

IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 91

**Nutzenbewertung
nichtmedikamentöser
Behandlungsstrategien bei
Patienten mit essenzieller
Hypertonie: Reduktion des
Alkoholkonsums**

Rapid Report

Auftrag: A05-21E

Version: 1.0

Stand: 25.07.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Reduktion des Alkoholkonsums

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-21E

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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

Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

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:

Norbert Donner-Banzhoff, Philipps-Universität Marburg

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:

Lars G. Hemkens

Ulrich Grouven

Alexander Labeit

Stefan Lange

Siw Waffenschmidt

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

Kurzfassung

Hintergrund

Für die Behandlung der essenziellen Hypertonie stehen medikamentös blutdrucksenkende Wirkstoffe – sogenannte Antihypertensiva – sowie verschiedene nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien zur Verfügung. Eine konsequente und langfristige Umsetzung verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen im Rahmen der antihypertensiven Behandlung wird von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen.

Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Interventionen zur Reduktion des Alkoholkonsums im Vergleich zu keiner entsprechenden Intervention als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien 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 systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 10.03.2011.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit erwachsenen Patienten mit essenzieller (primärer) Hypertonie mit einer Mindestdauer von 24 Wochen. Die zu prüfende Intervention in diesen Studien war eine Intervention zur Reduktion des Alkoholkonsums. Nicht berücksichtigt wurden Primärstudien, in denen die Reduktion des Alkoholkonsums als primäre Intervention mit einer anderen antihypertensiven Behandlung als primäre Intervention verglichen wurde (z. B. Reduktion des Alkoholkonsums versus Diät oder versus medikamentöse Blutdrucksenkung).

Höchste Priorität hatte die Beantwortung der Frage nach dem Nutzen hinsichtlich der Morbidität und Mortalität. Konkret wurden folgende patientenrelevante Endpunkte prädefiniert: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Absetzen und/oder Reduktion einer antihypertensiven Medikation, alle unerwünschten Ereignisse. Darüber hinaus wurde der Surrogatparameter Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung untersucht.

Ergebnisse

Es wurden 2 relevante RCTs identifiziert. Eine Studie wurde in Frankreich und eine in den USA durchgeführt. Die Studien dauerten 2 Jahre. Eingeschlossen wurden 129 bzw. 266 zumeist männliche Patienten mit Hypertonie, die einen hohen Alkoholkonsum hatten (etwa 6 bis 7 alkoholische Getränke pro Tag). Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit waren ausgeschlossen bzw. in der französischen Studie wurde davon ausgegangen, dass die meisten Teilnehmer nicht alkoholabhängig waren. Die Intervention bestand in der französischen Studie aus einem im Rahmen der betriebsärztlichen Versorgung durchgeführten Programm zur Reduktion des Alkoholkonsums. Bei den Teilnehmern wurde versucht, die bei Studieneinschluss erhöhten Leberenzymwerte (Gamma-GT) zu normalisieren. In der Studie aus den USA handelte es sich primär um ein langfristig angelegtes kognitives Verhaltenstraining mit psychodynamischen und sozialen Komponenten. Der individuelle Konsum sollte hierdurch entweder halbiert werden oder es sollte weniger als etwa 28 g/Tag getrunken werden. In beiden Studien wurde speziell ausgebildetes Personal mit der Umsetzung der Interventionen betraut bzw. es erfolgten entsprechende Schulungen. Eine völlige Alkoholabstinenz war in beiden Studien nicht das Ziel der Intervention.

Während in der französischen Studie der Alkoholkonsum in der Interventionsgruppe nicht statistisch signifikant stärker sank als in der Kontrollgruppe, tranken die Teilnehmer der Interventionsgruppe der amerikanischen Studie zum Studienende etwa 1,4 alkoholische Getränke weniger pro Tag als in der Vergleichsgruppe.

Sämtliche Ergebnisse zu den berichtsrelevanten Endpunkten wurden als potenziell hochverzerrt angesehen. Zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse lieferten die eingeschlossenen RCTs keine oder nur unzureichende Daten, sodass eine Beurteilung des potenziellen Nutzens oder Schadens einer nichtmedikamentösen Behandlungsstrategie zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit essenzieller Hypertonie nicht möglich ist.

In der amerikanischen Studie ging der beobachtete reduzierte Alkoholkonsum nicht mit einer statistisch signifikanten Reduktion des systolischen oder diastolischen Blutdruckes bei Patienten mit Hypertonie einher. Obwohl in der französischen Studie keine statistisch signifikante Reduktion des Alkoholkonsums erreicht wurde, wurde eine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikante Blutdrucksenkung im Hinblick auf den systolischen Blutdruck gefunden, jedoch nicht bzgl. des diastolischen Blutdruckes. In beiden Studien lagen keine wesentlichen bzw. statistisch signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich einer Änderung der antihypertensiven Medikation vor. Von einer metaanalytischen Auswertung der Ergebnisse wurde jeweils abgesehen, da notwendige Informationen hierfür fehlten.

Es wurde also lediglich in einer Studie ein statistisch signifikanter, jedoch potenziell hochverzerrter, systolisch blutdrucksenkender Effekt gefunden. Ein statistisch signifikanter diastolisch blutdrucksenkender Effekt wurde in keiner Studie berichtet. Daher liegt für eine

Intervention, die darauf abzielt, den Alkoholkonsum von Patienten mit Hypertonie zu reduzieren, insgesamt kein Nachweis eines systolisch oder diastolisch blutdrucksenkenden Effektes oder eines Effektes auf eine Änderung der antihypertensiven Medikation vor, ebenfalls liegt auch kein Anzeichen für einen solchen Effekt vor.

Ein Nutzen von Interventionen zur Reduktion des Alkoholkonsums im Rahmen der antihypertensiven Behandlung ist bezüglich der Beeinflussung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen als Komplikation einer Hypertonie bei der bestehenden Datenlage zwar nicht belegt, hiervon unberührt muss jedoch selbstverständlich darauf hingewiesen werden, dass exzessiver Alkoholkonsum bzw. riskantes Trinkverhalten mit einem erheblichen Schadenspotenzial auf individueller, aber auch gesellschaftlicher Ebene einhergeht. Der diesbezügliche grundsätzliche Nutzen der Therapie einer Alkoholabhängigkeit bzw. eines riskanten Alkoholkonsums wird mit dem Ergebnis des vorliegenden Berichts nicht infrage gestellt.

Fazit

Es liegen keine Studien vor, die Daten liefern für eine Nutzenbewertung einer Intervention zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse. Ein Effekt auf eine Änderung der antihypertensiven Medikation oder auf den systolischen oder diastolischen Blutdruck ist ebenfalls nicht nachgewiesen und es liegt auch kein Anzeichen für solche Effekte vor.

Im Hinblick auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ist bei der bestehenden Datenlage ein Nutzen im Sinne eines direkten Einflusses auf die Grundkrankheit durch eine Intervention zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit Hypertonie nicht belegt.

Der grundsätzliche, d. h. von der Behandlung der Hypertonie unabhängige, Nutzen der Therapie einer Alkoholabhängigkeit bzw. eines riskanten Alkoholkonsums wird mit dem Ergebnis des vorliegenden Berichtes keineswegs infrage gestellt.

Schlagwörter: Hypertonie, Alkoholgenuss, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Keywords: Hypertension, Alcohol Drinking, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum	i
Kurzfassung	iii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	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 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	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	10
4.4.2 Meta-Analysen	10
4.4.3 Sensitivitätsanalyse	10
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	10
5 Ergebnisse	12
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	12
5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche	12
5.1.2 Resultierender Studienpool	13
5.2 Charakteristika der relevanten RCTs	14
5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	14

5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	19
5.3	Ergebnisse zu den Endpunkten	22
5.4	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	22
5.4.1	Primäre Endpunkte	23
5.4.2	Sekundäre Endpunkte	24
5.4.3	Weitere berichtete Parameter	29
5.5	Zusammenfassung der Beleglage.....	31
6	Diskussion.....	32
7	Fazit.....	36
8	Liste der eingeschlossenen Studien	37
9	Literaturverzeichnis	38
Anhang A:	Suchstrategien (systematische Übersichten)	42
Anhang B:	Suchstrategien (RCTs)	45
Anhang C:	Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....	49
Anhang D:	Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....	50
Anhang E:	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung 12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	7
Tabelle 2: Resultierender Studienpool	13
Tabelle 3: Bewertete Studien – Übersicht.....	16
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den RCTs.....	17
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	18
Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs.....	19
Tabelle 7: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	20
Tabelle 8: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung	21
Tabelle 9: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Änderung der antihypertensiven Medikation	21
Tabelle 10: Berichtsrelevante Endpunkte in den einzelnen RCTs.....	23
Tabelle 11: Ausmaß der Blutdruckänderung	27
Tabelle 12: Änderung der antihypertensiven Medikation.....	28
Tabelle 13: Angaben zum Alkoholkonsum.....	30
Tabelle 14: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten.....	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last observation carried forward (Ersetzung fehlender Werte durch letzten beobachteten Wert)
PATHS	Prevention and Treatment of Hypertension Study
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
Z. n.	Zustand nach

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 medikamentös blutdrucksenkende Wirkstoffe – sogenannte Antihypertensiva – sowie verschiedene nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien zur Verfügung.

Aufgrund von Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen ist eine Vielzahl von Assoziationen zwischen Lebensgewohnheiten und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sowie einem erhöhten Blutdruck bekannt. So sind beispielsweise ein erhöhtes Körpergewicht und die abdominelle Adipositas sowohl mit dem Blutdruck als auch mit dem kardiovaskulären Risiko positiv korreliert [6,7]. Ähnliche Zusammenhänge hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos sind unter anderem für eine faserarme Ernährung, verminderte körperliche Aktivität und Nikotinkonsum in epidemiologischen Beobachtungsstudien beschrieben worden [8-10]. Auch ein stark übermäßiger Alkoholkonsum wurde in systematischen Übersichten und Meta-Analysen von kontrollierten Nichtinterventionsstudien, die allerdings eine weitgehend gesunde Bevölkerung untersuchten, als ein wichtiger Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit und eine Zunahme der kardiovaskulären Morbidität beschrieben [11,12]. Während zwischen dem Ausmaß des Alkoholkonsums und der Inzidenz der Hypertonie eine lineare Beziehung beschrieben wurde [13], war bei Menschen mit Hypertonie in verschiedenen prospektiven Kohortenstudien ein moderater Alkoholkonsum mit protektiven Effekten auf kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert [14-18]. Zu den pathophysiologischen Ursachen solcher Effekte werden vielfältige Mechanismen diskutiert, so z. B. neben einer Beeinflussung der Blutgerinnung bzw. der Thrombogenese und von inflammatorischen Faktoren vor allem Effekte auf den Lipidstoffwechsel [19], worauf auch Ergebnisse einer kürzlich publizierten systematischen Übersicht von Interventionsstudien hinweisen [20].

Bei Menschen mit Hypertonie wird die konsequente und langfristige Umsetzung verschiedener nichtmedikamentöser Interventionen im Rahmen der antihypertensiven Behandlung von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen [4,5,21-24]. Hierzu zählen auch Interventionen zur Reduktion des Alkoholkonsums. Die konkreten Empfehlungen variieren geringfügig, es ist jedoch völlig unstrittig, dass exzessiver Alkoholkonsum zu vermeiden ist. Auch wird z. T. explizit auf die mit sog. Binge-Drinking

(d. h. dem mindestens einmal wöchentlichen Trinken großer Mengen Alkohol in kurzer Zeit [25]) verbundenen gesundheitlichen Risiken hingewiesen [5]. Männer mit Hypertonie sollen den Empfehlungen zufolge beispielsweise maximal 20 – 30 g Alkohol [5,21,22] bzw. 2 alkoholische Getränke [4,23] pro Tag trinken, für Frauen werden z. T. niedrigere Werte angegeben (maximal 10 – 20 g Alkohol [5,22] bzw. 1 alkoholisches Getränk [4] pro Tag).

Der Effekt von Interventionen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Menschen mit Hypertonie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele wie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und zusätzlich auf Kriterien der Blutdruckkontrolle soll bewertet und in einem Rapid Report untersucht werden.

Die Nutzenbewertungen weiterer allgemein empfohlener nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Hypertonie sind Gegenstand weiterer Projekte, die zeitgleich oder nachfolgend in weiteren Rapid Reports bearbeitet werden. Die Teilaspekte der Gewichtsreduktion, der Reduktion der Kochsalzzufuhr und der körperlichen Aktivität waren Gegenstände früherer Berichte [26-28].

2 Ziel der Untersuchung

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

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

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

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

4 Methoden

Vorarbeiten zu diesem Thema haben ergeben, dass eine Nutzenbewertung auf Basis von systematischen Übersichten grundsätzlich möglich ist, wobei dieser jedoch nur wenige berichtsrelevante Primärstudien zugrunde liegen. Eine Vorrecherche nach berichtsrelevanten Primärstudien zeigte, dass insgesamt eine überschaubare Anzahl an potenziell relevanter Primärliteratur zu erwarten war. Es war daher davon auszugehen, dass der Aufwand einer Nutzenbewertung auf Basis von systematischen Übersichten höher ist als der Aufwand einer ausschließlich auf Primärliteratur basierenden Nutzenbewertung.

Aus den genannten Gründen erfolgte diese Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis von Primärliteratur.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

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

Eingeschlossen wurden Studien, in denen die zu prüfende nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie eine Intervention zur Reduktion des Alkoholkonsums war und in denen der intendierte Alkoholkonsum in der Interventionsgruppe niedriger war als in der Kontrollgruppe (Vergleichsbehandlung). In diesen Studien musste im Falle einer Kombinationsbehandlung der Prüfindervention mit einer anderen blutdrucksenkenden Behandlung diese zusätzliche, andere blutdrucksenkende Behandlung auch Bestandteil der Vergleichsintervention sein.

Nicht berücksichtigt wurden Studien, in denen die Reduktion des Alkoholkonsums als primäre Intervention mit einer anderen antihypertensiven Behandlung als primäre Intervention verglichen wurde (z. B. Reduktion des Alkoholkonsums versus Diät oder Reduktion des Alkoholkonsums versus medikamentöse Blutdrucksenkung).

Angaben zu den jeweiligen Charakteristika der Interventionen zur Reduktion des Alkoholkonsums und zur tatsächlich erfolgten Alkoholreduktion wurden nach Möglichkeit erfasst und bewertet.

4.1.3 Endpunkte

Die Nutzenbewertung in diesem Bericht erfolgte hinsichtlich mehrerer Therapieziele, die unterschiedlich priorisiert wurden. Hieraus leiteten sich die Endpunkte dieses Berichtes ab. Ihre Rangordnung ergab sich aus der Zielsetzung des Berichtes und der Hauptfragestellung. Höchste Priorität hatte die Beantwortung der Frage nach dem Nutzen hinsichtlich der Morbidität und Mortalität.

Entsprechend wurden die Endpunkte dieses Berichtes wie folgt geordnet:

Primäre Endpunkte:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität (koronare, zerebrovaskuläre)
- Kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- Terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder Nierentransplantation)

Sekundäre Endpunkte:

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung
- alle unerwünschten Ereignisse
- Absetzen und/oder Reduktion vorbestehender antihypertensiver Medikation

Die Priorisierung der Endpunkte erfolgte aus inhaltlichen und methodischen Gründen. Eine Bewertung der sekundären Endpunkte „Lebensqualität“, „unerwünschte Ereignisse“ sowie „Absetzen/Reduktion antihypertensiver Medikation“ erforderte Angaben zur Dauer und zum Ausmaß der Blutdruckänderung oder Angaben zu einem primären Endpunkt.

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 Bericht flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Studiendauer

Die Untersuchung legt dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer nachhaltigen Intervention zur Reduktion des Alkoholkonsums dar. Daher wurden zur Beurteilung sämtlicher Endpunkte nur Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen

berücksichtigt. Auch im Fall von RCTs mit Cross-over Design wurde eine Mindestbeobachtungsdauer von jeweils 24 Wochen für jede Behandlungsperiode gefordert.

4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Erwachsene Patienten mit essenzieller (primärer) arterieller Hypertonie, wie im Abschnitt 4.1.1 beschrieben
E2	Prüfintervention: Intervention zur Reduktion des Alkoholkonsums, wie im Abschnitt 4.1.2 beschrieben
E3	Vergleichsbehandlung: Fehlen einer entsprechenden Intervention, wie im Abschnitt 4.1.2 beschrieben
E4	Endpunkte, wie im Abschnitt 4.1.3 definiert
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Beobachtungsdauer \geq 24 Wochen, wie im Abschnitt 4.1.5 beschrieben
E7	Publikationssprachen: Englisch, Deutsch
E8	Keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
E9	Vollpublikation verfügbar ^a
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-Statements [29] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

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

Sichtung relevanter systematischer Übersichten: Identifizierung mittels Suche 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) für den Zeitraum nach dem 1. Januar 1999.

Die letzte Suche fand am 14.03.2011 statt. Die entsprechende Suchstrategie ist in Anhang A dargestellt.

Suche nach RCTs in den bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials).

Die letzte Suche fand am 10.03.2011 statt. Die entsprechende Suchstrategie ist in Anhang B dargestellt.

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.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Gutachter unabhängig voneinander. Dazu wurde das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

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

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen bzw. erfolgte direkt in Evidenztabelle, sofern sie im Report unmittelbar dargestellt wurden. Ein Gutachter führte die Datenextraktion durch. Ein

zweiter Gutachter überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Gutachtern aufgelöst.

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
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Das Verzerrungspotenzial 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 i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

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

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. 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 Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten 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 hätten z. B. dann gemacht werden können, 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, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte gewesen wäre.

4.4.2 Meta-Analysen

Es sollten Meta-Analysen entsprechend den üblichen 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:

- Alter
- Geschlecht
- Blutdruck bei Interventionsbeginn

- Alkoholkonsum bei Interventionsbeginn
- Charakter der Maßnahme zur Alkoholreduktion

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 Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der systematischen Literatursuche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und in relevanten systematischen Übersichten sowie die Ergebnisse der Literatursichtung gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien.

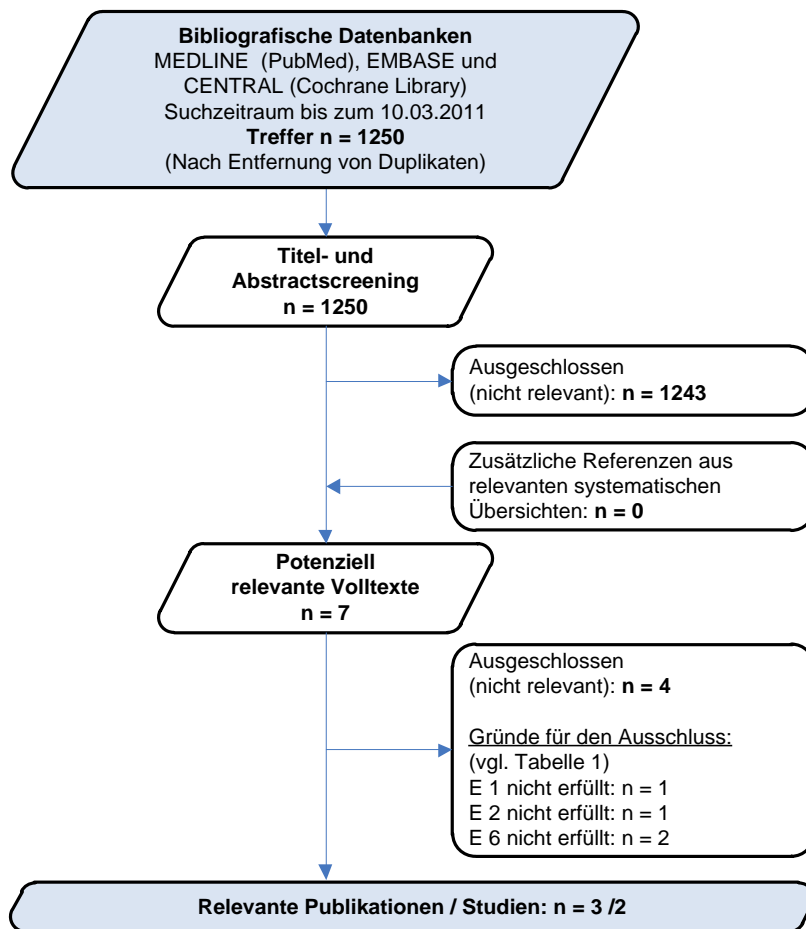


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung

Die Recherchen erfolgten zu verschiedenen Zeitpunkten. Im Folgenden werden die zusammengefassten Ergebnisse der Recherchen dargestellt.

Die Recherche nach publizierten potenziell relevanten systematischen Übersichten und HTA-Berichten in den im Abschnitt 4.2.1 genannten Datenbanken ergab nach Entfernen der Duplikate 358 Treffer. Aus der Gesamtzahl dieser Treffer wurden schließlich von 2 Gutachtern unabhängig voneinander 5 systematische Übersichten, Meta-Analysen oder HTA-Berichte (siehe Anhang D) als relevant erachtet. Diese enthielten keine (zusätzlich) relevanten

Primärstudien. Die Recherche nach Primärpublikationen ergab nach Entfernen der Duplikate auf Datenbankebene 1250 Treffer. Von diesen wurden in der Folge 1243 Referenzen nach Sichtung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Gutachter als für die Bewertung nicht relevant aussortiert, sodass am Ende dieses Schrittes 7 potenziell relevante Publikationen übrig blieben.

Die Entscheidung über Ein- oder Ausschluss der 7 Publikationen erfolgte auf Volltext-Ebene und wurde wiederum von 2 Gutachtern voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung nach Diskussion im Konsens getroffen. Von diesen wurden 4 Publikationen als nicht relevant identifiziert. Die Zitate der im Volltext gesichteten und dann als nicht relevant ausgeschlossenen Publikationen finden sich unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Am Ende der Literaturrecherche verblieben 2 relevante Studien (3 Publikationen), die in die Nutzenbewertung im Rapid Report eingeschlossen werden konnten.

Eine Anfrage bei Autoren relevanter Publikationen erfolgte nicht.

5.1.2 Resultierender Studienpool

Der resultierende Pool relevanter Studien wird in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 2: Resultierender Studienpool

Studie	relevant	Publikation^a	Einschluss in den Rapid Report
Lang 1995	ja	Lang 1995	ja
PATHS 1998	ja	Cushman 1994 Cushman 1998	ja
a: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.			

5.2 Charakteristika der relevanten RCTs

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 3 bis Tabelle 6 sind Angaben zum Design und zur jeweils untersuchten Studienpopulation der beiden relevanten RCTs dargestellt.

Design

Bei beiden Studien handelt es sich um offene, randomisierte Parallelgruppenstudien. Lang 1995 ist eine Cluster-randomisierte Studie, d. h., es wurden die behandelnden (Betriebs-)Ärzte (s. u.) dem Interventions- oder Kontrollarm randomisiert zugeordnet. Ziel der Intervention war in beiden Fällen, den Alkoholkonsum bei Patienten mit Hypertonie zu senken. Lang 1995 wurde in Frankreich bei 14 Betriebsärzten unterschiedlicher Unternehmen, vorwiegend aus dem Bereich der Industrie durchgeführt. Die Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS 1998) fand in den USA statt (Tabelle 3). Die Beobachtungsdauer betrug in beiden Studien 24 Monate.

Sponsoren

Angaben zu Sponsoren finden sich in beiden genannten RCTs (Tabelle 3). Zu Interessenkonflikten der Autoren wurden in den Publikationen keine Angaben gemacht.

Patienten

Die wesentlichen Ausschlusskriterien der beiden Studien waren vergleichbar (Tabelle 4). Bei den Einschlusskriterien gab es jedoch Unterschiede. So musste es sich in Lang 1995 bei den Studienteilnehmern um Personen mit bestehender Hypertonie und einem exzessiven Alkoholkonsum handeln, wobei dieser mit einem GGT-Wert von mindestens dem 1,5-fachen des Normwertes definiert wurde. Bei den in PATHS 1998 eingeschlossenen Patienten handelte es sich hingegen sowohl um Personen mit hochnormalem Blutdruck als auch mit leichter Hypertonie. Ferner war ein moderater bis hoher Alkoholkonsum gefordert, wobei jedoch keine Alkoholabhängigkeit bestehen durfte. Die Altersgrenzen waren hier mit 21 bis 79 Jahren festgelegt. De facto handelte es sich jedoch in beiden Studien um Patienten mit sehr hohem Alkoholkonsum, gemessen an den eingangs erwähnten Empfehlungen von Behandlungsleitlinien für Hypertonie.

In Lang 1995 wurden ausschließlich Patienten mit Hypertonie untersucht, insgesamt 129. In PATHS 1998 wurden demgegenüber insgesamt 641 Patienten mit Hypertonie und Personen mit hochnormalem Blutdruck eingeschlossen. Nur die 266 Patienten in der Subgruppe mit Hypertonie sind im Rahmen dieses Berichtes relevant. Insgesamt liegen also aus diesen beiden relevanten Studien Angaben zu 395 Patienten mit Hypertonie vor. Die Studienteilnehmer waren bei Lang 1995 deutlich jünger (43 Jahre im Mittel) als in PATHS 1998 (59 Jahre). Frauen waren in beiden Studien mit 5% in Lang 1995 und weniger als 2% in PATHS 1998 unterrepräsentiert. Detaillierte soziodemografische Angaben fehlten in beiden Studien. In PATHS 1998 wurden Veteranen der US-Armee eingeschlossen, in Lang 1995

Facharbeiter oder ungelernte Arbeitskräfte („skilled or unskilled workers“), die zu einem Großteil im industriellen Sektor arbeiteten und in der Mehrzahl ein niedriges Bildungsniveau aufwiesen.

Nur zu PATHS 1998 gab es Angaben zur Ethnie. 76% der Teilnehmer waren Kaukasier, 18% Schwarze und 5% waren lateinamerikanischer Ethnie.

In Lang 1995 war Hypertonie als Blutdruck über 140/90 mmHg unabhängig von der Einnahme antihypertensiver Medikamente definiert. Die Subgruppe der Patienten mit Hypertonie in PATHS 1998 enthielt Patienten mit einem diastolischen Blutdruck (DBD) zwischen 90 und 99 mmHg (unbehandelt) oder 80 - 99 mmHg (Patienten mit antihypertensiver Medikation unmittelbar nach dem Absetzen). Die Kriterien der Hypertonie entsprachen damit in allen Fällen den gängigen Definitionen. Der mittlere Blutdruck zu Studienbeginn lag in Lang 1995 weit über den gängigen Zielwerten von 140/90 mmHg bei 163/99 mmHg. In PATHS 1998 war der Blutdruck der hier relevanten Subgruppe der Studienteilnehmer mit Hypertonie zu Studienbeginn deutlich niedriger und betrug im Mittel 147/90 mmHg.

Eine Zusammenfassung der Charakteristika der Studienpopulation gibt Tabelle 5.

Intervention

In Lang 1995 wurden zunächst Betriebsärzte mehrmals durch Experten für Alkohol-erkrankungen geschult. Hierzu zählte auch ein Gutachter zu rechtlichen und sozialen Aspekten von Alkohol am Arbeitsplatz und auch ein Psychiater nahm an den Sitzungen teil. Ein wichtiger Teil dieser Treffen war der Erfahrungsaustausch der Ärzte untereinander. Die Behandlungsstrategie bestand darin, dass die Patienten ermutigt wurden, ihren Alkoholkonsum auf ein moderates, individuell festgelegtes Maß zu reduzieren mit dem Ziel einer Normalisierung der GGT-Werte. Diese Beratungen fanden nach 1, 3, 6 und 18 Monaten statt. Ein Alkoholverzicht aller Teilnehmer war nicht das Ziel, da davon ausgegangen wurde, dass die meisten Teilnehmer nicht alkoholabhängig waren.

Bei der Intervention in PATHS 1998 handelte es sich primär um ein kognitives Verhaltenstraining mit psychodynamischen und sozialen Komponenten, das in Form einer 6-monatigen Behandlungs- und 18-monatigen Erhaltungsphase durchgeführt wurde. Es wurde vermittelt durch Frauen aus verschiedenen Disziplinen (Pflege, Psychologie und Sozialarbeit), die für besondere Interventionstechniken ausgebildet waren. Sie wurden strukturiert ausgebildet und es erfolgten verschiedene regelmäßige Qualitätssicherungsmaßnahmen im Verlauf der Intervention. Das Ziel war, dass die Teilnehmer weniger als 14 alkoholische Getränke pro Woche trinken oder die Alkoholaufnahme auf die Hälfte des Ausgangswertes reduzieren. In der Behandlungsphase (erste 6 Monate) wurden mindestens 9 Sitzungen durchgeführt, über die 18 Monate der Erhaltungsphase fand bis zum Studienende alle 1 bis 3 Monate eine Sitzung statt, also insgesamt 6 Sitzungen in diesem Studienabschnitt. Damit

wurden die Patienten in dieser Studie intensiver und mit mindestens 15 Sitzungen über 2 Jahre deutlich häufiger beraten als in der anderen Studie.

Detaillierte Beschreibungen der Interventionen und Kontrollinterventionen in den beiden RCTs sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 3: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studien- design	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Ort der Durch- führung	Sponsor
Lang 1995	RCT, offen, parallel	24 Monate	IG: 67 KG: 62 <u>14 Cluster</u> (randomisierte Betriebsärzte): IG: 7 (davon 1 Arzt zuständig für 22 Patienten und 2 Ärzte für weniger als 5 Patienten) KG: 7 (davon 1 Arzt zuständig für 34 Patienten und 3 Ärzte für weniger als 5 Patienten)	Frankreich	Fondation de France, „Recherche et Partage“ und „INSERM“
PATHS 1998	RCT, offen, parallel	24 Monate	IG: 138 (320) KG: 128 (321)	USA	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)
IG: Interventionsgruppe. KG: Kontrollgruppe Kursiv: Angaben zur Gesamtpopulation (Normo- und Hypertensive) a: Randomisierte Patienten.					

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

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien
Lang 1995	<p><u>Erste Screeningphase:</u> (Qualifikation für 2. Screeningphase) SBD/DBD > 140/90 mmHg^a (unabhängig davon, ob eine antihypertensive Medikation bestand) exzessiver Alkoholkonsum (keine konkrete Definition des Alkoholkonsums)</p> <p><u>Zweite Screeningphase:</u> (definitiver Einschluss) Fernbleiben vom Screening oder SBD/DBD > 140/90 mmHg (unabhängig davon, ob eine antihypertensive Medikation bestand) und GGT-Wert >1,5-facher Normalwert</p>	<p>Sekundäre Hypertonie</p> <p>Schwere Lebererkrankung (Leberzirrhose, alkoholbedingte Hepatitis)</p> <p>Abnormal erhöhte GGT (alkoholunabhängig)</p> <p>Alkoholbedingte Blutung</p> <p>Geplante Arbeitsbeendigung oder Rente in den nächsten 2 Jahren</p>
PATHS 1998	<p>Alter 21 bis 79 Jahre</p> <p>DBD 90 bis 99 mmHg oder nach Absetzen antihypertensiver Medikation DBP von 80 bis 99 mmHg</p> <p>SBD ≤ 179 mmHg</p> <p>Alkoholkonsum ≥ 21 alkoholische Getränke/Woche (≥ 294 g Alkohol/Woche)</p>	<p>Alkoholabhängigkeit</p> <p>Alkoholbedingte Erkrankungen (z. B. akute oder chronische Lebererkrankung, Pankreatitis, periphere Neuropathie)</p> <p>Abhängigkeit von psychoaktiven Substanzen im Vorjahr</p> <p>Diagnose psychiatrischer Störungen</p> <p>Kardiovaskuläre Erkrankungen (u. a. Z. n. intrazerebraler oder subarachnoidaler Blutung, Z. n. Herzinfarkt oder atherothrombotischem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, symptomatische KHK, bestehendes Vorhofflimmern oder hypertensive Retinopathie)</p> <p>Maligne Neoplasien und andere schwerwiegende oder lebensbedrohende Erkrankungen</p> <p>Epilepsie</p> <p>Gerinnungsstörungen</p>

DBD: diastolischer Blutdruck. GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase. SBD: systolischer Blutdruck.
a: Zu Beginn, im Rahmen einer „Feasibility-Studie“, war bei 3 Ärzten der Wert 160/95 mmHg.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	N ^a	Alter ^b (Jahre)	Geschlecht weiblich	Blutdruck am Studienbeginn (mmHg) ^b		Ethnie
				SBD	DBD	
Lang 1995	IG 67	43,7 (6,9)	5%	164,5 (13,2)	99,9 (10,6)	k. A.
	KG 62	42,1 (8,2)	5%	161,6 (12,1)	98,3 (10,8)	k. A.
PATHS 1998	IG 138	58,0 (10,9)	< 2% ^c	145,5 (13,1)	89,3 (5,4)	76% kauk., 19% schw., 4% lat.
	KG 128	59,6 (11,0)	< 2% ^c	147,4 ^d (12,8)	89,7 (5,4)	75% kauk., 18% schw., 5% lat.

DBD: diastolischer Blutdruck. IG: Interventionsgruppe. kauk: kaukasisch. KG: Kontrollgruppe. lat: lateinamerikanisch SBD: systolischer Blutdruck. schw: schwarz

a: Zahl der randomisierten Patienten.
b: Angabe als Mittelwert (Standardabweichung).
c: Abgeschätzt aus den Angaben zur gesamten Studienpopulation (insgesamt nur 5 Frauen).
d: Geringfügig inkonsistente Angaben in Tabellen und Text der Publikationen (147,7 mmHg).

Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen RCTs

Studie	Therapie in beiden Behandlungsgruppen	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Lang 1995	Lediglich Übermittlung von Arztbriefen an den Hausarzt mit Angabe der gemessenen Blutdruckwerte.	Betriebsärzte wurden von Experten zu Alkoholerkrankungen zu 4 Zeitpunkten trainiert: vor Studienbeginn, 1, 3 und 6 Monate später. Patienten wurden zum Besuch beim Betriebsarzt nach 1, 3, 6 und 18 Monaten eingeladen. <u>Ziel:</u> Ermutigung zu einem moderaten Alkoholkonsum, der zu einem normalen GGT-Wert führt. Die Patienten sollten bei den regelmäßigen Studienvisiten ihre aktuellen GGT-Befunde mitbringen.	Standardbetreuung
PATHS 1998	Beim Überschreiten von vordefinierten Blutdruck-Sicherheitskriterien wurde eine uneingeschränkte antihypertensive Therapie begonnen. Diese waren: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einmalig \geq 220 / 115 mmHg ▪ bei zwei Messungen im wöchentlichen Abstand \geq 180 / 105 mmHg ▪ bei drei Messungen im wöchentlichen Abstand in der Nachbeobachtungsphase ab dem 6. Monat \geq 160 / 95 mmHg 	Primär erfolgte ein kognitives Verhaltenstraining mit psychodynamischen und sozialen Komponenten. Das Programm konnte angepasst werden an die individuellen Bedürfnisse der Teilnehmer. 6 Einzelsitzungen in den ersten 3 Monaten; mind. 3 Einzelsitzungen in den anschließenden 3 Monaten. Dann über 18 Monate mind. 6 Sitzungen mit Abstand von 1 – 3 Monaten. Das Programm wurde vermittelt durch besonders ausgebildete Frauen („centrally trained in special intervention techniques“) folgender Berufssparten: Pflege, Psychologie und Sozialarbeit. <u>Ziel:</u> Reduktion des wöchentlichen Alkoholkonsums auf unter 14 alkoholische Getränke pro Woche oder auf 50% des Ausgangswertes.	Kein Verhaltenstraining Regelmäßige Datenerfassung
GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase.			

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Details zum Verzerrungspotenzial der beiden in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien auf Studienebene sind in Tabelle 7 dargestellt.

Endpunktübergreifend wurde auf Studienebene das Verzerrungspotenzial von Lang 1995 als hoch erachtet. In dieser Arbeit waren die Durchführung der Randomisierung und die

Verdeckung der Zuteilung unklar. Es bestanden bereits zu Beginn Unterschiede im Alkoholkonsum, welcher nach Eigenangaben der Teilnehmer in der Kontrollgruppe numerisch niedriger war als in der Interventionsgruppe (Tabelle 13). Bemerkenswert ist hierbei, dass die GGT-Werte demgegenüber im Mittel numerisch höher waren als in der Interventionsgruppe. Es bleibt außerdem unklar, ob die unterschiedliche Größe der Cluster (vgl. Tabelle 3) zu einer zusätzlichen Ergebnisverzerrung beiträgt.

Das Verzerrungspotenzial in PATHS 1998 wird demgegenüber auf Studienebene insgesamt niedrig bewertet.

Tabelle 7: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Durchführung der Randomisierung/ adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen ^a	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
		Patienten	Studienpersonal		
Lang 1995	unklar / unklar	unklar	nein	unklar ^b	hoch
PATHS 1998	ja / ja	nein	nein	ja	niedrig

a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

b: Es bleibt unklar, ob es durch die unterschiedliche Größe der Cluster zu einer Ergebnisverzerrung gekommen ist.

Tabelle 8: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt/ Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen ^a	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Lang 1995	nein	ja / nein ^b	nein	ja	ja	hoch
PATHS 1998	ja	ja ^c / nein	nein	ja	ja	hoch

a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
b: Angabe der Gründe zu einem großen Anteil unvollständig.
c: Keine direkten Angaben, jedoch ermittelbar aus den zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt angegebenen Patientenzahlen.

Tabelle 9: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Änderung der antihypertensiven Medikation

Studie	Verblindung der Endpunkterhebung	Studienabbrecher genannt/ Abbruchgründe genannt	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen ^a	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Lang 1995	nein	ja / nein ^b	nein	ja	ja	hoch
PATHS 1998 ^c	ja ^d	ja ^e / nein	nein	ja	ja	hoch

a: Hierunter fällt insbesondere eine wahrscheinlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
b: Angabe der Gründe zu einem großen Anteil unvollständig.
c: Kombiniertes Endpunkt aus Angaben zu Patienten mit antihypertensiver Medikation und Patienten mit überschrittenen Blutdruck-Sicherheitskriterien ohne Medikation.
d: Der Bedarf einer antihypertensiven Medikation ergab sich indirekt aus den gemessenen Blutdruckwerten, die verblindet erhoben wurden.
e: Keine direkten Angaben, jedoch ermittelbar aus den zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt angegebenen Patientenzahlen.

5.3 Ergebnisse zu den Endpunkten

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse zu den berichtsrelevanten Endpunkten dargestellt.

5.4 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Insgesamt wurden nur zu zwei Endpunkten (Ausmaß der Blutdruckänderung und Änderung der antihypertensiven Medikation) berichtsrelevante Angaben in den eingeschlossenen Studien gemacht.

Bei Lang 1995 bestehen, ungeachtet des bereits auf Studienebene hohen Verzerrungspotenzials, darüber hinaus auch auf Endpunktebene Zweifel an der Unverzerrtheit der Ergebnisse. Zum Studienende wurden Daten von etwas weniger als 80% der randomisierten Teilnehmer erhoben (IG 78% bzw. KG 79%). Ersetzungstechniken wurden nicht angewendet. Gleichzeitig sind die Abbruchgründe bei vielen Fällen nicht genannt und können insgesamt nicht den Gruppen zugeordnet werden. Insgesamt trägt dies, insbesondere auch vor dem Hintergrund der fehlenden Verblindung des Studienpersonals, auf Ebene beider berichteter Endpunkte zu einem zusätzlichen Verzerrungspotenzial bei.

Das Verzerrungspotenzial in PATHS 1998 wird auf Endpunktebene, für beide berichteten berichtsrelevanten Endpunkte, als hoch bewertet. Zum Studienende wurden Messwerte von weniger als 40% der randomisierten Teilnehmer erhoben (IG 38% bzw. KG 34%), allerdings kamen verschiedene Ersetzungstechniken zum Einsatz. Zur Auswertung der Blutdruckänderung wurden zwei statistische Analyseverfahren eingesetzt: eine Complete-Case-Analyse und eine Repeated-Measurement-Analyse mit Ersetzung fehlender Werte. Zum Studienende nach 24 Monaten gingen die Daten von 62% bzw. 66% der Teilnehmer nicht in die Complete-Case-Analyse ein. In der Repeated-Measurement-Analyse wurden im Sinne einer ITT-Auswertung Ersetzungstechniken zur Ersetzung fehlender Werte verwendet (Last-observation-carried-forward-Ansatz, LOCF). Diesbezüglich ist zweifelhaft, ob die Verwendung des LOCF-Ansatzes angemessen ist, wenn unklar ist, ob sich das Ausmaß des Effektes der Intervention (im Vergleich zur Kontrollgruppe) im Zeitverlauf nicht ändert. Dies ist tatsächlich im vorliegenden Fall letztlich unklar, weshalb ja auch dieser Bericht Wert auf längerfristige Beobachtungen legt. Hinzu kommt, dass keine Angaben zu den Ursachen der häufigen Studienabbrüche gemacht werden und ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Behandlung nicht ausgeschlossen werden kann, d. h. das Fehlen der Werte nicht als zufälliger Prozess angesehen werden kann. Die unterschiedlichen Auswertungen führen letztlich zu teilweise unterschiedlichen Ergebnissen, die sich in einer inhaltlich geringfügigen Größenordnung von etwa 1 – 2 mmHg unterscheiden. Insgesamt führen der hohe Anteil fehlender Werte unklarer Ursache und eine fraglich angemessene Ersetzungsstrategie zu einem hohen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ausmaß der Blutdruckänderung.

Für den Endpunkt Änderung der antihypertensiven Medikation ergibt sich ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des unklaren Umgangs mit fehlenden Werten sowie der

Tatsache, dass eine unklare Anzahl von Patienten mit überschrittenen Blutdruck-Sicherheitskriterien, bei denen nicht explizit eine antihypertensive Medikation begonnen wurde, einbezogen wurde.

Zusammenfassend wird also für sämtliche berichtsrelevanten Ergebnisse aus diesen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

Detaillierte Angaben finden sich in Tabelle 8 und Tabelle 9.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick darüber, zu welchen berichtsrelevanten Endpunkten Ergebnisse in den eingeschlossenen RCTs angegeben wurden.

Tabelle 10: Berichtsrelevante Endpunkte in den einzelnen RCTs

Studie	Primäre Endpunkte				Sekundäre Endpunkte			
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Kardiovaskuläre Morbidität	Terminale Niereninsuffizienz	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Alle unerwünschten Ereignisse	Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung	Änderung antihypertensiver Medikation
Lang 1995	● ^a	-	-	-	-	-	●	●
PATHS 1998	- ^b	- ^b	- ^b	-	-	-	●	● ^c
<p>●: Berichtet. -: Nicht berichtet.</p> <p>a: Keine Gruppenzuordnung möglich, Vollständigkeit der Angaben unklar.</p> <p>b: Nur für die gesamte Studienpopulation (normo- und hypertensive Teilnehmer).</p> <p>c: Kombiniertes Endpunkt aus Angaben zu Patienten mit antihypertensiver Medikation und Patienten mit überschrittenen Blutdruck-Sicherheitskriterien ohne Medikation.</p>								

5.4.1 Primäre Endpunkte

5.4.1.1 Gesamtmortalität

Direkte Angaben zur Gesamtmortalität der Studienteilnehmer fanden sich in beiden Studien, wobei diese in PATHS 1998 nur für die Gesamtpopulation (also einschließlich der Personen ohne Hypertonie) mit 6 Todesfällen in der Interventionsgruppe und 5 in der Kontrollgruppe

berichtet wurde. Berichtsrelevante Angaben zur Mortalität für die Subgruppe der Teilnehmer mit Hypertonie gab es jedoch nicht. In Lang 1995 wurde berichtet, dass 1 Patient verstarb. Eine Zuordnung zu einer bestimmten Studiengruppe war aber nicht möglich.

5.4.1.2 Kardiovaskuläre Mortalität

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität für die in diesem Rapid Report relevante Gruppe der Personen mit Hypertonie.

Aus den in PATHS 1998 berichteten Ergebnissen zur untersuchten Gesamtpopulation (also einschließlich der Personen ohne Hypertonie) war mit 4 vs. 3 kardiovaskuläre Todesfälle in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe zumindest kein interventionsbedingter Unterschied erkennbar.

5.4.1.3 Kardiovaskuläre Morbidität

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität für die in diesem Rapid Report relevante Gruppe der Personen mit Hypertonie.

In PATHS 1998 wurden folgende Ergebnisse zur untersuchten Gesamtpopulation (also einschließlich der Personen ohne Hypertonie) berichtet: Nicht tödliche Herzinfarkte traten nicht in der Kontrollgruppe auf, jedoch bei 2 Teilnehmern der Interventionsgruppe. Herzrhythmusstörungen bekamen 4 Teilnehmer der Interventions- und 10 der Kontrollgruppe, Herzinsuffizienz trat bei 3 vs. 2 Teilnehmer auf, Schlaganfälle bei 3 vs. 1 Teilnehmer, transitorische ischämische Attacken bei 2 vs. 1 Teilnehmer. Insgesamt gab es (tödliche und nicht tödliche) kardiovaskuläre Ereignisse bei 18 Teilnehmern der Interventions- und bei 17 der Kontrollgruppe. Es ließ sich also kein interventionsbedingter Unterschied erkennen.

Die Autoren der zweiten Studie (Lang 1995) machten überhaupt keine Angaben zu kardiovaskulären Ereignissen.

5.4.1.4 Terminale Niereninsuffizienz

Zu beiden eingeschlossenen Studien gab es keine Angaben über die Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder einer Nierentransplantation.

5.4.2 Sekundäre Endpunkte

5.4.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde gesundheitsbezogene Lebensqualität als Endpunkt definiert oder erhoben.

5.4.2.2 Alle unerwünschten Ereignisse

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete ausdrücklich über das Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Personen mit Hypertonie. In Lang 1995 gibt es Angaben zur Häufigkeit und

Dauer von krankheits- oder unfallbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz, wobei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen nach dem ersten bzw. zweiten Jahr bestanden.

5.4.2.3 Dauer / Ausmaß der Blutdruckänderung

In beiden eingeschlossenen Studien wurde die Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks erhoben. Als primärer Endpunkt war in Lang 1995 die Änderung des systolischen Blutdrucks (SBD) nach 12 Monaten bzw. in PATHS 1998 die Änderung des SBD und DBD nach 6 Monaten festgelegt. In beiden Studien war der Blutdruckunterschied am Studienende, d. h. jeweils nach 24 Monaten, ein sekundärer Endpunkt.

Die Einnahme einer antihypertensiven Medikation beeinflusste die Auswertung der Blutdruckwerte bei Lang 1995 nicht, d. h., es wurden alle Blutdruckwerte, auch solche unter antihypertensiver Medikation, erfasst. In PATHS 1998 hingegen wurden Blutdruckwerte nicht in den Analysen berücksichtigt, die nach Beginn einer medikamentösen antihypertensiven Blutdrucktherapie ermittelt wurden. Ein solcher Therapiebeginn war durch vordefinierte Blutdruckgrenzwerte festgelegt (siehe Tabelle 6).

Zu Studienbeginn war in Lang 1995 der mittlere SBD und DBD deutlich höher als in PATHS 1998 (Tabelle 11).

Die Autoren von Lang 1995 berichten hinsichtlich der Änderung des SBD zum Studienende einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Intervention. Der SBD verbesserte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe um 6,6 mmHg ($p < 0,05$; Tabelle 11). Dieser signifikante Unterschied bestand bereits zum Zeitpunkt der Erhebung des primären Endpunktes nach 12 Monaten. Beim DBD zeigte sich hingegen zu Studienende kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

In PATHS 1998 bestand zum Studienende kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der Änderung des SBD oder DBD bei Personen mit Hypertonie (Tabelle 11). Gleiches gilt für den Zeitpunkt 6 Monate (primärer Endpunkt).

Es ist anzumerken, dass die Ergebnisdarstellung in Lang 1995 teilweise nicht klar nachvollziehbar war.

Von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien wurde abgesehen, da in Lang 1995 keine valide Schätzung des Gruppenunterschiedes zur Verfügung stand. Zwar werden pro Gruppe Mittelwerte und Standardabweichungen im Verlauf angegeben, aus diesen Angaben lässt sich aufgrund der Abhängigkeitsstruktur durch die Cluster-Randomisierung jedoch keine valide Effektschätzung berechnen. Es war auch nicht verlässlich möglich, notwendige Angaben aus den vorhandenen Informationen eigenständig zu berechnen bzw. näherungsweise zu bestimmen.

Es wurde also lediglich in einer Studie ein statistisch signifikanter, jedoch potenziell hochverzerrter, systolisch blutdrucksenkender Effekt gefunden. Ein statistisch signifikanter diastolisch blutdrucksenkender Effekt wurde in keiner Studie berichtet. Daher liegt für eine Intervention, die darauf abzielt, den Alkoholkonsum von Patienten mit Hypertonie zu reduzieren, insgesamt kein Nachweis eines systolisch oder diastolisch blutdrucksenkenden Effektes vor, ebenfalls liegt auch kein Anzeichen für einen solchen Effekt vor.

Tabelle 11: Ausmaß der Blutdruckänderung

Studie	Systolischer Blutdruck (mmHg)			Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
	Studienbeginn	Blutdruckänderung	Studienende	Studienbeginn	Blutdruckänderung	Studienende
Lang 1995						
IG vs. KG		-6,6 ^a (p<0,05)			-4,0 ^a (n. s.)	
IG	164,5 (13,2)	-14,0 (16,6)	k. A.	99,9 (10,6)	-9,5 (k. A.)	k. A.
KG	161,6 (12,1)	-7,4 (14,1)	k. A.	98,3 (10,8)	-5,5 (k. A.)	k. A.
PATHS 1998						
IG vs. KG		-0,8 (2,8) ^b (p=0,78)			-2,5 (1,7) ^b (p=0,14)	
<i>IG vs. KG (LOCF-Auswertung)</i>		<i>-1,6 (1,0) (p=0,13)</i>			<i>-0,4 (0,6) (p=0,51)</i>	
IG	145,5 (1,1) ^b	-5,5 (2,1) ^b	k. A.	89,3 (0,5) ^b	-6,8 (1,1) ^b	k. A.
KG	147,4 (1,1) ^{b,c}	-4,7 (1,7) ^b	k. A.	89,7 (0,5) ^b	-4,4 (1,2) ^b	k. A.
<p>IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. LOCF: Last-observation-carried-forward. n. s.: nicht signifikant. vs.: versus</p> <p>Dargestellt sind Mittelwerte (Standardabweichung), sofern nicht anders angegeben. P-Werte beziehen sich auf die Differenz der Blutdruckänderungen von IG vs. KG. Angaben in den Publikationen stammen von z. T. einseitigen Tests. Die Angaben beruhen auf den jeweiligen Auswertungen zu allen randomisierten Patienten.</p> <p>a: Eigene Berechnung. b: Mittelwert (Standardfehler). c: Geringfügig inkonsistente Angaben in Tabellen und Text der Publikationen (147,7 mmHg).</p>						

5.4.2.4 Änderung der antihypertensiven Medikation

In Lang 1995 war die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten bereits zu Studienbeginn erlaubt. In PATHS 1998 hingegen mussten vorbestehende antihypertensive Medikamente mindestens 2 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt werden. Direkte Angaben zur Änderung der antihypertensiven Medikation im Verlauf gab es nur für Lang 1995. In PATHS 1998 fanden sich lediglich Angaben zu einem kombinierten Endpunkt, der Patienten mit antihypertensiver Medikation und Patienten mit überschrittenen Blutdruck-Sicherheitskriterien ohne Medikation zusammenfasste (siehe hierzu Tabelle 6). In beiden Studien lagen keine wesentlichen bzw. statistisch signifikanten Gruppenunterschiede vor (Tabelle 12).

Detaillierte Angaben zum Verteilungsmuster der verwendeten Wirkstoffgruppen gab es nur in Lang 1995 für die gesamte Studienpopulation, mit dem Hinweis, dass im Studienverlauf keine statistisch signifikanten Änderungen auftraten.

Daher liegt für eine Intervention, die darauf abzielt, den Alkoholkonsum von Patienten mit Hypertonie zu reduzieren, insgesamt kein Nachweis eines Effektes auf eine Änderung der antihypertensiven Medikation vor, ebenfalls liegt auch kein Anzeichen für einen solchen Effekt vor.

Tabelle 12: Änderung der antihypertensiven Medikation

Studie	Anteil von Patienten mit antihypertensiver Medikation (%) p-Wert	
	Studienbeginn	Studienende
Lang 1995		k. A.
IG	21%	27% ^a
KG	18%	24% ^a
PATHS 1998		n. s.
IG	0% ^b	29,3% ^{c, d}
KG	0% ^b	37,5% ^{c, d}

IG: Interventionsgruppe. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. n. s.: nicht signifikant.

a: Eigene Berechnung.

b: Eine vorbestehende antihypertensive Medikation musste 2 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt werden (IG 51% und KG 53% der Patienten).

c: Diese Angaben beinhaltet auch eine unklare Anzahl von Patienten mit überschrittenen Blutdruck-Sicherheitskriterien (vgl. Tabelle 6), bei denen nicht explizit eine antihypertensive Medikation begonnen wurde.

d: Angegeben sind die tatsächlich beobachteten Ereignisse; es werden auch entsprechende Angaben per Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt („2-Jahres-Inzidenzrate“): IG: 37,3% vs. KG: 45,7%.

5.4.3 Weitere berichtete Parameter

5.4.3.1 Tatsächliches Ausmaß der Alkoholreduktion

Der Alkoholkonsum war in den beiden Studien zu Beginn hoch (Tabelle 13). Die Teilnehmer in PATHS 1998 reduzierten ihren während der Monate vor der Studie bestehenden mittleren Konsum deutlich in der Woche vor Studienbeginn, hatten jedoch immer noch einen sehr hohen täglichen Alkoholkonsum. Die Teilnehmer in Lang 1995 tranken im Mittel mehr Alkohol als jene in PATHS 1998. In beiden Studien sind nur über mehrere Tage erhobene und dann gemittelte Angaben zum Alkoholkonsum vorhanden. Angaben zum Trinkmuster fehlen, es bleibt also beispielsweise unklar, wie hoch der Anteil sog. Binge-Drinker war.

In Lang 1995 bestand zum Studienende kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zum Niveau $\alpha=0,05$. Die Autoren berichten zudem, dass auch im Verlauf (zum Zeitpunkt nach einem Jahr) kein signifikanter Unterschied bestand. In PATHS 1998 hingegen bestand bezogen auf die randomisierten Teilnehmer mit vorhandenen Daten (dies waren zum Studienende weniger als 60%) durchweg über den Studienverlauf ein signifikanter Unterschied. Der mithilfe von Ersetzungstechniken angegebene Unterschied war etwas kleiner und die erreichte Reduktion des Alkoholkonsums lag demnach in einer Größenordnung von 1,4 alkoholischen Getränken pro Tag (Tabelle 13).

In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist die Änderung des GGT-Wertes im Studienverlauf. Diese Änderung war bei Lang 1995 zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich, passend zu dem fehlenden statistisch signifikanten Unterschied beim Alkoholkonsum. In PATHS 1998 gab es zwar keine Angaben für die Subgruppe der Teilnehmer mit Hypertonie, die Gesamtgruppe hatte jedoch signifikant niedrigere GGT-Werte bis zum Zeitpunkt nach einem Jahr in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe (detaillierte Angaben liegen nicht vor).

Tabelle 13: Angaben zum Alkoholkonsum

Studie	Art der Erhebung	Studienbeginn			Veränderung des Alkoholkonsums		
		Alkoholkonsum pro Tag	Alkohol-konsum pro Woche	Trink-muster	Alkoholkonsum pro Tag	Alkoholkonsum pro Woche	Trink-muster
Lang 1995 IG vs. KG	Selbstberichteter Alkoholkonsum				1,3 Getr. (jeweils 12 g); p=0,09 ^b		
IG KG		7,9 Getr. (jeweils 12 g) ^a 6,8 Getr. (jeweils 12 g) ^a	k. A. k. A.	k. A. k. A.	-2,85 (5,19) Getr. (jeweils 12 g) ^c -1,56 (3,44) Getr. (jeweils 12 g) ^c	k. A. k. A.	k. A. k. A.
PATHS 1998 IG vs. KG	Selbstberichteter Alkoholkonsum ^d					135 (21) g; p<0,001 ^g	
IG KG		6,1 (3,6) Getr. (jeweils 14 g) ^e 5,8 (2,9) Getr. (jeweils 14 g) ^e	454 (26) g ^f 417 (27) g ^f	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. ^h k. A. ^h	k. A. k. A.

IG: Interventionsgruppe. Getr: Getränke. k. A.: keine Angaben. KG: Kontrollgruppe. n. s.: nicht signifikant.
P-Werte beziehen sich auf die jeweiligen Mittelwerte von IG vs. KG zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt.

a: In der Publikation ist der Konsum einzelner Getränkeformen (Bier, Wein, Spirituosen) genannt, angegeben ist hier die errechnete Summe über alle Getränke hinweg. Angaben basieren auf Angaben von 80% der randomisierten Teilnehmer zum durchschnittlichen Konsum im Vormonat.

b: Angaben verstehen sich als Ausmaß der Reduktion in der Interventionsgruppe. Differenz aus den Angaben zum Zeitpunkt nach 12 Monaten selbst errechnet. P-Wert aus Publikation (1-seitiger t-Test). Es wird angegeben, dass auch zum Studienende nach 24 Monaten kein signifikanter Unterschied bestand.

c: Es liegen nur Angaben zum Zeitpunkt nach 12 Monaten vor und nur Ergebnisse zu den Patienten, die bei Betriebsärzten mit mindestens 5 eingeschlossenen Patienten untersucht wurden. Obwohl in der Publikation nicht explizit angegeben, handelt es sich hier vermutlich um die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

d: Messinstrument: Chronologic Drinking Record.

e: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung zum durchschnittlichen Konsum im Vorjahreshalbjahr.

f: Angaben als Mittelwert mit Standardfehler zum durchschnittlichen Konsum in der Woche vor Randomisierung.

g: Angaben verstehen sich als Ausmaß der Reduktion in der Interventionsgruppe. Ergebnisse von Analysen mit Ersetzungstechniken (Mittelwert mit Standardfehler). Der Unterschied wird hierzu passend im Publikationstext als etwa 1,4 Getränke pro Tag angegeben.

h: Angaben nur für weniger als 70% der randomisierten Teilnehmer vorhanden (Mittelwert mit Standardfehler): IG (n=79): -259 (34) g/Woche; KG (n=71): -69 (44) g/Woche; Differenz 190 (55); p<0,001

5.5 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 14 gibt einen Überblick zur Beleglage der untersuchten Endpunkte.

Tabelle 14: Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten

Endpunkt	Alkoholreduktion vs. keine Alkoholreduktion
Gesamtmortalität	Daten unzureichend
Kardiovaskuläre Mortalität	Daten unzureichend
Kardiovaskuläre Morbidität	Daten unzureichend
Terminale Niereninsuffizienz	Keine Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Daten
Alle unerwünschten Ereignisse	Daten unzureichend
Dauer / Ausmaß der Änderung des SBD	Kein Anzeichen für einen Effekt Kein Nachweis eines Effektes
Dauer / Ausmaß der Änderung des DBD	Kein Anzeichen für einen Effekt Kein Nachweis eines Effektes
Änderung antihypertensiver Medikation	Kein Anzeichen für einen Effekt Kein Nachweis eines Effektes
DBD: diastolischer Blutdruck. SBD: systolischer Blutdruck.	

6 Diskussion

Der Nutzen einer Intervention zur Reduktion des Alkoholkonsums als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie bei Hypertonie ist bezüglich der Beeinflussung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen als Komplikation einer Hypertonie bei der bestehenden Datenlage nicht belegt.

Insgesamt wurde im Rahmen dieses Rapid Reports in keiner relevanten Studie ein statistisch signifikanter diastolisch blutdrucksenkender Effekt gefunden. Nur in einer Studie, in der es allerdings nicht gelang, den Alkoholkonsum im Studienverlauf statistisch signifikant zu senken, wurde ein potenziell hochverzerrter, systolisch blutdrucksenkender Effekt beobachtet.

In einer 2005 publizierten systematischen Übersicht von McFadden et al. wurde auf Basis von Interventionsstudien, in denen die Teilnehmer der Interventionsgruppen experimentell eine bestimmte Alkoholmenge zu trinken bekamen, untersucht, wie das Trinken von Alkohol den Blutdruck beeinflusst [32]. Im Gegensatz zu der in diesem Bericht untersuchten Reduktion des Alkoholkonsums wurde also hier der Effekt einer experimentellen Steigerung des Konsums analysiert. Diese Studien waren mit einer maximalen Beobachtungszeit von 7 Tagen kurz und schlossen sowohl normo- als auch hypertensive Personen ein. Es wurde infolge des Konsums von Alkohol (in der Mehrzahl etwa 1 g Alkohol/kg Körpergewicht) ein statistisch signifikant blutdrucksteigernder Effekt diastolisch gefunden (Random-Effects-Modell: 2,2 mmHg; 95%-KI 0 – 4,4 mmHg; $p=0,046$; Fixed-Effect-Modell: 1,4 mmHg 95%-KI 0,5 – 2,2 mmHg; $p=0,002$). Der systolische Effekt war (im Fixed-Effect-Modell) statistisch signifikant (2,7 mmHg; 95%-KI 0,9 – 4,5 mmHg; $p=0,003$) - in einem Ansatz mit Random-Effects-Modell ergab sich ein Schätzer von 3,6 mmHg (95%-KI 0 – 7,3 mmHg; $p=0,052$). Allerdings berichten die Autoren auch eine Zeitabhängigkeit dieses Effektes: Sie fanden, dass dem blutdrucksteigernden Effekt ein deutlich blutdrucksenkender Effekt innerhalb der ersten 5 Stunden nach dem Konsum vorausgeht. Sie diskutieren vor dem Hintergrund von Ergebnissen von Seppä et al. auch eine Dosisabhängigkeit dieser Effekte. Seppä et al. untersuchten bei gesunden Männern die Auswirkungen auf den Blutdruck durch den Konsum einer großen Alkoholmenge in relativ kurzer Zeit (in diesem Fall 2,2 g/kg Körpergewicht an einem Abend) [33]. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von McFadden et al. wurde bei diesem sog. Binge-Drinking zunächst ein deutlicher Blutdruckanstieg und später ein deutlicher Blutdruckabfall beobachtet. Auch systematische Übersichten von Beobachtungsstudien kommen zu dem Ergebnis, dass sich die Effekte von Binge-Drinking von denen eines eher regelmäßigen Alkoholkonsums unterscheiden [34,35]. Kürzlich wurde der Stellenwert des Trinkverhaltens bzw. des gesellschaftlichen Kontextes in diesem Zusammenhang von den Ergebnissen einer prospektiven Kohortenstudie zu einem Vergleich der Trinkmuster in Frankreich und Nordirland betont [25]. Hierin wurde bei Männern mittleren Alters in einer französischen Studienpopulation ein eher über die Woche verteilter Konsum beobachtet, während in einer nordirischen Population ein eher auf das Wochenende konzentrierter Konsum beobachtet wurde – bei insgesamt ähnlich hohem wöchentlichen Gesamtalkoholkonsum. Die Autoren berichten ein niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der französischen Population mit einem eher gleichmäßigen, moderaten

Alkoholkonsum als in der nordirischen Population, in der häufiger Binge-Drinking beobachtet wurde. In Hinblick auf die in diesem Rapid Report berücksichtigten Studien ist festzustellen, dass nur über mehrere Tage erhobene und dann gemittelte Angaben zum Alkoholkonsum vorhanden sind und keine Aussagen zum Trinkmuster gemacht werden, sodass der Einfluss hierdurch auf das Ergebnis unklar bleibt.

Ob es einen Effekt auf den Blutdruck hat, wenn bestehender Alkoholkonsum reduziert wird, untersuchten Xin et al. in einer 2001 publizierten Meta-Analyse [36]. Die Autoren fanden eine statistisch signifikante Reduktion des systolischen Blutdruckes um 3,3 mmHg (95%-KI 2,5 – 4,1 mmHg; $p < 0,0001$) und des diastolischen Blutdruckes um 2,0 mmHg (95%-KI 1,5 – 2,6 mmHg; $p < 0,0001$). Die Einschlusskriterien dieser Untersuchung unterschieden sich allerdings vom vorliegenden Rapid Report. Unter den 15 berücksichtigten randomisiert kontrollierte Studien waren nicht nur Studien, die Patienten mit Hypertonie einschlossen (dies waren 7 Studien, darunter die beiden in diesen Bericht eingeschlossenen) und es wurden auch Studien mit teils sehr kurzer Laufzeit berücksichtigt (11 Studien mit einer Laufzeit von 1 bis 12 Wochen). Der mittlere tägliche Alkoholkonsum in den herangezogenen Studien lag bei 3 bis 6 alkoholischen Getränken pro Tag, er wurde im Mittel um 67% reduziert. Dies war deutlich ausgeprägter als in Lang 1995 und PATHS 1998. Entsprechend hatte die geringste Reduktion des Alkoholkonsums unter den in diese Übersicht eingeschlossenen Studien Lang 1995, gefolgt von PATHS 1998. Meta-Regressionsanalysen zeigten eine statistisch signifikante positive Assoziation zwischen dem Ausmaß der berichteten Reduktion des Alkoholkonsums und der mittleren systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung. Es wurde kein statistisch signifikant unterschiedlicher Effekt auf den Blutdruck in Studien mit Patienten mit Hypertonie gefunden verglichen mit dem Effekt in Studien mit normotensiven Teilnehmern. Xin et al. fanden auch keine Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Studiendauer. Meta-Regressionsanalysen zeigten auch eine statistisch signifikante positive Assoziation zwischen dem mittleren Blutdruck vor Behandlungsbeginn und der mittleren Reduktion des SBD, d. h. der Effekt der Interventionen auf den systolischen Blutdruck schien umso stärker zu sein, je höher der Blutdruck vor Interventionsbeginn war. Dies galt jedoch nicht für den diastolischen Blutdruck.

Im Hinblick auf die im vorliegenden Rapid Report untersuchten Studien wären naheliegende Erklärungen für das Fehlen eines Nachweises eines blutdrucksenkenden Effektes, dass die vorgesehenen Interventionen nicht angemessen umgesetzt worden sind oder auch dass der Alkoholkonsum trotz der selbstberichteten Angaben in Wirklichkeit nicht hinreichend gesenkt wurde. In beiden Studien wurde speziell ausgebildetes Personal eingesetzt, um die Interventionen zur Alkoholreduktion umzusetzen. Gleichzeitig wurde durch die Erhebung von GGT-Werten neben den selbstberichteten Angaben eine objektivere zumindest indirekte Bewertung des tatsächlichen Alkoholkonsums ermöglicht. Diese stützen im Falle von PATHS 1998 angesichts der hier beobachteten statistisch signifikanten Reduktion der Laborwerte die selbstberichtete Reduktion des Alkoholkonsums, wenngleich sie hier nur für die Gesamtgruppe der normo- und hypertensiven Personen vorliegen. Bei Lang 1995 hingegen

scheinen die Interventionen tatsächlich unwirksam gewesen zu sein, da hier weder ein statistisch signifikanter Unterschied des selbstberichteten Alkoholkonsums noch der GGT-Werte zwischen den Vergleichsgruppen im Studienverlauf bestand. Dies erscheint als Erklärung für das Fehlen eines diastolisch blutdrucksenkenden Effektes plausibel und legt nahe, dass im Falle des systolischen Blutdruckes der beobachtete Effekt wahrscheinlich nicht einer Reduktion des Alkoholkonsums zuzurechnen ist sondern angesichts des hohen Verzerrungspotenzials eher artifiziell ist.

Das Fehlen eines Effektnachweises ließe sich auch einfach mit einer unzureichenden statistischen Macht (Power) der Studie erklären. Im Falle von PATHS 1998 könnten also die Studiengröße oder der blutdrucksenkende Effekt zu gering gewesen sein. Die Patientenzahlen von PATHS (Population der Personen mit Hypertonie) waren so geplant, dass für den Nachweis eines blutdrucksenkenden Effekts von systolisch mindestens 4,5 mmHg bzw. diastolisch mindestens 3 mmHg die statistische Macht (Power) 90% betrug (bei $\alpha = 5\%$).

Auch wenn dieser Rapid Report bei der gegenwärtig bestehenden Datenlage keinen belegten Nutzen von Interventionen zur Reduktion des Alkoholkonsums im Rahmen der antihypertensiven Behandlung bezüglich der Beeinflussung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen als Komplikation einer Hypertonie zeigt, muss schon an dieser Stelle grundsätzlich und ausdrücklich auf das selbstverständlich völlig unstrittige erhebliche gesundheitliche und soziale Schadenspotenzial von exzessivem Alkoholkonsum bzw. von riskantem Trinkverhalten hingewiesen werden. Im Hinblick auf Patienten mit einem moderaten, nicht exzessiven Alkoholkonsum ist allerdings die Evidenz aus epidemiologischen Beobachtungsstudien zu diskutieren. Einen aktuellen Überblick geben Ronksley et al. in ihrer kürzlich publizierten systematischen Übersicht und Meta-Analyse auf der Basis von insgesamt 84 prospektiven Kohortenstudien [37]. Demnach wird bei Personen, die Alkohol trinken im Vergleich zu Personen ohne Alkoholkonsum ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten verschiedener patientenrelevanter Ereignisse beobachtet, so bezüglich der kardiovaskulären Mortalität (Relatives Risiko [RR] 0,75; 95%-KI 0,70 – 0,80), bezüglich der KHK-Inzidenz (RR 0,71; 95%-KI 0,66 – 0,77), bezüglich der KHK-assoziierten Mortalität (RR 0,75; 95%-KI 0,68 – 0,81) und auch hinsichtlich der Gesamtmortalität (RR 0,87; 95%-KI 0,83 – 0,92). Allerdings wurde kein vorteilhafter Effekt hinsichtlich der Schlaganfall-Inzidenz und hinsichtlich tödlicher Schlaganfälle gefunden. Für alle untersuchten Endpunkte (also auch Schlaganfall-Inzidenz und Schlaganfall–Mortalität) bestand in einem Dosisbereich von 2,5 bis 14,9 g/Tag ein protektiver Effekt gegenüber der Alkoholabstinenz mit einem um 14 – 25% niedrigeren Risiko. In diesem Dosisbereich war auch das Mortalitätsrisiko am niedrigsten (RR 0,83; 95%-KI 0,80 – 0,86), welches einem J-förmigen Verlauf folgte: Es wurde bei hohem täglichen Konsum (> 60 g/Tag) eine deutlich höhere Mortalität gefunden verglichen mit Alkoholabstinenz (RR 1,30; 95%-KI 1,22 – 1,38). Dabei wurde der Einfluss der Referenzgruppe explizit untersucht, ein Faktor, der als Ursache möglicher Verzerrung diskutiert wird [38]. Es ergab sich diesbezüglich kein Anzeichen für eine Verzerrung hierdurch, d. h. ob nun ausschließlich Studien mit lebenslangen Nichttrinkern als Referenz

herangezogen wurden oder ob auch ehemalige Trinker in die Referenzgruppe eingeschlossen wurden. Die Beobachtung eines J-förmigen Verlaufes stimmt auch mit den Ergebnissen früherer systematischer Untersuchungen dahingehend überein, dass auch dort ein deutlicher Schaden bei exzessivem Konsum gefunden wurde, andererseits aber auch, dass ein bestimmter Dosisbereich zu existieren scheint, der zumindest hinsichtlich des Überlebens mit einem vorteilhaften Effekt assoziiert sein könnte [11].

Im Hinblick auf die pathophysiologische Plausibilität solcher Beobachtungen und die möglicherweise zugrundeliegenden Pathomechanismen wurde parallel zur Arbeit von Ronksley et al. von derselben Autorengruppe eine systematische Übersicht von Interventionsstudien (nicht ausschließlich RCTs) publiziert, in denen bei kardiovaskulär Gesunden der Alkoholkonsum experimentell verändert wurde, d. h., es wurde über einen festgelegten Zeitraum eine definierte Menge getrunken (Intervention) oder auf Alkohol verzichtet (Kontrolle) [20]. Es wurden vorteilhafte Effekte von Alkoholkonsum auf diverse im Kontext kardiovaskulärer Erkrankungen relevante Biomarker gefunden, so z. B. statistisch signifikante Erhöhungen des HDL-Cholesterins.

Falls man auf Basis dieser Evidenz einen protektiven Effekt durch eine bestimmte (moderate) Menge Alkohol als gegeben annehmen würde, so würde eine Maßnahme, die zu einer Veränderung dieses Konsumverhaltens führt, möglicherweise bewirken, dass manche Patienten diesen protektiven Konsumbereich verlassen und dann eventuell sogar hierdurch einen Schaden erfahren würden.

Daher ist es unerlässlich, den patientenrelevanten Nutzen und einen möglichen Schaden von Interventionen zur Reduktion des Alkoholkonsums als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie für Patienten mit Hypertonie mit adäquaten Studien systematisch zu untersuchen.

Davon unberührt muss selbstverständlich deutlich betont werden, dass exzessiver Alkoholkonsum bzw. riskantes Trinkverhalten ein erhebliches Schadenspotenzial sowohl auf individueller als auch auf gesellschaftlicher Ebene hat. Der diesbezügliche grundsätzliche Nutzen der Therapie einer Alkoholabhängigkeit bzw. eines riskanten Alkoholkonsums wird mit dem Ergebnis des vorliegenden Berichtes keineswegs infrage gestellt.

7 Fazit

Es liegen keine Studien vor, die Daten liefern für eine Nutzenbewertung einer Intervention zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse. Ein Effekt auf eine Änderung der antihypertensiven Medikation oder auf den systolischen oder diastolischen Blutdruck ist ebenfalls nicht nachgewiesen und es liegt auch kein Anzeichen für solche Effekte vor.

Im Hinblick auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ist bei der bestehenden Datenlage ein Nutzen im Sinne eines direkten Einflusses auf die Grundkrankheit durch eine Intervention zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit Hypertonie nicht belegt.

Der grundsätzliche, d. h. von der Behandlung der Hypertonie unabhängige, Nutzen der Therapie einer Alkoholabhängigkeit bzw. eines riskanten Alkoholkonsums wird mit dem Ergebnis des vorliegenden Berichtes keineswegs infrage gestellt.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

PATHS 1998

Cushman WC, Cutler JA, Bingham SF, Harford T, Hanna E, Dubbert P et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): rationale and design. *Am J Hypertens* 1994; 7(9 Pt 1): 814-823.

Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998; 158(11): 1197-1207.

Lang 1995

Lang T, Nicaud V, Darne B, Rueff B. Improving hypertension control among excessive alcohol drinkers: a randomised controlled trial in France. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49(6): 610-616.

9 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Vorzeitige Sterblichkeit (Tod unter 65/70 Jahren, mit/ohne Altersstandardisierung, ab 1998); ad hoc Tabelle [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 30.05.2011 [Zugriff: 30.05.2011]. 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. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347(5): 305-313.
7. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002; 162(16): 1867-1872.
8. 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.
9. Woodward M, Lam TH, Barzi F, Patel A, Gu D, Rodgers A et al. Smoking, quitting, and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia-Pacific region. Int J Epidemiol 2005; 34(5): 1036-1045.
10. 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.
11. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, De Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. Arch Intern Med 2006; 166(22): 2437-2445.
12. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2010; 10: 258.
13. Taylor B, Irving HM, Baliunas D, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic

review and meta-analysis. *Addiction* 2009; 104(12): 1981-1990.

14. Beulens JW, Rimm EB, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HF, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007; 146(1): 10-19.

15. Palmer AJ, Fletcher AE, Bulpitt CJ, Beevers DG, Coles EC, Ledingham JG et al. Alcohol intake and cardiovascular mortality in hypertensive patients: report from the Department of Health Hypertension Care Computing Project. *J Hypertens* 1995; 13(9): 957-964.

16. Malinski MK, Sesso HD, Lopez-Jimenez F, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164(6): 623-628.

17. Renaud SC, Gueguen R, Conard P, Lanzmann-Petithory D, Orgogozo JM, Henry O. Moderate wine drinkers have lower hypertension-related mortality: a prospective cohort study in French men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3): 621-625.

18. Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 1995; 26(3): 368-372.

19. Brinton EA. Effects of ethanol intake on lipoproteins and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21(4): 346-351.

20. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011; 342: d636.

21. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31(Sonderheft 2 Therapieempfehlungen): 1-30.

22. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie [online]. 01.06.2008 [Zugriff: 30.05.2011]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_06-2008_06-2013.pdf.

23. Canadian Hypertension Education Program. 2011 CHEP recommendations for the management of hypertension [online]. 01.06.2011 [Zugriff: 21.06.2011]. URL: http://hypertension.ca/chep/wp-content/uploads/2011/05/FullCHEPRecommendations_EN_2011.pdf.

24. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management in adults in primary care; pharmacological update. London: Royal College of Physicians; 2006. (NICE Clinical Guidelines; Band 34). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10986/30111/30111.pdf>.

25. Ruidavets JB, Ducimetiere P, Evans A, Montaye M, Haas B, Bingham A et al. Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *BMJ* 2010; 341: c6077.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion; Abschlussbericht; Auftrag A05/21A [online]. 31.08.2006 [Zugriff: 30.05.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 12). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-21A_Abschlussbericht_Gewichtsreduktion_bei_Bluthochdruck_neu.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Kochsalzreduktion; Rapid Report; Auftrag A05-21B [online]. 18.06.2009 [Zugriff: 30.05.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 54). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-21B_Rapid_Report_Nichtmedikamentose_Behandlungsstrategien_bei_Hypertonie_Kochsalzreduktion.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Steigerung der körperlichen Aktivität; Rapid Report; Auftrag A05-21D [online]. 23.08.2010 [Zugriff: 30.05.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 75). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-21D_Rapid-Report_Nichtmedikamentose_Behandlungsstrategien_bei_Hypertonie_Steigerung_der_koerperlichen_Aktivitaet.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 Information Journal* 2001; 35: 881-891.
32. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18(2 Pt 1): 276-286.
33. Seppä K, Sillanaukee P. Binge drinking and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1999; 33(1): 79-82.
34. Bagnardi V, Zatonski W, Scotti L, La Vecchia C, Corrao G. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2008; 62(7): 615-619.
35. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010; 171(6): 633-644.

36. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motala OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38(5): 1112-1117.
37. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d671.
38. Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A, Kerr W. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Ann Epidemiol* 2007; 17(5 Suppl): S16-S23.
39. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
40. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

Anhang A: Suchstrategien (systematische Übersichten)**1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE 1980 to 2011 March 11

Es wurde folgender Filter übernommen: Systematic Review: Wong [39] – High specificity strategy

#	Searches
1	Diastolic Blood Pressure/
2	Systolic Blood Pressure/
3	exp Hypertension/
4	Blood Pressure Regulation/
5	(hypertens\$ or antihypertens\$).ab,ti.
6	((systolic or diastolic or arterial) adj2 pressur\$).ab,ti.
7	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab.
8	or/1-7
9	exp alcohol consumption/
10	exp alcohol metabolism/
11	exp drinking behavior/
12	exp alcohol/
13	exp alcoholism/
14	exp Alcohol Abstinence/
15	exp Alcohol Abuse/
16	alcohol*.ti,ab.
17	or/9-16
18	(meta analysis or systematic review or medline).tw.
19	8 and 17 and 18

2. MEDLINE**Suchoberfläche: NLM**

Search	Most Recent Queries
#1	Search hypertension[MeSH Terms]
#2	Search blood pressure[MeSH Terms]
#3	Search hypertens*[TIAB] OR antihypertens*[TIAB]
#4	Search (systolic[TIAB] AND pressur*[TIAB]) OR (diastolic[TIAB] AND pressur*[TIAB]) OR (arterial[TIAB] AND pressur*[TIAB])
#5	Search blood pressure*[TIAB] OR bloodpressure*[TIAB]
#6	Search #1 or #2 or #3 or #4 or #5
#7	Search alcohol drinking[MeSH Terms]
#8	Search alcohol-related disorders[MeSH Terms]
#9	Search alcoholic beverages[MeSH Terms]
#10	Search alcohol*[TIAB]
#11	Search #7 or #8 or #9 or #10
#12	Search #6 and #11
#13	Search #12 AND systematic[sb]

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 2, 2011
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 1, 2011
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 1, 2011

ID	Search
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees
#2	MeSH descriptor Blood Pressure explode all trees
#3	(hypertens* or antihypertens*):ti,ab
#4	((systolic or diastolic or arterial) NEAR/4 pressur*):ti,ab
#5	(blood pressure* or bloodpressure*):ti,ab
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	MeSH descriptor Alcohol Drinking explode all trees
#8	MeSH descriptor Alcohol-Related Disorders explode all trees
#9	MeSH descriptor Alcoholic Beverages explode all trees
#10	alcohol*:ti,ab
#11	(#7 OR #8 OR #9 OR #10)
#12	(#6 AND #11)
#13	(#12) Cochrane Reviews Other Reviews
#14	MeSH descriptor Hypertension explode all trees
#15	(#14) Technology Assessments

Anhang B: Suchstrategien (RCTs)**1. EMBASE****Suchoberfläche: Ovid**

- EMBASE 1980 to 2011 March 09

Es wurde folgender Filter übernommen: RCT: Wong [39] – Combinations of terms, Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp *Hypertension/
2	Diastolic Blood Pressure/
3	Systolic Blood Pressure/
4	Blood Pressure Regulation/
5	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab.
6	(change* or decline*or decrease* or elevated or lower* or reduc*).ti,ab.
7	(2 or 3 or 4 or 5) and 6
8	or/1,7
9	exp Alcohol Consumption/
10	exp Alcohol Metabolism/
11	exp Drinking Behavior/
12	exp Alcohol/
13	exp Alcoholism/
14	exp Alcohol Abstinence/
15	exp Alcohol Abuse/
16	alcohol*.ti,ab.
17	or/9-16
18	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.
19	and/8,17-18

2. MEDLINE**Suchoberfläche: Ovid**

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to March Week 1 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 09, 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 09, 2011

Es wurde folgender Filter übernommen: RCT: Lefebvre [40] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp *Hypertension/
2	((blood pressur\$ or bloodpressur\$) and (change* or decline* or decrease* or elevated or lower* or reduc*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	Alcohol Drinking/
5	exp Alcohol-related Disorders/
6	exp Alcoholic Beverages/
7	alcohol*.ti,ab.
8	4 or 5 or 6 or 7
9	Randomized Controlled Trial.pt.
10	controlled clinical trial.pt.
11	randomized.ab.
12	placebo.ab.
13	clinical trial as topic/
14	randomly.ab.
15	trial.ti.
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
17	(animals not (humans and animals)).sh.
18	16 not 17
19	and/3,8,18

3. Pubmed

Suchoberfläche: NLM

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

Search	Most Recent Queries
#9	Search ((blood pressure*[tiab] or bloodpressure*[tiab]) and (change*[tiab] or decline*[tiab] or decrease*[tiab] or elevated[tiab] or lower*[tiab] or reduc*[tiab]))
#10	Search hypertension[tiab]
#11	Search alcohol*[tiab]
#12	Search (#9 OR #10) AND #11
#13	Search #12 NOT Medline[sb]
#14	Search (#13) AND "2009"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]
#15	Search trial[tiab] or random*[tiab] or placebo*[tiab]
#16	Search groups[tiab]
#17	Search clin*[tiab] AND trial*[tiab]
#18	Search (singl*[tiab] or doubl*[tiab] or trebl*[tiab] or tripl*[tiab]) and (blind*[tiab] or mask*[tiab])
#19	Search #15 or #16 or #17 or #18
#20	Search #14 and #19

4. The Cochrane Library**Suchoberfläche: Wiley**

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 1, 2011

ID	Search
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees
#2	((blood pressure* or bloodpressure*) and (change* or decline* or decrease* or elevated or lower* or reduc*)):ti,ab
#3	(#1 OR #2)
#4	MeSH descriptor Alcohol Drinking explode all trees
#5	MeSH descriptor Alcohol-Related Disorders explode all trees
#6	MeSH descriptor Alcoholic Beverages explode all trees
#7	(alcohol*):ti,ab
#8	(#4 OR #5 OR #6 OR #7)
#9	(#3 AND #8)

Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**E1: Population entspricht nicht den Einschlusskriterien für Patienten mit Bluthochdruck**

1. Fleming M, Brown R, Brown D. The efficacy of a brief alcohol intervention combined with %CDT feedback in patients being treated for type 2 diabetes and/or hypertension. J Stud Alcohol 2004; 65(5): 631-637.

E2: Prüfintervention entspricht nicht den Einschlusskriterien

1. Cakir H, Pinar R. Randomized controlled trial on lifestyle modification in hypertensive patients. West J Nurs Res 2006; 28(2): 190-209.

E6: Beobachtungsdauer ist kürzer als 24 Wochen

1. Maheswaran R, Beevers M, Beevers DG. Effectiveness of advice to reduce alcohol consumption in hypertensive patients. Hypertension 1992; 19(1): 79-84.

2. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Effect of regular alcohol use on blood pressure control in treated hypertensive subjects: a controlled study. Clin Exp Pharmacol Physiol 1986; 13(4): 315-318.

Anhang D: Liste der gescreenten systematischen Übersichten

1. Campbell NR, Ashley MJ, Carruthers SG, Lacourciere Y, McKay DW. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension; 3: recommendations on alcohol consumption. CMAJ 1999; 160(9 Suppl): S13-S20.
2. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens 2006; 24(2): 215-233.
3. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. Am J Hypertens 2005; 18(2 Pt 1): 276-286.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care [online]. 28.06.2006 [Zugriff: 30.05.2011]. (NICE clinical guidelines; Band 34). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10986/30111/30111.pdf>.
5. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2001; 38(5): 1112-1117.

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
Norbert Donner-Banzhoff	Nein	Ja	Nein	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 Interessenvertreter¹ 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 Institution², 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?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.