patientencharakteristika und einzelner Ergebnisse zur Subgruppe der Teilnehmer mit Hypertonie der einzigen relevanten Studie (PREMIER) erfolgte am 29.04.2011. Die Antwort lieferte keine zusätzlichen Informationen, die zur

Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. Die Autoren antworteten, dass keine Analyse entsprechend dem Blutdruckstatus vorgenommen wurde und diese Daten zurzeit somit nicht zur Verfügung gestellt werden können.

5.1.3 Resultierender Studienpool

Am Ende der Literaturrecherche verblieben somit 12 Publikationen, die alle zu demselben RCT berichten, die in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossen werden konnten. Eine Übersicht über die in der Literaturrecherche identifizierte Studie und die zugehörigen Publikationen gibt Tabelle 2. Die Publikationen sind in Kapitel 8 als vollständige Zitate angeführt.

Tabelle 2: Resultierender Studienpool

Studie	Publikationen ^a mit berichtsrelevanten Daten	Publikationen ^a ohne berichtsrelevante Daten
PREMIER	Appel 2003 Svetkey 2003 Elmer 2006	Ard JD 2004 Ledikwe 2007 Lien 2007 Lin 2007 Lin 2010 Maruthur 2009 Obarzanek 2009 Young 2010 Young 2009
a: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.		

Daneben konnten im Rahmen der Studienselektion auch 2 Studien (DASH und ENCORE) identifiziert werden, die die für die Nutzenbewertung geforderten Einschlusskriterien zur Studiendauer von mindestens 24 Wochen nicht erfüllten (siehe auch Abschnitt 4.1.6). Diese Studien wurden zur Diskussion und Interpretation der Ergebnisse des Berichts herangezogen. Weitere Informationen zu diesen Studien finden sich in Anhang D. Eine Autorenanfrage hinsichtlich der Ergebnisse zu den Endpunkten (Abschnitt 4.1.3) für die Subgruppe der Teilnehmer mit Hypertonie eines RCTs (ENCORE) erfolgte am 23.02.2011. Die Antwort lieferte zusätzliche Informationen für die Subgruppe der Teilnehmer mit Hypertonie, die im Rahmen der Diskussion und Interpretation der Berichtsergebnisse Verwendung fanden.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 3 bis Tabelle 6 sind Angaben zu den Studiencharakteristika und zur Studienpopulation des einen zur Nutzenbewertung herangezogenen RCTs dargestellt.

Studiendesign

Bei der eingeschlossenen Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Interventionsstudie mit parallelem Vergleich von 3 Gruppen. Erwartungsgemäß waren weder die Patienten noch die Behandler gegenüber den Interventionen verblindet. Die Erhebung der berichtsrelevanten Endpunkte erfolgte verblindet.

Als finanzielle Förderer der eingeschlossenen Studie wurden die National Institutes of Health genannt. Angaben zu potenziellen Interessenkonflikten der Autoren wurden nicht gemacht.

Population / Setting

Die PREMIER war eine multizentrische Studie und wurde in 4 Kliniken in den USA durchgeführt. Insgesamt wurden 810 Studienteilnehmer eingeschlossen und über 18 Monate untersucht.

Basischarakteristika der untersuchten Populationen

Das mittlere Alter aller Studienteilnehmer betrug 50 Jahre, wobei der Frauenanteil 62 % ausmachte. Etwa zwei Drittel der Teilnehmer waren Weiße und etwa ein Drittel Afroamerikaner. Keine entsprechenden Angaben gab es für die berichtsrelevante Subgruppe der Patienten mit Hypertonie, die 304 Personen umfasste. In dieser Subgruppe lag der mittlere systolische Blutdruck am Studienbeginn bei 143,9 mmHg. Der entsprechende diastolische Blutdruck lag bei 87,5 mmHg.

Ein- / Ausschlusskriterien

Wesentliche Einschlusskriterien der PREMIER als Gesamtstudie waren ein systolischer Blutdruck von 120 bis 159 mmHg und ein diastolischer Blutdruck von 80 bis 95 mmHg. Des Weiteren durften Personen für einen Einschluss in die Studie einen BMI von 18,5 bis 45 kg/m² aufweisen und mussten mindestens 25 Jahre alt sein. Von der Studie ausgeschlossen waren Personen, die regelmäßig eine antihypertensive Medikation, Insulin, oraler Antidiabetika, Medikamente gegen Psychose oder Depression oder gewichtsreduzierende Medikamente einnahmen. Ebenfalls nicht für die Teilnahme an der PREMIER Studie zugelassen waren Patienten, deren kardiovaskuläres Risiko nach den Kriterien des 6. Berichts des Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI) in die Risikogruppe C (Schädigung der Zielorgane und / oder Diabetes mellitus) fiel. Weitere Ausschlussgründe waren ein kardiovaskuläres Ereignis, Herzinsuffizienz oder Angina pectoris in der Anamnese, eine bestehende Tumordiagnose oder eine Tumorbehandlung in den letzten 2 Jahren. Ein erhöhter Alkoholkonsum von mehr als 21 Drinks pro Woche war ein weiterer Ausschlussgrund.

Interventionen

In der PREMIER-Studie wurde der Effekt von 2 unterschiedlichen Lebensstil-Interventionen auf den Blutdruck im Vergleich zu keiner Intervention untersucht. Die Teilnehmer der für den vorliegenden Bericht relevanten Interventionsgruppe erhielten dabei Anweisungen und Beratungen hinsichtlich der DASH-Ernährungsempfehlungen mit dem Ziel einer Reduktion der gesättigten Fette auf $\leq 7\%$ der Energiemenge und des Gesamtfettes auf $\leq 25\%$ der

Energiemenge. Weitere Ziele waren eine vermehrte Ernährung mit Obst und Gemüse (9–12 Portionen/Tag) und fettarmen Milchprodukten (2–3 Portionen/Tag). Daneben erhielten die Teilnehmer auch eine komplexe Verhaltensintervention mit den Zielen einer Kalorien-, Kochsalz- und Alkoholreduktion und einer Steigerung der körperlichen Aktivität. Die zweite Interventionsgruppe erhielt nur diese komplexe Verhaltensintervention ohne gleichzeitige Anweisung zur DASH-Diät und diente daher im vorliegenden Bericht als Vergleichsintervention. Insgesamt waren in beiden Gruppen etwa 18 Gruppen- oder Einzelsitzungen mit Ernährungsberatern, Diätassistenten oder Gesundheitsberatern in den ersten 6 Monaten und danach weitere monatliche Gruppensitzungen und 3 zusätzliche, vierteljährliche Einzelsitzungen vorgesehen. Neben dem Führen von Ernährungstagebüchern und Aufzeichnungen der körperlichen Aktivität wurden die Teilnehmer der Interventionsgruppe angehalten, die täglichen Portionen an Obst, Gemüse und Milchprodukten zu berichten.

Eine dritte Vergleichsgruppe der Studie, in der die Teilnehmer nur eine allgemeine Beratung erhielten und damit keine entsprechenden Interventionen durchgeführt wurden, war für diesen Bericht nicht relevant.

Tabelle 3: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten mit Hypertonie (Gesamtzahl der Teilnehmer bei Studienbeginn)	Studien- abbrecher %	Ort der Durchführung	finanzielle Förderer
PREMIER	RCT, offen, parallel	18 Monate	IG1: 100 (269) [DASH + Verhaltensintervention] IG2: 100 (268) [Verhaltensintervention] IG3: 104 (273) [Allgemeine Beratung]	4 % ^{a, b} 7 % ^{a, b} 6 % ^{a, b}	USA	National Institutes of Health
<p><i>Kursiv: nicht relevante Studiengruppen.</i></p> <p>DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben.</p> <p>a: Angaben nur für die gesamte Studienpopulation (Teilnehmer mit normo- und hypertensivem Blutdruck).</p> <p>b: Anteil der Patienten ohne Blutdruckmessung am Studienende (berechnet aus Publikation Elmer 2006, Fig. S. 487).</p>						

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien
PREMIER	Alter \geq 25 Jahre SBD von 120 bis 159 mmHg und DBD von 80 bis 95 mmHg BMI 18,5 bis 45 kg/m ²	Regelmäßige Einnahme von antihypertensiven Medikamenten, Insulin, oralen Diabetika oder Medikamente gegen Psychose oder Depression Patienten mit JNC-VI-Risiko-Kategorie C (Schädigung der Zielorgane und / oder Diabetes mellitus) Einnahme von gewichtsreduzierenden Medikamenten Vorgeschichte eines kardiovaskulären Ereignisses, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Tumordiagnose oder -behandlung in den letzten 2 Jahren Stationäre Behandlung in der Psychiatrie in den letzten 2 Jahren Alkoholkonsum > 21 Drinks pro Woche
<p>BMI: Body-Mass-Index. DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. DBD: Diastolischer Blutdruck. JNC-VI: Sechster Bericht des Joint National Committee. SBD: Systolischer Blutdruck.</p>		

Tabelle 5: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation

Studie	N ^a	Alter ^b (Jahre)	Geschlecht weiblich	Blutdruck bei Studienbeginn (mmHg) ^{b,c}		Ethnische Zugehörigkeit
				SBD	DBD	
PREMIER						
IG1 [DASH + Verhaltensintervention]	100			144,1 (7,1)	87,2 (4,0)	63 % Weiße ^d 34 % Afroamerikaner ^d 3 % Andere ^d
IG2 [Verhaltensintervention]	100	50,0 (8,9) ^d	62 % ^d	144,2 (7,6)	87,5 (4,5)	
IG3 [Allgemeine Beratung]	104			143,5 (8,2)	87,8 (4,5)	

Kursiv: nicht relevante Studiengruppen.

DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. DBD: Diastolischer Blutdruck. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. SBD: Systolischer Blutdruck.

a: Zahl der randomisierten hypertensiven Patienten pro Studiengruppe.

b: Angabe als Mittelwert (Standardabweichung).

c: Die Blutdruckwerte bei Studienbeginn ergaben sich aus den Mittelwerten von 4 Messungen zum Zeitpunkt der Randomisierung. Als Blutdruckwerte für einen Studieneinschluss dienten die Mittelwerte von Messungen im Rahmen von 3 Screening-Untersuchungen.

d: Angaben nur für die gesamte Studienpopulation (Teilnehmer mit normo- und hypertensivem Blutdruck), insgesamt 810 Patienten.

Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs

Studie	Therapie in allen berichtsrelevanten Gruppen	Berichtsrelevante Interventionsgruppe	Berichtsrelevante Vergleichsgruppe	Sonstige Studiengruppe
PREMIER	<p>Verhaltensintervention basierend auf der sozial-kognitiven Theorie nach Bandura 1986, selbstregulierenden Techniken zur Verhaltensmodifikation (z. B. Selbstmanagement) und dem Transtheoretischen Modell der Verhaltensänderung nach Prochaska & DiClemente 1983</p> <p>Ziele der Verhaltensintervention:</p> <p>Kalorienreduktion (Gewichtsreduktion) – mind. 6,8 kg in 6 Monaten bei BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$</p> <p>Steigerung der körperlichen Aktivität – mind. 180 min/Woche moderate Aktivität</p> <p>Kochsalzreduktion lt. JNC-VI-Empfehlungen [32]</p> <p>Alkoholreduktion – max. 2 Drinks (30 ml) für Männer bzw. 1 Drink (15 ml) für Frauen pro Tag</p> <p>Insgesamt etwa 18 Gruppen- oder Einzelsitzungen in den ersten 6 Monaten durch Ernährungsberater, Diätassistenten oder Gesundheitsberater</p> <p>Danach weitere monatliche Gruppensitzungen + 3 vierteljährliche Einzelsitzungen</p> <p>Führen von Ernährungstagebüchern und Aufzeichnungen der körperlichen Aktivität</p> <p>Antihypertensive Medikation wenn notwendig</p>	<p>IG1 (DASH + Verhaltensintervention):</p> <p>Anweisung und Beratung hinsichtlich der DASH-Ernährungsempfehlungen</p> <p>Reduktion von gesättigten Fetten ($\leq 7 \%$ der Energiemenge) und Gesamtfett ($\leq 25 \%$ der Energiemenge)</p> <p>Vermehrte Ernährung mit Obst und Gemüse (9–12 Portionen/Tag) und fettarmen Milchprodukten (2–3 Portionen/Tag)</p> <p>Aufzeichnungen über die täglichen Portionen an Obst, Gemüse und Milchprodukten</p>	<p>IG2 (Verhaltensintervention):</p> <p>Keine Anweisung und Beratung hinsichtlich der DASH-Ernährungsempfehlungen</p> <p>Reduktion von gesättigten Fetten ($\leq 10 \%$) und Gesamtfett ($\leq 30 \%$)</p>	<p><i>Keine Verhaltensintervention, keine DASH-Diät</i></p> <p><i>Allgemeine Beratung zum Befolgen der „National High Blood Pressure Education Program“-Empfehlungen (1997)</i></p> <p><i>Zwei 30-min. Einzelberatungen (1. nach Randomisierung, 2. nach 6 Monaten) durch Ernährungsberater, Diätassistenten oder Gesundheitsberater</i></p> <p><i>Schriftliches Informationsmaterial</i></p> <p><i>Antihypertensive Medikation wenn notwendig</i></p>
<p><i>Kursiv: Nicht relevante Studiengruppen.</i></p> <p>BMI: Body-Mass-Index. DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. IG: Interventionsgruppe. JNC-VI: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – Sixth Report.</p>				

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurde die eingeschlossene Studie anhand standardisierter Dokumentations- und Extraktionsbögen bewertet. Eine Übersicht über die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene gibt Tabelle 7.

Randomisierung und Zuteilung

In der PREMIER-Studie wurden die Teilnehmer den jeweiligen Interventionen randomisiert zugeordnet. Der Randomisierungsprozess wurde als adäquat beurteilt. Die Verdeckung der Gruppenzuordnung erfolgte ebenfalls adäquat.

Verblindung

Weder das Studienpersonal noch die Studienteilnehmer waren in der PREMIER-Studie gegenüber den Interventionen verblindet. Aus diesem Grund besteht ein mögliches Verzerrungspotenzial. Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde berücksichtigt, dass eine Verblindung gegenüber Studienteilnehmern und dem Studienpersonal im vorliegenden Fall praktisch kaum durchführbar war. Darüber hinaus wurde eine subjektive Beeinflussung der untersuchten Endpunkte in dieser Studie als eher unwahrscheinlich angesehen, weshalb aus der fehlenden Verblindung kein per se erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene abgeleitet wurde. Die Erhebung der Werte zum Endpunkt Blutdruck erfolgte verblindet (siehe Abschnitt 5.3.1).

Ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Es fanden sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Zusammenfassend wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die PREMIER-Studie als niedrig bewertet.

Tabelle 7: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Durchführung der Randomisierung / adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
		Teilnehmer	Behandler			
PREMIER	ja / ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse zu den berichtsrelevanten Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie dargestellt. Zunächst erfolgt die Einschätzung des endpunkt-spezifischen Verzerrungspotenzials. Anschließend werden die Ergebnisse entsprechend der im Abschnitt 4.1.3 vorgegebenen Reihenfolge beschrieben. Tabelle 8 gibt einen Überblick darüber, zu welchen berichtsrelevanten Endpunkten Ergebnisse im eingeschlossenen RCT angegeben wurden.

Tabelle 8: Berichtsrelevante Endpunkte in den einzelnen RCTs

Studie	Patientenrelevante Endpunkte						Surrogatparameter	
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Kardiovaskuläre Morbidität	Terminale Niereninsuffizienz	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Alle unerwünschten Ereignisse	Dauer / Ausmaß der Blutdruck-änderung	Änderung antihypertensiver Medikation
PREMIER	-	-	- ^a	-	- ^a	- ^a	●	●
<p>●: Berichtet. -: Nicht berichtet. ^a: Angaben nur für die gesamte Studienpopulation (Teilnehmer mit normo- und hypertensivem Blutdruck).</p>								

5.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Eine Übersicht über die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene geben Tabelle 9 und Tabelle 10.

5.3.1.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Ausmaß der Blutdruckänderung

Für die PREMIER-Studie erfolgte die Endpunkterhebung verblindet. Die Zahl der Studien-abbrecher war für die Subgruppe der Patienten mit Hypertonie nicht genannt, ebenso wenig die Abbruchgründe. Die Analysen zur Blutdruckänderung erfolgten nach Angaben der Autoren nach dem ITT-Prinzip, wobei fehlende Werte in der Analyse durch Last observation carried forward (LOCF) oder unter Verwendung eines „Hot-deck“-Verfahrens ersetzt wurden (d. h., fehlende Werte werden ersetzt durch einen beobachteten Wert eines Patienten mit möglichst identischen Charakteristika) [33]. Zwar ist der Anteil an ersetzten Werten in der Subgruppe der hypertensiven Teilnehmer nicht explizit angegeben, aus den vorhandenen Angaben in Tabelle 4 von [34] lässt sich jedoch ein Anteil von insgesamt über 20 % in den berichtsrelevanten Behandlungsgruppen ableiten (18 % in der Behandlungsgruppe, 21 % in

der Kontrollgruppe). Keine Hinweise lagen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Zusammenfassend erfolgte die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die PREMIER-Studie als niedrig für den Endpunkt Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung.

5.3.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation

Für die PREMIER-Studie erfolgte die Endpunkterhebung verblindet. Die Zahl der Studienabbrecher war für die Subgruppe der Patienten mit Hypertonie nicht explizit genannt, ebenso wenig die Abbruchgründe. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass höchstens für eine geringe Anzahl von Patienten kein Wert für diesen Endpunkt erhoben werden konnte. Somit konnte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips angenommen werden. Keine Hinweise lagen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Zusammenfassend erfolgte die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die PREMIER-Studie als niedrig für den Endpunkt Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation.

Tabelle 9: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Ausmaß der Blutdruckänderung

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
PREMIER 2003	ja	nein ^a / nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. LOCF: Last observation carried forward. a: Keine Angaben zur Subgruppe mit Hypertonie.						

Tabelle 10: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
PREMIER 2003	ja	nein ^a / nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Keine Angaben zur Subgruppe mit Hypertonie.						

5.3.2 Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

Für die berichtsrelevante Gruppe der Patienten mit essenzieller Hypertonie lieferte die eingeschlossene Studie keine Ergebnisse zu folgenden Endpunkten:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität
- Kardiovaskuläre Morbidität
- Terminale Niereninsuffizienz
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Alle unerwünschten Ereignisse

Zu den Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und terminale Niereninsuffizienz lagen gar keine Angaben vor.

Lediglich für die untersuchte Gesamtpopulation, nicht für die Subgruppe der Patienten mit Hypertonie, lagen Angaben zur kardiovaskulären Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen vor. Dabei wurde berichtet, dass es bei einer Studiendauer von 18 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit Verhaltensintervention und jener mit Verhaltensintervention + DASH gab.

In einer Publikation zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [35] wurden ebenfalls nur Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation berichtet und nicht für die Subgruppe der Patienten mit Hypertonie. Für die Gesamtpopulation zeigte sich zu Studienende in keiner der Dimensionen des Short-Form-36(SF-36)-Fragebogens ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Verhaltensintervention und jener mit Verhaltensintervention + DASH.

5.3.3 Ergebnisse zu Surrogatparametern

- Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung

In der hypertensiven Subgruppe der PREMIER-Studie kam es im Studienverlauf in beiden Vergleichsgruppen zu einer Senkung der systolischen Blutdruckwerte im Bereich von 11 mmHg als auch der diastolischen Blutdruckwerte im Bereich von 7 mmHg. Dabei lag nach 18 Monaten ein statistisch nicht signifikanter Vorteil von 0,4 mmHg zugunsten der DASH-Gruppe vor. Der Gruppenunterschied beim diastolischen Blutdruck zu Studienende hingegen betrug 0,1 mmHg zuungunsten der DASH-Gruppe. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht zur Änderung des Blutdrucks

Studie	Systolischer Blutdruck [mmHg]			Diastolischer Blutdruck [mmHg]		
	Studienbeginn ^a	Blutdruckänderung ^a	Gruppenunterschied ^b	Studienbeginn ^a	Blutdruckänderung ^a	Gruppenunterschied ^b
IG1 [DASH + Verhaltensintervention]	144,1 (7,1)	-11,0 (13,0) ^c	<u>vs. IG2:</u> 0,4 (-2,6; 3,3); n. s. <u>vs. IG3:</u> -1,0 (-3,9; 2,0); n. s.	87,2 (4,0)	-7,4 (8,8) ^c	<u>vs. IG2:</u> -0,1 (-2,1; 1,9); n. s. <u>vs. IG3:</u> -1,0 (-3,0; 1,0); n. s.
IG2 [Verhaltensintervention]	144,2 (7,6)	-11,4 (13,5) ^c	<u>vs. IG3:</u> -1,3 (-4,3; 1,6); n. s.	87,5 (4,5)	-7,3 (8,4) ^c	<u>vs. IG3:</u> -1,0 (-3,0; 1,1); n. s.
IG3 [Allgemeine Beratung]	143,5 (8,2)	-9,9 (13,2)		87,8 (4,5)	-6,5 (9,6)	

Kursiv: nicht relevante Studiengruppe bzw. Vergleiche
DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. IG: Interventionsgruppe. n. s.: nicht signifikant.
a: Mittelwert (Standardabweichung).
b: Mittelwert (95 %-Konfidenzintervall); p-Wert (allgemeines lineares Modell, adjustiert u. a. nach Baseline-Blutdruckwert, Zentrum).
c: Zusätzliche Angaben für die Blutdruckänderung nach 6 Monaten (Primärer Studienendpunkt): systolischer Blutdruck: IG1: -14,2 (10,1); IG2: -12,5 (11,5); n. s.; diastolischer Blutdruck: IG1: -7,4 (7,1); IG2: -5,8 (7,0); n. s.

5.3.3.1 Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation

Zu Beginn der PREMIER-Studie lag der Anteil an regelmäßig medikamentös antihypertensiv behandelten Patienten in allen Vergleichsgruppen bei 0 %. Jedoch war laut Studienprotokoll eine Verschreibung von antihypertensiver Medikation bei Bedarf vorgesehen. Am Studienende nach 18 Monaten lag der Anteil an Patienten mit blutdrucksenkenden Medikamenten in der Verhaltensintervention + DASH-Gruppe bei 21 % und in der Vergleichsgruppe mit alleiniger Verhaltensintervention bei 18 %. Der Gruppenunterschied war dabei statistisch nicht signifikant (Tabelle 12).

Tabelle 12: Übersicht zur Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation

Studie	Personen mit antihypertensiver Medikation		
	Studienbeginn n (%)	Studienende n (%)	Odds Ratio (95%-KI); p-Wert ^a
PREMIER			
IG1 [DASH + Verhaltensintervention]	0 (0 %)	21 (21 %) ^b	<u>vs. IG2:</u> 1,07 (0,74; 1,55); n. s. <u>vs. IG3:</u> 0,62 (0,45; 0,85); sig.
IG2 [Verhaltensintervention]	0 (0 %)	18 (18 %) ^b	<u>vs. IG3:</u> 0,57 (0,41; 0,81); sig.
<i>IG3 [Allgemeine Beratung]</i>	<i>0 (0%)</i>	<i>41 (39 %)^b</i>	
<p><i>Kursiv: nicht relevante Studiengruppe bzw. Vergleiche</i></p> <p>DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. IG: Interventionsgruppe. n. s.: nicht signifikant. sig: signifikant.</p> <p>a: Logistisches Regressionsmodell, adjustiert u. a. nach Baseline-Blutdruckwert, Zentrum.</p> <p>b: Eigene Berechnung.</p>			

5.3.4 Zusammenfassung der Beleglage

Es fanden sich insgesamt 12 Publikationen zu einem RCT, der alle Einschlusskriterien des Reports vollständig erfüllte und somit in die Nutzenbewertung einging. In den berichtsrelevanten Behandlungsgruppen dieser Studie wurde der Effekt einer Beratung und Empfehlung zur DASH-Diät in Kombination mit einer komplexen Verhaltensintervention zur Lebensstiländerung im Vergleich zur selben Verhaltensintervention alleine über einen Zeitraum von 18 Monaten untersucht. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um Personen mit hochnormalem Blutdruck oder Hypertonie der Stufe 1. Das mittlere Alter der Teilnehmer lag bei 50 Jahren und etwa 2 Drittel waren Frauen.

In der Studie wurden nur die Ergebnisse für die Surrogatparameter „Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung“ und „Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation“ für die Subgruppe der Patienten mit Hypertonie getrennt dargestellt. Zu den vorab definierten patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität bzw. kardiovaskuläre Morbidität und terminale Niereninsuffizienz lagen keine Ergebnisse vor. Für die kardiovaskuläre Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle unerwünschten Ereignisse fanden sich lediglich Angaben für die Gesamtgruppe.

Die Studie wies auf Studienebene sowie auf Endpunktebene für die Endpunkte „Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation“ und „Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung“ ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Im Vergleich zur Studiengruppe mit alleiniger Verhaltensintervention lag am Studienende ein systolischer Blutdruckunterschied von 0,4 mmHg zugunsten der Gruppe mit zusätzlicher DASH-Diät Empfehlung vor. Der Gruppenunterschied beim diastolischen Blutdruck zu Studienende hingegen betrug 0,1 mmHg zuungunsten der DASH-Gruppe. Auch beim Endpunkt „Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

6 Diskussion

In Leitlinien von nationalen und internationalen Fachgesellschaften wird, neben gewichts- oder kochsalzreduzierenden Diäten, im Rahmen der Änderungen des Lebensstils besonders die DASH-Diät als spezielle Ernährungsform zur langfristigen Verbesserung der Blutdruckkontrolle empfohlen [4-8]. Die Empfehlungen stützen sich dabei primär auf Publikationen zur 1995 durchgeführten DASH-Studie, die eine statistisch signifikante Verbesserung der Blutdruckwerte, besonders bei Patienten mit Hypertonie, zeigen konnte. In diesem RCT wurde eine kombinierte Diät mit Schwerpunkt auf Obst/Gemüse, fettarme Milchprodukte und Reduktion von Fetten im Vergleich zu einer üblichen amerikanischen Ernährungsweise über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht [23,24].

Zu den anderen empfohlenen Ernährungsmaßnahmen Gewichtsreduktion und Kochsalzreduktion bei Patienten mit essenzieller Hypertonie liegen bereits Nutzenbewertungen durch das IQWiG vor [27,28]. Darin konnten, auf Basis einer guten Evidenzlage mit mehreren langfristigen RCTs für beide Interventionsstrategien blutdrucksenkende Effekte im Bereich von systolisch 3 bis 8 mmHg und diastolisch 2 bis 3 mmHg nachgewiesen werden. Aufgrund der Tatsache, dass die Leitlinien keinen Unterschied in den Empfehlungen zu den 3 diätetischen Maßnahmen machen, konnte auch für die DASH-Diät neben vergleichbaren Auswirkungen auf den Blutdruck eine ähnliche Studienlage erwartet werden.

Im Rahmen der Literaturrecherche zum vorliegenden Report fanden sich jedoch, neben der bereits erwähnten DASH-Studie, insgesamt nur wenige inhaltlich relevante Untersuchungen. Von diesen erfüllte letztlich nur ein RCT (PREMIER) auch das Einschlusskriterium einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen und war damit für den vorliegenden Rapid Report relevant. In der PREMIER-Studie wurde bei 304 vorwiegend weißen Studienteilnehmern mit essenzieller Hypertonie eine spezielle Beratung zur DASH-Diät zusätzlich zu einer komplexen Verhaltensintervention im Vergleich zu derselben Verhaltensintervention alleine untersucht. Daneben gab es auch noch eine dritte Studiengruppe, die lediglich eine allgemeine Lebensstilberatung erhielt. Die Studiendauer betrug 18 Monate und das Verzerrungspotenzial für die Studie wurde als niedrig eingestuft.

Ergebnisse für die vorab definierten patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, terminale Niereninsuffizienz sowie alle unerwünschten Ereignisse lagen nicht vor. Zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität gab es eine eigene Publikation [35], die jedoch nur Resultate für die Gesamtpopulation, bestehend aus normo- und hypertensiven Studienteilnehmern, lieferte. Eine Autorenanfrage hinsichtlich der Ergebnisdaten für die hypertensive Subgruppe brachte keine zusätzliche Information. Ergebnisse für die berichtsrelevante Subgruppe lagen lediglich zu den Surrogatparametern Blutdruck und Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation vor. Dabei war bezüglich der Blutdruckänderung nach 18 Monaten weder ein numerisch auffälliger noch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den berichtsrelevanten Vergleichsgruppen feststellbar und somit konnten die vielversprechenden Ergebnisse der DASH-Studie nicht bestätigt werden. Auch hinsichtlich der antihypertensiven Medikation lag kein Unterschied zwischen den Interventionsgruppen vor. Vergleicht man nun diese Daten der PREMIER-

Studie mit jenen der DASH-Studie und einem zweiten RCT (ENCORE), der ebenfalls aufgrund einer zu kurzen Studiendauer nicht eingeschlossen werden konnte, lässt sich möglicherweise eine Abschätzung zum Zusammenhang der Größe des blutdrucksenkenden Effekts mit der Studiendauer vornehmen. So konnte in der Behandlungsgruppe mit DASH-Diät in der DASH-Studie (8 Wochen) für die Subgruppe der hypertensiven Patienten eine statistisch signifikant höhere Senkung sowohl für den systolischen (-11 mmHg) als auch für den diastolischen Blutdruck (-5 mmHg) beobachtet werden. In der ENCORE-Studie mit einer Studiendauer von 16 Wochen wiesen die entsprechenden Ergebnisse für die hypertensiven Teilnehmer mit einer Blutdruckänderung von -7 mmHg bzw. -5 mmHg in dieselbe Richtung, wenn auch keine Angaben zur statistischen Signifikanz vorlagen. In der PREMIER-Studie schließlich gab es neben den bereits erwähnten Angaben zu Studienende (nach 18 Monaten) auch Ergebnisse für die Blutdruckänderung nach 24 Wochen, welche in einer Größenordnung zwischen den Ergebnissen der ENCORE-Studie nach 16 Wochen und den Endergebnissen der PREMIER-Studie nach 18 Monaten lagen. Demnach könnte also die DASH-Diät lediglich einen kurzfristigen Effekt auf die Senkung der Blutdruckwerte haben, welcher mit der Länge der Studiendauer abnimmt und nach 18 Monaten nicht mehr beobachtet werden kann.

Jedoch gibt es neben der Studiendauer auch andere Unterschiede zwischen diesen 3 Studien, die eine mögliche Erklärung für die abweichenden Effekte auf den Blutdruck liefern könnten. So wurde die DASH-Diät in den Studien DASH und ENCORE als Einzelintervention untersucht, während sie in der PREMIER-Studie zusammen mit einer komplexen Verhaltensintervention mit den Zielen einer Gewichts- bzw. Kochsalzreduktion und einer Steigerung der körperlichen Aktivität untersucht wurde. Es ist daher durchaus möglich, dass im zuletzt genannten Fall kein additiver Effekt der untersuchten Einzelkomponenten vorhanden ist und damit der wahre Effekt der DASH-Diät als Einzelintervention unterschätzt wird. Einen möglichen Hinweis darauf liefert auch ein Vergleich der beiden berichtsrelevanten Interventionsgruppen mit der dritten Studiengruppe der PREMIER-Studie, die nur eine allgemeine Lebensstilberatung erhielt. Dabei zeigte sich am Studienende bei den Blutdruckwerten zwar nur ein kleiner, statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten der beiden Verhaltensinterventionsgruppen, jedoch mussten in diesen Gruppen jeweils statistisch signifikant weniger Patienten antihypertensive Medikamente einnehmen. Dass ein blutdrucksenkender Effekt einer kombinierten Intervention kleiner als die Summe der Effekte aller einzelnen antihypertensiven Maßnahmen sein kann, zeigte sich z. B. in anderen RCTs zu nicht-medikamentösen Interventionen (TONE, ODES) [36,37]. Auf der anderen Seite ist es auch möglich, dass sich eine Intervention auch auf andere Bereiche, z. B. auf weitere Lebensstilfaktoren, positiv auswirkt und der Effekt der einzelnen Intervention damit überschätzt wird.

Auch die Interventionscharakteristika der 3 Studien wichen voneinander ab und könnten eine Begründung für Ergebnisunterschiede darstellen. Während Patienten in der PREMIER und der ENCORE-Studie lediglich eine Beratung zur DASH-Diät erhielten und die Patienten die Ernährungsumstellung selbstständig erreichen mussten, wurden die Teilnehmer in der DASH-Studie über die gesamte Studiendauer mit täglichen Menüs, entsprechend dem DASH-Ernährungsplan, versorgt. Dadurch konnten in der DASH-Studie die vorgegebenen

Ernährungsziele (täglich 9–12 Portionen Obst und Gemüse bzw. 2–3 Portionen Milchprodukte) vollständig eingehalten werden, während die Autoren bei PREMIER berichteten, dass diese Vorgaben bei Obst und Gemüse lediglich von 60 % bis 75 % und bei den Milchprodukten von ungefähr 85 % der Teilnehmer erreicht wurden. Da es sich hier um selbstgeführte Angaben der Patienten in Ernährungstagebüchern handelt, könnte es möglich sein, dass die wahre Compliance möglicherweise sogar niedriger ausgefallen war.

Auch in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse der drei genannten Studien uneingeschränkt vergleichbar sind. So war im Gegensatz zu den Studien ENCORE und PREMIER, in welchen mehrheitlich weiße Teilnehmer untersucht wurden, der Anteil der Afroamerikaner in der DASH-Studie mit etwa 65 % deutlich höher. Dass die ethnische Zugehörigkeit einen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der Blutdrucksenkung haben kann, ist insofern denkbar, als ethnische Unterschiede z. B. hinsichtlich des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bereits beschrieben wurden und auch unterschiedliche Therapieempfehlungen je nach ethnischer Zugehörigkeit gegeben werden [4,38]. Ein direkter Zusammenhang zwischen DASH-Diät und RAAS ist bis jetzt noch nicht geklärt. Untersuchungen zeigten eine mögliche Verbindung zwischen dem RAAS und der DASH-Diät in Abhängigkeit vom Genotyp des β -2 adrenergen Rezeptors [39].

Die vorliegenden Ergebnisse dieses Reports und die damit aufgezeigte unzulängliche Evidenzlage unterstreichen Forderungen nach weiteren Studien, um den Nutzen oder auch potenziellen Schaden der DASH-Diät für Patienten mit essenzieller Hypertonie nachhaltig bewerten zu können und schließlich eine solide Basis für Empfehlungen in Leitlinien zu schaffen. So wäre in einem ersten Schritt zur Bestimmung des tatsächlichen Ausmaßes eines nachhaltigen Effektes der DASH-Diät als nichtmedikamentöse Maßnahme zur Blutdrucksenkung eine Untersuchung dieser speziellen Ernährungsform als alleinige Intervention in mehrjährigen randomisierten kontrollierten Studien wünschenswert. Vor allem sind auch Studien anzustreben, die nicht ausschließlich auf Kriterien der Blutdruckkontrolle, sondern auch auf mögliche Auswirkungen hinsichtlich patientenrelevanter Zielgrößen ausgerichtet sind. Dazu gilt es, eine hinreichend große Anzahl an Patienten einzubeziehen, um auch die entsprechende statistische Macht (= Power) für den Nachweis von Effekten auf Endpunkte wie Mortalität und Morbidität zu erreichen.

Zudem bleibt bei der bestehenden Datenlage offen, in welcher Form eine DASH-Diät den Patienten zugänglich gemacht werden muss, um den tatsächlich möglichen blutdrucksenkenden Effekt zu erreichen. Die 3 genannten RCTs untersuchten unterschiedliche Interventionsformen, die DASH-Studie ein Ernährungsprogramm mit vorgegebenen Mahlzeiten, die ENCORE-Studie verfolgte lediglich Beratungen zur DASH als Einzelintervention und bei der PREMIER-Studie war die Beratung zu DASH Teil einer komplexen Verhaltensintervention. Ungeklärt bleibt, welche Interventionsform wirklich wirksam ist. Zukünftige Studien müssten also einen direkten Vergleich z. B. zwischen einer Beratung zur Ernährungsumstellung und einem standardisierten Ernährungskonzept, im Rahmen dessen den Teilnehmern Mahlzeiten nach dem DASH-Ernährungsplan zur Verfügung gestellt werden, berücksichtigen. In jedem Fall stellt sich dann aber auch die Frage, inwieweit eine wirksame

Intervention im Versorgungsalltag umsetzbar wäre. Wenn sich bereits die alleinige Beratung zur DASH-Diät als ausreichend herausstellt, würde dies eine Umsetzung der Intervention im Versorgungsalltag ohne größeren Aufwand möglich machen, während andere Formen einen höheren Ressourcenaufwand bedeuten würden. Gegebenenfalls wären für eine Umsetzung entsprechende Angebote in Betriebskantinen, Mensen, Mahlzeitendiensten sozialer Einrichtungen oder andere Hilfestellungen erforderlich.

7 Fazit

Es liegen keine Studien vor, die ausreichend Daten liefern für eine Nutzenbewertung einer Ernährungsumstellung auf die spezielle Ernährungsform „DASH-Diät“ bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität bzw. Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Einzig für die beiden Surrogatparameter „Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung“ und „Änderungen bezüglich einer antihypertensiven Medikation (Neuverordnung / Absetzen einer antihypertensiven Medikation oder Reduzierung / Erhöhung einer vorbestehenden antihypertensiven Medikation)“ lagen ausreichend Daten vor, es konnte daraus jedoch weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden einer DASH-Diät abgeleitet werden.

Es liegt somit insgesamt kein Beleg für und kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Nutzen bzw. Schaden durch eine Umstellung der Ernährung auf die spezielle Ernährungsform „DASH-Diät“ vor.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

PREMIER

1. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; 289(16): 2083-2093.
2. 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. *Ann Intern Med* 2006; 144(7): 485-495.
3. Svetkey LP, Harsha DW, Vollmer WM, Stevens VJ, Obarzanek E, Elmer PJ et al. Premier: a clinical trial of comprehensive lifestyle modification for blood pressure control: rationale, design and baseline characteristics. *Ann Epidemiol* 2003; 13(6): 462-471.

Weitere Publikationen ohne berichtsrelevante Daten:

1. Ard JD, Grambow SC, Liu D, Slentz CA, Kraus WE, Svetkey LP. The effect of the PREMIER interventions on insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 340-347.
2. Ledikwe JH, Rolls BJ, Smiciklas-Wright H, Mitchell DC, Ard JD, Champagne C et al. Reductions in dietary energy density are associated with weight loss in overweight and obese participants in the PREMIER trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5): 1212-1221.
3. 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.
4. Lin PH, 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. *J Am Diet Assoc* 2007; 107(9): 1541-1551.
5. Lin PH, Miwa S, Li YJ, Wang Y, Levy E, Lastor K et al. Factors influencing dietary protein sources in the PREMIER trial population. *J Am Diet Assoc* 2010; 110(2): 291-295.
6. Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial. *Circulation* 2009; 119(15): 2026-2031.
7. Obarzanek E, Vollmer WM, Lin PH, Cooper LS, Young DR, Ard JD et al. Effects of individual components of multiple behavior changes: the PREMIER trial. *Am J Health Behav* 2007; 31(5): 545-560.

8. Young DR, Coughlin J, Jerome GJ, Myers V, Chae SE, Brantley PJ. Effects of the PREMIER interventions on health-related quality of life. *Ann Behav Med* 2010; 40(3): 302-312.
9. Young DR, Vollmer WM, King AC, Brown AJ, Stevens VJ, Elmer PJ et al. Can individuals meet multiple physical activity and dietary behavior goals? *Am J Health Behav* 2009; 33(3): 277-286.

9 Literatur

1. Statistisches Bundesamt. Vorzeitige Sterblichkeit (Tod unter 65/70 Jahren, mit/ohne Altersstandardisierung, ab 1998); ad hoc Tabelle [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 12.01.2011 [Zugriff: 12.01.2011]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
2. Thamm M. Blutdruck in Deutschland: Zustandsbeschreibung und Trends. Gesundheitswesen 1999; 61(Sonderheft 2): S90-S93.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289(18): 2363-2369.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42(6): 1206-1252.
5. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25(6): 1105-1187.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. Arzneiverordnung in der Praxis 2004; 31(Sonderheft 2 Therapieempfehlungen): 1-30.
7. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie [online]. 01.06.2008 [Zugriff: 14.02.2011]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_06-2008_06-2013.pdf.
8. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NRC et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension; part 2: therapy. Can J Cardiol 2010; 26(5): 249-258.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Woodward M, Lam TH, Barzi F, Patel A, Gu D, Rodgers A et al. Smoking, quitting, and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia-Pacific region. Int J Epidemiol 2005; 34(5): 1036-1045.

13. Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, Hardin JW, Chase N, Hooker SP et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA* 2007; 298(21): 2507-2516.
14. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98(12): 1198-1204.
15. Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, Hennekens CH, Colditz GA et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999; 30(9): 1772-1779.
16. 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.
17. 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.
18. Beyer FR, Dickinson HO, Nicolson DJ, Ford GA, Mason J. Combined calcium, magnesium and potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD004805.
19. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Mason J. Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD004641.
20. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD004640.
21. Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, Campbell F, Beyer FR, Ford GA et al. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004639.
22. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295(6): 655-666.
23. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH): a multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol* 1995; 5(2): 108-118.

24. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336(16): 1117-1124.
25. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Your guide to lowering your blood pressure with DASH: DASH eating plan; NIH publication no 06-4082. U.S. Department of Health & Human Services; 2006. URL: http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/new_dash.pdf.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care [online]. 28.06.2006 [Zugriff: 14.02.2011]. (NICE clinical guidelines; Band 34). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10986/30111/30111.pdf>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion; Abschlussbericht; Auftrag A05/21A [online]. 31.08.2006 [Zugriff: 12.01.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 12). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-21A_Abschlussbericht_Gewichtsreduktion_bei_Bluthochdruck_neu.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 12.01.2011]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
29. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
30. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
31. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
32. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157(21): 2413-2446.
33. Schafer JL. Multiple imputation: a primer. *Stat Methods Med Res* 1999; 8(1): 3-15.
34. 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. *Ann Intern Med* 2006; 144(7): 485-495.

35. Young DR, Coughlin J, Jerome GJ, Myers V, Chae SE, Brantley PJ. Effects of the PREMIER interventions on health-related quality of life. *Ann Behav Med* 2010; 40(3): 302-312.
36. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, 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.
37. Anderssen S, Holme I, Urdal P, Hjerermann I. Diet and exercise intervention have favourable effects on blood pressure in mild hypertensives: the Oslo Diet and Exercise Study (ODES). *Blood Press* 1995; 4(6): 343-349.
38. Brown MJ. Hypertension and ethnic group. *BMJ* 2006; 332(7545): 833-836.
39. Sun B, Williams JS, Svetkey LP, Kolatkar NS, Conlin PR. Beta2-adrenergic receptor genotype affects the renin-angiotensin-aldosterone system response to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) dietary pattern. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(2): 444-449.
40. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A – Suchstrategien**1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE (1980 to 2011 March 16)

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [40] – High sensitivity strategy

RCT: Wong [40] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	exp *Hypertension/
2	Hypertension/
3	hypertension.ti,ab.
4	((hypertens* or blood pressur* or bloodpressur*) and (change* or decline* or decrease* or elevated or lower* or reduc*)).ti,ab.
5	or/1-4
6	DASH.mp.
7	dietary approach*.ti,ab.
8	fruit*.ti,ab.
9	exp Fruit/
10	vegetable*.ab,ti.
11	exp Vegetable/
12	dairy*.ti,ab.
13	exp Dairy Product/
14	fat*.ti,ab.
15	exp Fat intake/

16	(8 or 9 or 10 or 11) and (12 or 13) and (14 or 15)
17	or/6-7,16
18	random*.tw.
19	clinical trial*.mp.
20	exp health care quality/
21	or/18-20
22	and/5,17,21
23	exp methodology/
24	search*.tw.
25	Review.pt.
26	or/23-25
27	and/5,17,26
28	limit 27 to yr="2006 -Current"
29	22 not medline*.cr.
30	28 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to March Week 2 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 16, 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 16, 2011
- Es wurden folgende Filter übernommen:
- Systematic Review: Wong [40] – High sensitivity strategy
- RCT: Wong [40] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	exp hypertension/
2	hypertension.ti,ab.
3	((hypertens* or blood pressur* or bloodpressur*) and (change* or decline* or decrease* or elevated or lower* or reduc*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	DASH.mp.
6	dietary approach*.ti,ab.
7	fruit*.ti,ab.
8	exp Fruit/
9	vegetable*.ab,ti.
10	exp Vegetables/
11	dairy*.ti,ab.
12	exp Dairy Products/
13	fat*.ti,ab.
14	exp Dietary Fats/
15	(7 or 8 or 9 or 10) and (11 or 12) and (13 or 14)
16	or/5-6,15
17	clinical trial.pt.
18	random*.tw.
19	tu.xs.
20	or/17-19
21	and/4,16,20
22	(search* or associated).tw.

23	meta analysis.mp,pt.
24	review.pt.
25	di.xs.
26	or/22-25
27	and/4,16,26
28	limit 27 to yr="2006 -Current"

3. Pubmed

Suchoberfläche: NLM

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

Search	Most Recent Queries
#1	Search hypertension[TIAB]
#2	Search (hypertens*[TIAB] or blood pressur*[TIAB] or bloodpressur*[TIAB]) and (change*[TIAB] or decline*[TIAB] or decrease*[TIAB] or elevated[TIAB] or lower*[TIAB] or reduc*[TIAB])
#3	Search dietary approach*[TIAB]
#4	Search DASH
#5	Search (fruit*[TIAB] OR vegetable*[TIAB]) AND dairy*[TIAB] AND fat*[TIAB]
#6	Search (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5)
#7	Search #6 NOT medline[sb]
#8	Search clinical trial[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB]

#9	Search #7 AND #8
#10	Search meta analysis[tiab] or medline[tiab] or review[tiab]
#11	Search #7 AND #10
#12	Search (#11) AND "2006"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 3, 2011
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 1, 2011
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 1, 2011
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 1, 2011

#	Searches
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees
#2	hypertension:ab,ti
#3	((hypertens* or blood pressur* or bloodpressur*) and (change* or decline* or decrease* or elevated or lower* or reduc*)):ab,ti
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	DASH
#6	(dietary approach*):ab,ti
#7	fruit*:ab,ti
#8	MeSH descriptor Fruit explode all trees
#9	vegetable*:ab,ti.
#10	MeSH descriptor Vegetables explode all trees
#11	dairy*:ab,ti

#12	MeSH descriptor Dairy Products explode all trees
#13	fat*:ab,ti
#14	MeSH descriptor Dietary Fats explode all trees
#15	((#7 OR #8 OR #9 OR #10) AND (#11 OR #12) AND (#13 OR #14))
#16	(#5 OR #6 OR #15)
#17	(#4 AND #16)

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**E1: Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien**

1. Coppel KJ, Kataoka M, Williams SM, Chisholm AW, Vorgers SM, Mann JI. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment: Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study; randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c3337.

E2: Prüfintervention entspricht nicht den Einschlusskriterien

1. Jehn ML, Brotman DJ, Appel LJ. Racial differences in diurnal blood pressure and heart rate patterns: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Arch Intern Med* 2008; 168(9): 996-1002.

E5: Keine randomisierte kontrollierte Studie

1. Azadbakht L, Esmailzadeh A. Beneficial effects of a dietary approaches to stop hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome: response to Esposito and Giugliano. *Diabetes Care* 2006; 29(4): 954-955.
2. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28(12): 2823-2831.
3. Cockey CD. DASH diet, reduced salt lowers blood pressure. *AWHONN Lifelines* 2000; 4(4): 16.
4. Greenland P. Beating high blood pressure with low-sodium DASH. *N Engl J Med* 2001; 344(1): 53-55.
5. He FJ, MacGregor GA. Salt: the DASH-Sodium trial. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2(2): 93-95.
6. Hoey J. The sodium-restricted DASH diet lowers blood pressure. *CMAJ* 2001; 164(11): 1613.
7. Sacks FM. Dietary approaches to stop hypertension. *Ann Epidemiol* 1995; 5(6): 502.
8. Zemel MB. Dietary pattern and hypertension: the DASH study; dietary approaches to stop hypertension. *Nutr Rev* 1997; 55(8): 303-305.

E9: Keine Vollpublikation verfügbar

1. Nowson C, Margerison C, Jorna M, Frame M, Torres SWT. A randomised crossover community dietary study of three diets including one based on the dietary approaches to stop hypertension diet. *J Hypertens* 2003; 21(Suppl 4): S20.

Anhang C– Liste der gesichteten Sekundärpublikationen

1. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47(2): 296-308.
2. Bhatt SP, Luqman-Arafath TK, Guleria R. Non-pharmacological management of hypertension. *Indian J Med Sci* 2007; 61(11): 616-624.
3. Myers VH, Champagne CM. Nutritional effects on blood pressure. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(1): 20-24.

Anhang D– Studiencharakteristika und Ergebnisse inhaltlich relevanter Studien, welche das Einschlusskriterium E6 (Beobachtungsdauer \geq 24 Wochen) nicht erfüllten**DASH**

1. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336(16): 1117-1124.
2. Conlin PR, Chow D, Miller ER 3rd, Svetkey LP, Lin PH, Harsha DW et al. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Hypertens* 2000; 13(9): 949-955.
3. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH): a multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol* 1995; 5(2): 108-118.
4. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Appel LJ, Conlin PR, Ryan DH et al. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999; 159(3): 285-293.

ENCORE

1. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010; 170(2): 126-135.
2. Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Craighead L, Lin PH, Johnson J et al. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet alone and in combination with exercise and caloric restriction on insulin sensitivity and lipids. *Hypertension* 2010; 55(5): 1199-1205.
3. Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA, Craighead L, Welsh-Bohmer KA, Browndyke JN et al. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension* 2010; 55(6): 1331-1338.

Tabelle 13: RCTs mit Beobachtungsdauer von 8 bis 24 Wochen – Studienübersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten mit Hypertonie (Gesamtzahl der Patienten bei Studienbeginn)	Studien- abbrecher %	Ort der Durchführung	finanzielle Förderer
DASH	RCT, offen, parallel	8 Wochen	IG1: 37 (151) [DASH] <i>IG2: 49 (154) [Obst/Gemüse-Diät]</i> KG: 47 (154) [Normale amerikanische Ernährung]	0 % 4 % 6 %	USA	National Heart, Lung, and Blood Institute Office of Research on Minority Health National Center for Research Resources of the National Institutes of Health.
ENCORE	RCT, offen, parallel	16 Wochen	IG1: 18 (46) [DASH] <i>IG2: 24 (49) [DASH + Gewichtsmanagement]</i> KG: 22 (49) [Normale Ernährung]	0 % ^{a,b} 6 % ^{a,b} 2 % ^{a,b}	USA	National Heart, Lung, and Blood Institute General Clinical Research Center National Center for Research Resources National Institutes of Health Roadmap for Medical Research
<p><i>Kursiv: nicht relevante Studiengruppen.</i></p> <p>a: DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe.</p> <p>b: Angaben nur für die gesamte Studienpopulation (Teilnehmer mit normo- und hypertensiven Blutdruck).</p> <p>c: Eigene Berechnung.</p>						

Tabelle 14: RCTs mit Beobachtungsdauer von 8 bis 24 Wochen – Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien
DASH	Alter \geq 22 Jahre SBD < 160 mmHg und DBD 80–95 mmHg	Einnahme von antihypertensiver Medikation Kardiovaskuläres Ereignis in den letzten 6 Monaten BMI > 35 kg/m ² Unkontrollierter Diabetes mellitus Niereninsuffizienz Aktive Malignität oder Tumorbehandlung in den letzten 6 Monaten Alkohol-Konsum > 14 Drinks pro Woche
ENCORE	Alter \geq 35 Jahre SBD 130 –159 mmHg oder DBD 85–99 mmHg BMI 25–40 kg/m ² Bewegungsarme Lebensweise	Einnahme von antihypertensiver Medikation Einnahme von Medikation die das kardiovaskuläre System beeinflusst
BMI: Body-Mass-Index. DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. DBD: Diastolischer Blutdruck. SBD: Systolischer Blutdruck.		

Tabelle 15: RCTs mit Beobachtungsdauer von 8 bis 24 Wochen – Baseline-Charakteristika der Studienpopulation

Studie	N ^a	Alter ^b (Jahre)	Geschlecht weiblich	Blutdruck am Studienbeginn (mmHg) ^b		Ethnie
				SBD	DBD	
DASH						
IG1 [DASH]	37	49,9 (10,2)	62 %	144,4 (8,1)	88,3 (6,1)	60 % Afroamerikaner
IG2 [<i>Obst/Gemüse-Diät</i>]	49	49,7 (8,8)	63 %	145,2 (8,6)	90,0 (5,8)	63 % Afroamerikaner
KG [Normale amerikanische Ernährung]	47	48,1 (11,7)	55 %	144,7 (8,9)	90,1 (4,6)	72 % Afroamerikaner
ENCORE^c						
IG1 [DASH]	18	55,4 (10,7)	56 %	146,5 (7,6)	89,7 (7,3)	56 % Weiße
IG2 [<i>DASH + Gewichtsmanagement</i>]	24	53,8 (9,1)	71 %	143,8 (7,3)	87,3 (7,3)	71 % Weiße
KG [Normale Ernährung]	22	52,6 (7,4)	73 %	144,9 (8,6)	87,4 (6,8)	50 % Weiße
<p><i>Kursiv: nicht relevante Studiengruppen.</i></p> <p>DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. DBD: Diastolischer Blutdruck. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. SBD: Systolischer Blutdruck.</p> <p>a: Zahl der randomisierten hypertensiven Patienten pro Studiengruppe.</p> <p>b: Angabe als Mittelwert (Standardabweichung).</p> <p>c: Angaben stammen aus einer Autorenanfrage zur hypertensiven Subgruppe, welche am 23.02.2011 erfolgte.</p>						

Tabelle 16: RCTs mit Beobachtungsdauer von 8 bis 24 Wochen – Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs

Studie	Therapie in allen berichtsrelevanten Gruppen	Berichtsrelevante Interventionsgruppe	Berichtsrelevante Vergleichsgruppe	Sonstige Studiengruppen
DASH	<p>Anweisung zu reduziertem Alkoholkonsum (max. 2 Drinks/Tag)</p> <p>Anweisung zu reduziertem Konsum von Tee, Kaffee und kohlenensäurehaltigen Getränken (max. 3 Drinks/Tag)</p> <p>Reduzierte Kochsalzzufuhr entsprechend 3000 mg je 2100 kcal Energiewert der Nahrung</p>	<p><u>DASH-Diät:</u> Kombinierte Diät mit Schwerpunkt auf Obst/Gemüse und fettarme Milchprodukte</p> <p>Zusätzlich Vollkornprodukte, Geflügel, Fisch und Nüsse</p> <p>Reduktion von Fett, rotem Fleisch, Süßigkeiten und zuckerhaltigen Getränken</p> <p>Die Mahlzeiten wurden den Teilnehmern zur Verfügung gestellt</p>	<p>Normale amerikanische Ernährung</p>	<p><i><u>Obst/Gemüse-Diät:</u> Schwerpunkt auf Obst/Gemüse (ca. 10 Portionen pro Tag)</i></p> <p><i>Ansonst normale amerikanische Ernährung</i></p> <p><i>Anweisung zu reduziertem Alkoholkonsum (max. 2 Drinks/Tag)</i></p> <p><i>Anweisung zu reduziertem Konsum von Tee, Kaffee und kohlenensäurehaltigen Getränken (max. 3 Drinks/Tag)</i></p> <p><i>Reduzierte Kochsalzzufuhr entsprechend 3000mg je 2100 kcal Energiewert der Nahrung</i></p>
ENCORE	<p>Beibehalten eines überwiegend sitzenden Lebensstils, d. h. keine oder nur unregelmäßige körperliche Aktivität</p>	<p><u>DASH-Diät:</u> Anweisungen zur Ernährungsumstellung gemäß den DASH-Richtlinien</p> <p>Beratung zur DASH-Diät + Feedbackgespräch in wöchentlichen Kleingruppen (30–45 min.) mit Ernährungsberater</p> <p>Teilnehmer wurden explizit gebeten nicht sich keine Bewegung zu verschaffen und keine Gewichtsreduktion anzustreben</p>	<p>Beibehalten der üblichen Ernährung</p>	<p><i><u>DASH + Gewichtsmanagement:</u> Anweisungen zur Ernährungsumstellung gemäß den DASH-Richtlinien</i></p> <p><i>Beratung zur DASH-Diät + Feedbackgespräch in wöchentlichen Kleingruppen (30–45 min.) mit Ernährungsberater</i></p> <p><i>Zusätzlich kognitive Verhaltensintervention zur Gewichtsreduktion innerhalb der wöchentlichen Gruppensitzungen</i></p> <p><i>Geleitete körperliche Aktivität 3-mal pro Woche (Radfahren, Gehen oder Laufen)</i></p>
<p><i>Kursiv: Nicht relevante Studiengruppen.</i></p> <p>BMI: Body-Mass-Index. DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. IG: Interventionsgruppe.</p>				

Tabelle 17: RCTs mit Beobachtungsdauer von 8 bis 24 Wochen – Übersicht zur Änderung des Blutdrucks

Studie	Systolischer Blutdruck [mmHg]					Diastolischer Blutdruck [mmHg]				
	Studienbeginn ^a	Studienende ^a	Gruppenunterschied	Blutdruckänderung ^a	Gruppenunterschied ^c	Studienbeginn ^a	Studienende ^a	Gruppenunterschied	Blutdruckänderung ^a	Gruppenunterschied ^c
DASH										
IG1 [DASH]	144,4 (8,1)	k. A.		-10,7 (k. A.)		88,3 (6,1)	k. A.		-4,7 (k. A.)	
KG [Normale amerikanische Ernährung]	144,7 (8,9)	k. A.	k. A.	+0,5 (k. A.)	-11,6 (-15,5; -7,6); <0,001	90,1 (4,6)	k. A.	k. A.	+0,6 (k. A.)	-5,9 (-8,3; -3,4); <0,001
ENCORE^c										
IG1 [DASH]	146,5 (7,6)	134,2 (16,0)		k. A.		89,7 (7,3)	81,4 (9,3)		k. A.	
KG [Normale Ernährung]	144,9 (8,6)	139,5 (16,6)	k. A.	k. A.	k. A.	87,4 (6,8)	83,9 (7,3)	k. A.	k. A.	k. A.

DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe.
a: Mittelwert (Standardabweichung)
b Mittelwert (95 % Konfidenzintervall); p-Wert (ANOVA, adjustiert)
c: Angaben stammen aus einer Autorenanfrage zur hypertensiven Subgruppe, welche am 23. 02. 2011 erfolgte.

Anhang E – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

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

Externe Sachverständige

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

Externer Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gunter Frank	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter² abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

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

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

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

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

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

² Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.