

**Diplomarbeit**

**Medikamentöse Gewichtsreduktion als  
Therapiemöglichkeit bei PatientInnen mit essentieller  
Hypertonie**

**Auszug aus einem systematischen Review mit Beleuchtung der  
Grundlagen der evidenzbasierten Medizin und den  
antihypertensiven Therapie-Besonderheiten bei adipösen und  
übergewichtigen PatientInnen**

eingereicht von  
**Sebastian Walter Winterholer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am  
**Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte  
Versorgungsforschung am Universitätsklinikum Graz**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch  
Univ.-Ass. Mag. rer. nat. Thomas Semlitsch**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 03.07.2019*

*Sebastian Walter Winterholer eh*

## Vorwort

Diese Diplomarbeit ist im Rahmen der Mitarbeit am Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung (IAMEV) an der Medizinischen Universität Graz zur Erstellung eines Cochrane Review-Updates entstanden. Die Diplomarbeit ist dabei so aufgebaut, dass sie einerseits, den Ergebnissen des Cochrane-Reviews entsprechend, einen systematischen Überblick über den Nutzen bzw. Schaden einer medikamentösen Gewichtsreduktion bei PatientInnen mit essentieller Hypertonie inklusive eines erweiterten medizinischen Kontextes ermöglicht, andererseits aber auch als Einstiegshilfe in die evidenzbasierte Medizin (EbM) generell und spezifisch für die Herangehensweise der Cochrane Collaboration an medizinische Fragestellungen dient.

Dabei werden in den Kapiteln 3.1 „Zur evidenzbasierten Medizin (EbM)“ und 3.2 „Adipositas und Hypertonie“ ergänzende theoretischen Hintergründe sowohl zur EbM, und zu Cochrane Reviews, als auch zur essentiellen Hypertonie mit einem Fokus auf Bluthochdruck bei adipösen PatientInnen erläutert. Im Kapitel 3.3 werden anschließend die Inhalte des Reviews, der zur Beantwortung der im Titel genannten Fragestellung erstellt wurde, gegebenenfalls mit weiterführenden Kommentaren, präsentiert.

Als Zitierweise wurde ein adaptierten Vancouver Stil verwendet. Um den Lesefluss möglichst zu optimieren wird die Indexnummer des dazugehörigen Eintrages im Literaturverzeichnis als arabische Zahl im Text fortlaufend angegeben. Zusätzlich wird bei umfangreicheren zitierten Werken die Seitenzahl des Zitates hochgestellt angeführt, um die Quellenangabe nachvollziehbarer zu gestalten.

## Danksagungen

An dieser Stelle – am Ende meines Studiums – möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir dieses ermöglicht haben. Allen voran bei meinen Eltern, Verwandten und Freunden.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	III
Danksagungen .....	IV
Abkürzungen und deren Erklärungen.....	VII
Abbildungsverzeichnis .....	IX
Tabellenverzeichnis .....	X
Zusammenfassung in Deutsch .....	XI
Abstract in English .....	XII
1 Einleitung .....	1
1.1 Die Forschungsfrage(n) .....	1
1.2 Antworten auf die Forschungsfrage(n) finden.....	2
2 Methoden.....	5
2.1 Fokussierte Literaturrecherche .....	5
2.2 Systematischer Review.....	5
3 Ergebnisse.....	11
3.1 Zur evidenzbasierten Medizin (EbM).....	11
3.1.1 Vorgehen in der EbM und bei der Cochrane Collaboration.....	12
3.1.2 Charakteristika eines systematischen Reviews.....	13
3.1.2.1 Randomisierte kontrollierte Studien.....	15
3.1.2.2 Verzerrungspotenzial (Bias).....	16
3.1.2.3 Der systematische Review.....	20
3.1.2.3.1 Der systematische Review im Kontext und seine Rolle in der EbM.....	20
3.1.2.3.2 Prozess zur Erstellung eines Cochrane Reviews .....	23
3.1.2.3.2.1 Protokoll erstellen und einreichen .....	23
3.1.2.3.2.2 Reviewprozess durch die Cochrane Gruppe.....	24
3.1.2.3.2.3 Erstellung des Reviews .....	24
3.1.2.3.2.3.1 Recherche.....	25
3.1.2.3.2.3.2 Auswahl von geeigneten Studien.....	33
3.1.2.3.2.3.3 AutorInnenanfragen .....	34
3.1.2.3.2.3.4 Risk of Bias (RoB) Analyse.....	34
3.1.2.3.2.3.5 Zusammenfassung der Evidenz (GRADE).....	38
3.1.2.3.2.3.6 Abstract.....	42
3.1.2.3.2.3.7 Schlussfolgerung.....	43
3.1.2.3.2.3.8 „Plain Language Summary“ .....	44
3.1.2.3.2.3.9 Regelmäßige Updates .....	45
3.2 Adipositas und Hypertonie .....	46
3.2.1 Hypertonie .....	46
3.2.1.1 Epidemiologie.....	46
3.2.1.2 Ätiologie .....	46
3.2.1.2.1 Physiologie und Pathophysiologie .....	48
3.2.1.2.2 Übergewicht und Bluthochdruck .....	49
3.2.1.3 Klinik der Hypertonie.....	53
3.2.1.4 Diagnostik – richtig messen .....	55
3.2.1.5 Therapieformen .....	58
3.2.1.5.1 Medikamentöse blutdrucksenkende Therapie.....	59
3.2.1.5.2 Lebensstilveränderungen .....	62
3.2.1.5.2.1 Kochsalzreduktion („Dietary sodium restriction“).....	62
3.2.1.5.2.2 Alkoholreduktion („Moderation of alcohol consumption“) .....	63

3.2.1.5.2.3	Andere Änderungen der Ernährung („Other dietary changes“)..	64
3.2.1.5.2.4	Rauchen einstellen („Smoking cessation“)	64
3.2.1.5.2.5	Gesteigerte körperliche Aktivität („Regular physical activity“):	65
3.2.1.5.2.6	Gewichtsreduktion („Weight reduction“)	66
3.2.1.5.2.6.1	Medikamentöse Gewichtsreduktion	67
3.3	Systematischer Review zur medikamentösen Gewichtsreduktion bei hypertonen PatientInnen	72
3.3.1	Suchergebnisse	72
3.3.2	Orlistat vs. Placebo	74
3.3.2.1	Inkludierte Studien	74
3.3.2.2	Risk of Bias	75
3.3.2.3	Effekt der untersuchten Intervention	76
3.3.3	Phentermin/Topiramate vs. Placebo	84
3.3.3.1	Inkludierte Studien	84
3.3.3.2	Risk of Bias	85
3.3.3.3	Effekt der untersuchten Intervention	86
4	Diskussion	89
5	Literatur	98

## Abkürzungen und deren Erklärungen

Abb.	Abbildung	EQUIP	Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults
ABPM	Ambulantes Blutdruck- Monitoring	ESH	European Society of Hypertension
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	etc.	Et Cetera
ADH	Antidiuretisches Hormon	evtl.	Eventuell
ANP	Atriales natriuretisches Peptid	FDA	US Food and Drug Administration
AT-II	Angiotensin-II	GABA	Gamma-Aminobutyric Acid (Gamma-Aminobuttersäure)
BD	Blutdruck	GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
BL	Baseline	GLP	Glucose-like Peptid(e)
BLOOM	Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management	GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
BLOSSOM	Lorcaserin for Weightloss in Obese and Overweight Adults	HBPM	Zuhause durchgeführte Blutdruckmessung
BMI	Body-Mass-Index	HZV	Herzzeitvolumen
BMJ	British Medical Journal	inkl.	Inklusive
BMOD	Intensive Group Behaviour Modification	IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
bzw.	Beziehungsweise	ITT	Intention-To Treat
ca.	Circa	Kap.	Kapitel
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews	kcal	Kilokalorie
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine	KHK	Koronare Herzkrankheit
CONQUER	Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults	LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results
COR	Contrave Obesity Research	LOCF	Last Observation Carried Forward
CRG	Cochrane Review Group	lt.	Laut
d	Day (Tag)	LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
DHL	Deutsche Hochdruckliga	MAO- Hemmer	Monoaminoxidase- Hemmer
diast.	Diastolisch	MeSH	Medical Subject Heading
DM	Diabetes mellitus	n	Anzahl
EbM	Evidenzbasierte Medizin	NDRI	Noradrenalin- und Dopaminreuptakeinhibitor
EMA	European Medicines Agency	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
EPICOT	Evidence, Population, Intervention, Comparison, Outcome, Timestamp		

NLM	U.S. National Library of Medicine	RDS	Respiratory Distress Syndrome
ns	Nicht signifikant	RoB	Risk of Bias
Ø	Durchschnitt	RR	Risk Ratio
OR	Odds Ratio	s.o.	Siehe oben
PATHS	Prevention and Treatment of Hypertension Study	s.u.	Siehe unten
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	SAE	Serious Adverse Event (schwere unerwünschte Nebenwirkung)
Pdiast.	Diastolischer Blutdruck	SG	Subgruppe
Phen/Top	Phentermin/Topiramate	sog.	Sogenannt(e/n/s)
PICO	Patient Population, Intervention, Comparison, Outcome	Std.Abw.	Standardabweichung
PMC	PubMed CENTRAL	syst.	Systolisch
PP	Per Protocol	Tab.	Tabelle
PRISMA	Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses	TPR	Total Periphere Resistance, Totaler peripherer Widerstand
Psyst.	Systolischer Blutdruck	u.a.	Unter anderem
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	vs.	Versus
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (english: randomized controlled trial)	XENDOS	Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects
		WHO	World Health Organisation
		z.B.	Zum Beispiel
		Δ	Änderung
		Σ	Alle/Gesamte

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PubMed-Publikationen (jährlich) .....	3
Abbildung 2: MEDLINE-Einträge (jährlich) .....	3
Abbildung 3: Modell der EbM .....	11
Abbildung 4: Einteilung klinischer Studien .....	14
Abbildung 5: Mögliche Gestaltung einer Suchstrategie .....	32
Abbildung 6: Funnel Plot .....	40
Abbildung 7: Risikoreduktion durch BD-Senkung .....	58
Abbildung 8: Therapiestrategien bei Hypertonie laut den aktuellen ESC/ESH-Guidelines	58
Abbildung 9: Umrechnungstabelle .....	62
Abbildung 10: Flow-Diagramm zum Ergebnis der Literatursuche .....	72
Abbildung 11: Orlistat gegen Placebo (gesamte Mortalität) .....	76
Abbildung 12: Orlistat vs. Placebo (gesamte unerwünschte Ereignisse) .....	77
Abbildung 13: Orlistat vs. Placebo (schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs)) .....	78
Abbildung 14: Orlistat vs. Placebo (unerwünschten Ereignisse) in BAKRIS 2002 .....	78
Abbildung 15: Orlistat vs. Placebo (Beeinflussung des Körpergewichts); .....	80
Abbildung 16: Orlistat vs. Placebo (Beeinflussung des systolischen Blutdrucks) .....	82
Abbildung 17: Orlistat vs. Placebo (Beeinflussung des diastolischen Blutdrucks) .....	83

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: „Levels of Evidence“ .....	14
Tabelle 2: Orlistat vs. Placebo (gesamte unerwünschte Ereignisse) .....	79
Tabelle 3: Orlistat vs. Placebo ( $\emptyset \Delta$ Körpergewicht).....	81
Tabelle 4: Orlistat vs. Placebo ( $\emptyset \Delta$ syst. BD) .....	82
Tabelle 5: Orlistat vs. Placebo ( $\emptyset \Delta$ diast. BD).....	83
Tabelle 6: Phen/Top vs. Placebo (gesamte unerwünschte Ereignisse).....	86
Tabelle 7: Phen/Top vs. Placebo ( $\emptyset \Delta$ Körpergewicht) .....	87
Tabelle 8: Phen/Top vs. Placebo ( $\emptyset \Delta$ syst. BD) .....	88
Tabelle 9: Phen/Top vs. Placebo ( $\emptyset \Delta$ diast. BD) .....	88

## Zusammenfassung in Deutsch

Weltweit litten 2015 1,3 Milliarden Menschen unter erhöhtem Blutdruck. Die Gewichtsreduktion ist dabei als eine mögliche „Lebensstilmodifikation“ ein wichtiger Aspekt der antihypertensiven Therapie und kann durch eine gewichtsreduzierende Pharmakotherapie unterstützt werden.

Der dieser Arbeit zugrundeliegende systematische Review hat deswegen den Langzeiteffekt der pharmakologischen Gewichtsreduktion bei erwachsenen (> 18 Jahre), nicht schwangeren Personen mit essentieller Hypertonie (> 140 mmHg [syst.] und/oder  $\geq 90$  mmHg [diast.]) auf die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen untersucht. Ein ergänzender Kontext zur Hypertonie und zur evidenzbasierten Medizin wurde durch eine fokussierte, nicht systematische Recherche erarbeitet.

Zur Fragestellung der Arbeit wurde dabei bis 27.04.2018 eine systematische Recherche im „Cochrane Hypertension Specialised Register“, in den bibliografischen Datenbanken „CENTRAL“, „MEDLINE“, „MEDLINE In-Process“, „Embase“, sowie in den Studienregistern „clinicalTrials.gov“ und „WHO International Clinical Trials Registry Plattform“ (ICTRP) durchgeführt. Dabei wurden die Suchen auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) bzw. systematische Reviews eingeschränkt. Es wurde eine Kombination aus Freitextsuche und Schlagworten als Suchstrategie verwendet. Es wurden 28 Publikationen zu insgesamt 5 Studien inkludiert, die die Wirkstoffe *Orlistat* sowie *Phentermin/Topiramate* mit Placebo verglichen. Zu den anderen derzeit zugelassenen Wirkstoffen (*Liraglutid*, *Lorcaserin*, *Naltrexon/Bupropion*) konnte zum Zeitpunkt der Recherche keine Literatur zur genannten Fragestellung identifiziert werden. Für die inkludierten Studien wurde eine Risk of Bias Analyse durchgeführt. Lagen Ergebnisse aus mehreren verfügbaren RCTs zu einem Endpunkt vor, so wurden Metaanalysen mit gepoolten Effektschätzern durchgeführt.

Keine der inkludierten Studien untersuchte dabei die Gesamtmortalität oder die Auswirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen als vordefinierten primären Endpunkt. Es konnte gezeigt werden, dass mit *Orlistat* der Blutdruck um 2,58/1,97 mmHg und das Gewicht um 3,73 kg stärker gesenkt werden konnten als mit Placebo im gleichen Zeitraum (6 - 48 Monate). Jedoch traten unerwünschte Ereignisse häufiger in den Interventionsgruppen mit *Orlistat* auf (RR: 1,13). Mit *Phentermin/Topiramate* konnte der Blutdruck dosisabhängig um 2,0/1,4 mmHg (7,5/46 mg) bzw. um 2,2/1,9 mmHg (15/92 mg) und das Körpergewicht um ca. 4,6 kg (7,5/46 mg) bzw. um 6,6 kg (15/92 mg) stärker gesenkt werden als mit Placebo im gleichen Zeitraum (52 Wochen). Unerwünschte Ereignisse traten mit dieser Wirkstoffkombination ebenfalls häufiger auf als mit Placebo (RR: 1,11 [7,5/46 mg]; RR: 1,15 [15/92 mg]).

## Abstract in English

In 2015 1.3 billion people around the globe suffered from high blood pressure. Weight loss as part of lifestyle-interventions is therefore an important treatment opportunity of hypertension and can be supported by pharmacologically induced weight reduction.

Therefore the systematic review preceding this diploma thesis analysed the long-term effects of pharmacologically induced weight reduction for adult (>18 years), not pregnant people with essential hypertension ( $\geq 140$  mmHg [syst.] and/or  $\geq 90$  mmHg [diast.]) on all-cause-mortality, cardiovascular comorbidity and adverse events. Some complementary background about hypertension and evidence based medicine has been developed through a focused and non-systematic literature.

For the thesis' main objective studies were obtained by systematic searches of the „Cochrane Hypertension Specialised Register“, the bibliographic databases „CENTRAL“, „MEDLINE“, „MEDLINE In-Process“, „Embase“ as well as the trials registries „clinicalTrials.gov“ and „WHO International Clinical Trials Registry Platform“ (ICTRP) until 27 April 2018. Searches were limited to RCTs or systematic reviews. A combination of free-text and subject-headings was used as searchterms.

Five RCTs (28 publications) comparing *orlistat* or *phentermine/topiramate* to placebo were included in the systematic review. No relevant studies could be identified for the three other currently registered drugs (*liraglutide*, *lorcaserin*, *naltrexon/bupropion*). Included studies were analysed according to their risk of bias. In case of results from more than one RCT meta-analysis with pooled effect estimates were performed.

None of the included studies examined all-cause-mortality or cardiovascular morbidity as predefined outcomes. The review showed that in patients with *orlistat* blood pressure could be significantly lowered by 2.58/1.97 mmHg in comparison with placebo. Body weight could also be reduced more efficiently in patients with *orlistat* (3.73 kg) compared with placebo. On the other side, adverse events occurred more often in patients with *orlistat* (RR: 1.13). In these *orlistat*-studies, study medication was administered for 6 to 48 months. In patients treated with *phentermine/topiramate*, blood pressure could be lowered by 2.0/1.4 mmHg [7.5/46 mg] and 2.2/1.9 mmHg [15/92 mg], respectively in comparison to placebo (study duration: 52 weeks). Also weight reduction was more efficient in patients with *phentermine/topiramate* compared to placebo (differences to placebo: 4.6 kg [7.5/46 mg], 6.6 kg [15/92 mg] in 52 weeks). Again, adverse events occurred more often in patients with *phentermine/topiramate* in comparison to placebo (RR: 1.11 [7.5/46 mg], RR: 1.15 [15/92 mg]).

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Die Forschungsfrage(n)

Unter *Hypertonie* (engl.: hypertension) versteht man einen zu hohen arteriellen Blutdruck im Körperkreislauf [1<sup>222</sup>]. Laut den Leitlinien der *europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck (ESH)* [2], wird Hypertonie als Blutdruckerhöhung definiert, ab der der Nutzen einer antihypertensiven Therapie (ob durch „Lifestyle-Veränderungen“ oder Medikamente) für die Patientin bzw. den Patienten die Risiken der Behandlung eindeutig überwiegt [2<sup>1960</sup>].

2015 ging man davon aus, dass weltweit 1,3 Milliarden Menschen einen erhöhten Blutdruck hatten. Das entspricht 24,1 % aller Männer und 20,1 % aller Frauen [3]. Allein in Deutschland litten im Jahr 2015 20-30 Millionen Menschen an Bluthochdruck, sprich arterieller Hypertonie. Das entspricht fast jeder dritten Bürgerin bzw. jedem dritten Bürger in Deutschland [4]. Die Situation in Österreich stellt sich ähnlich dar: bei einer Befragung der Statistik Austria im Jahr 2014 [5] gaben über 20 % aller befragten Personen im Alter von 15 Jahren und älter an, an Bluthochdruck zu leiden. Und damit sind nur diejenigen Personen erfasst, die von ihrer Diagnose wissen. Die Dunkelziffer liegt vermutlich höher: in Deutschland wissen etwa über 20 % der Männer und 13 % der Frauen nicht über ihre Hypertonie Bescheid [4]. In der Altersklasse über 60 gab sogar ca. jede/r zweite der von der Statistik Austria befragten ÖsterreicherInnen an, hyperten zu sein [5<sup>23</sup>]. Damit rangiert die Hypertonie auf Platz 3 der häufigsten chronischen Erkrankungen in Österreich (hinter chronischen Rückenleiden und Allergien) [5<sup>22</sup>]. Ein erhöhtes Risiko an einer Hypertonie zu leiden ist aber nicht nur mit einem höheren Lebensalter vergesellschaftet, sondern auch an eine Vielzahl anderer Faktoren, wie etwa an das Vorliegen von Adipositas, gekoppelt [3<sup>47</sup>]. Da das kardiovaskuläre Risiko durch das Vorhandensein des sogenannten *metabolischen Syndroms* bei adipösen Personen ohnehin schon erhöht ist und eine Hypertonie ebenfalls einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, ist es für adipöse PatientInnen, die zusätzlich unter einer Hypertonie leiden, von besonderer Bedeutung, adäquat antihypertensiv therapiert zu werden.

Welche etwaigen therapeutischen und pathophysiologischen Besonderheiten bei adipösen HypertonikerInnen auftreten wird im Kapitel 3.2 thematisiert.

Eine mögliche Therapie der Hypertonie stellt bei adipösen hypertonen PatientInnen die *pharmakologische Gewichtsreduktion* dar. Ob und wie wirksam diese Form der Therapie ist, ist die Kernfrage dieser Diplomarbeit und wird im Kapitel 3.3 behandelt.

## 1.2 Antworten auf die Forschungsfrage(n) finden

“The practice of medicine is an art, based on science. Medicine is a science of uncertainty and an art of probability.” [6]

-Sir William Osler

Wie Sir William Osler festhielt ist die medizinische Praxis eine auf Wissenschaft basierende Kunst. Die Medizin jedoch ist eine Wissenschaft der Ungewissheit und eine Kunst der Wahrscheinlichkeit [6]. Die Ungewissheiten der Medizin blieben trotz großer Fortschritte in den Bereichen Forschung und Technologie weiter bestehen [7]. Trotz dieser Unsicherheiten wird von ÄrztInnen und Angehörigen anderer Berufsgruppen im medizinischen Sektor verlangt, klare Entscheidungen zu treffen. Lange wurden Entscheidungsfindungsprozesse in der Medizin von individuellen ExpertInnenmeinungen (sog. „*eminenzbasierte Medizin*“) dominiert, die oft unreflektiert befolgt wurden. Medizinisches „Wissen“ resultierte oft aus einer Akkumulation von Erfahrungen und Erzählungen – viele Therapien erwiesen sich später als sogenannte *Placebo-Therapien*, also als „Schein-Behandlungen“ ohne unmittelbare Wirkung (z.B. „Schein-Medikament“ ohne pharmakologisch aktive Substanz), deren positive Wirkung sich lediglich durch die Erwartungshaltung der PatientInnen bzw. der ÄrztInnen ergab, oder sogar als schadhaft. Zahlreiche ÄrztInnen folgten einem (ihrer Meinung nach) „logischen“ Behandlungsplan, basierend auf ihrem persönlichen Verständnis des zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesses [8]. Was als „offensichtlich logisch“ erscheint, kann jedoch genauso gut auch nicht der Wahrheit entsprechen und unnötige, negative Folgen für die Patientin bzw. den Patienten bedeuten. Ein anschauliches historisches Beispiel in der Geschichte der Medizin wäre hier der *Aderlass*, durch den einige berühmte Persönlichkeiten wie Leopold II. oder etwa George Washington und wahrscheinlich noch viele andere Menschen, verstorben sind, in der ärztlichen Annahme, man würde durch diese meist kontraproduktive Behandlung die vier Körpersäfte der Betroffenen wieder in Einklang bringen [9].

Das „*Nichtschadens-Prinzip*“ [10] sollte zwar bei der Orientierung in medizinischen Fragestellungen eine zentrale Rolle einnehmen, jedoch sollte bei der Wahl einer Therapie der Leitsatz „was nicht nützt, schadet auch nicht“ nicht vorrangig der richtungsweisende sein, sondern die Therapie der Wahl, falls möglich durch externe Evidenzen und durch Fakten gestützt, als solche ausgewählt werden. Aus klinischen Erfahrungen heraus können

durchaus gute Therapiemöglichkeiten abgeleitet werden, jedoch sollten sie, zum Wohle der PatientInnen auch dem Anspruch genügen, einer rationalen Prüfung durch standardisierte Methoden und den daraus resultierenden Fakten Stand zu halten. Genau hier findet die evidenzbasierte Medizin (EbM) ihr Einsatzgebiet.

Um diese Fakten bereit zu stellen generiert die medizinische Forschung ständig neue Ergebnisse. Es liegt in der Verantwortung von Gesundheitsorganisationen und Institutionen, diese Ergebnisse richtig zu interpretieren und auf Basis ihrer Aussage die medizinische Versorgung der Bevölkerung bestmöglich zu gewährleisten. Auf der Ebene der individuellen Patientin bzw. des individuellen Patienten trifft diese Verantwortung den jeweils behandelnden Arzt bzw. die jeweils behandelnde Ärztin.

Die Anzahl der verfügbaren wissenschaftlichen Artikel ist mittlerweile enorm, die Menge an zu beurteilenden Fakten

wächst täglich und scheinbar immer schneller. Während vor 100 Jahren, 1918 noch überschaubare, knappe 4.000 Artikel in der Literaturdatenbank von *PubMed* registriert waren, wurden 1988 fast 100-mal so viele Arbeiten publiziert. Im

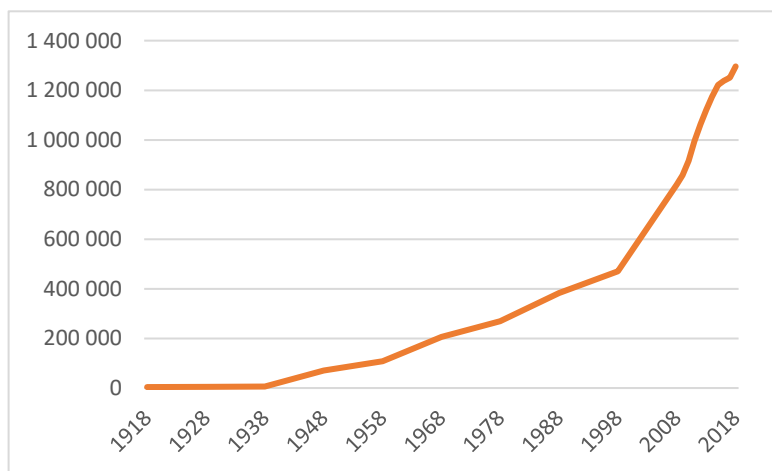


Abbildung 1: PubMed-Publikationen (jährlich)

Jahr 2008 waren es knappe 820.000 publizierte Arbeiten. 2017 waren es dann schon über 1.250.000 neu publizierte Arbeiten (diese Zahlen beziehen sich auf alle Einträge und somit alle Formen von Literatur die zum Suchzeitpunkt (12/2018) in *PubMed* verfügbar waren) (siehe *Abbildung 1*).

Für das Jahr 2018 werden von der *U.S. National Library of Medicine* 1.329.148 neue Einträge und eine Gesamtzahl von 28.934.389 Einträgen genannt [11]. Analog dazu

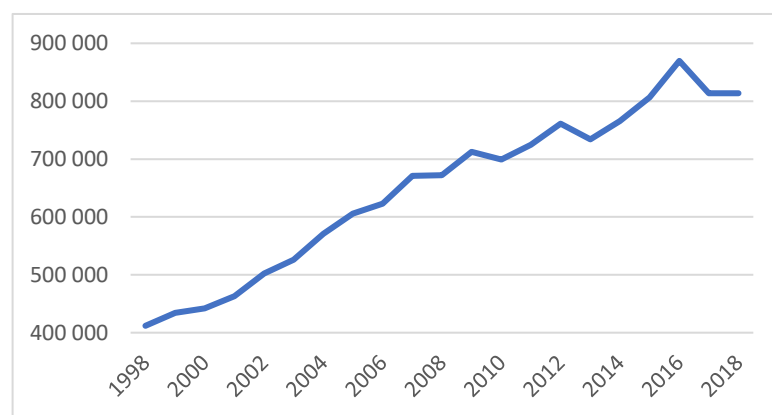


Abbildung 2: MEDLINE-Einträge (jährlich)

waren es in der Literaturdatenbank *MEDLINE* 1998 noch ca. 412.000 neue Einträge, im Jahr 2018 hingegen knappe 900.000 [12] (siehe *Abbildung 2*). Und obwohl der jährliche Zuwachs in den letzten 10 Jahren nicht weiter zunahm, ist die zu interpretierende Masse an neu generierten Ergebnissen für die Klinikerin bzw. den Kliniker eigentlich nicht zu bewältigen. Allein in den letzten 10 Jahren wurden über 45.000 wissenschaftliche Arbeiten zum Thema Hypertonie veröffentlicht.

Um die große Menge an Ergebnissen für den klinischen Alltag verwertbar zu machen, müssen diese zusammengefasst und resümierend interpretiert werden. Dieser Aufgabe sollen u.a. *systematische Reviews* (also Tools der evidenzbasierten Medizin) gerecht werden.

Was genau man unter dem Begriff der EbM versteht, wie ein systematischer Review (im Speziellen ein Cochrane-Review) aufgebaut ist und wie er zur Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen herangezogen werden kann, wird einleitend im Kapitel 3.1 dieser Diplomarbeit thematisiert.

## 2 Methoden

---

### 2.1 Fokussierte Literaturrecherche

Als Basis der Erstellung des ergänzenden Kontextes bzw. Hintergrundes zu den Themen „Evidenzbasierte Medizin“ und „Adipositas und Hypertonie“ wurde im Zeitraum Februar 2018 bis Februar 2019 eine nicht systematische, fokussierte Literaturrecherche durchgeführt. Ausgangspunkt hierfür waren die aktuellen *ESC/ESH Leitlinien* [2] inklusive der angegeben weiterführenden Literatur (zu Adipositas beispielsweise [13]) sowie das „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0*“ [14]. Ebenso wurde in den Datenbanken *PubMed*, *MEDLINE* und *Embase* recherchiert. Dazu wurde unter anderem folgende Suchstrategie verwendet: “(“adiposity”[Mesh] OR adipos\* OR “Overweight”[Mesh] OR “Body Mass Index”[Mesh] OR “Obesity”[Mesh] OR Obes\*) AND (“Hypertension”[Mesh] OR hypertens\* OR “essential hypertension”[Mesh] OR “high blood pressure” OR antihypertens\* OR systol\* OR diastol\*) AND (RCT OR randomized controlled trial[Publication Type] OR random\* OR controlled clinical trial[Publication Type]) NOT (animal)”. Einschlusskriterien waren hier neben der deutschen oder englischen Sprache, die bereits erfolgte Publikation und die inhaltlich-thematische Übereinstimmung sowie eine Verfügbarkeit des Volltextes und ein humanmedizinischer Bezug.

### 2.2 Systematischer Review

Ziel des im nachfolgend präsentierten Reviews ist es, den Langzeiteffekt (Interventionsphase > 24 Wochen) der pharmakologischen Gewichtsreduktion bei erwachsenen (> 18 Jahre), nicht schwangeren PatientInnen mit essentieller Hypertonie ( $\geq 140$  mmHg [syst.] und/oder  $\geq 90$  mmHg [diast.]) auf die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Erkrankungen und unerwünschte Ereignisse (inklusive schwere unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch aufgrund von unerwünschten /Ereignissen und nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) [primäre Endpunkte] bzw. auf den systolischen- und den diastolischen Blutdruck, sowie auf die Gewichtsabnahme der PatientInnen [sekundäre Endpunkte] zu untersuchen.

Um dieses Ziel zu erreichen, bzw. um den gewünschten Sachverhalt darstellen zu können, habe ich im Rahmen dieser Diplomarbeit an einem systematischen Review, genauer gesagt an einem Update eines Reviews mitgearbeitet, welches zusätzlich separat publiziert wird. Diese gesonderte Publikation wurde von mehreren AutorInnen erstellt. Im Folgenden

sind die Arbeitsschritte des Reviews aufgezählt und jene gekennzeichnet (fett gedruckt), welche von mir durchgeführt wurden, und die dazugehörige Methodik erläutert.

#### 1. Systematische Literaturrecherche

Eine systematische Recherche wurde bis 27.04.2018 im „*Cochrane Hypertension Specialised Register*“, und in den bibliografischen Datenbanken „*CENTRAL*“, „*MEDLINE*“ und „*MEDLINE In-Process*“, „*Embase*“ durchgeführt. Dabei wurde die Suchen auf RCTs und systematische Reviews eingeschränkt. Zusätzlich zu den oben genannten Datenbanken wurde ebenso in den Studienregistern „*clinicalTrials.gov*“ und „*WHO International Clinical Trials Registry Plattform*“ (*ICTRP*) recherchiert. Dabei wurde eine Suchstrategie angewandt, welche sich aus einer Kombination aus Freitextsuche und Schlagworten (MeSH Terms) zusammensetzt.

Weiters wurden zusätzlich zur elektronischen Recherche die Referenzlisten aller relevanten Studien und systematischen Reviews nach zusätzlicher Literatur durchsucht und es wurden AutorInnenanfragen durchgeführt, um eventuell Informationen zu noch nicht publizierten Ergebnissen zu erhalten.

#### 2. Sichtung der gefundenen Literatur (Screening) auf Abstract- bzw. Volltextebene

Zur Beurteilung der Studien auf ihre Relevanz hin wurden von zwei Review Autoren, unabhängig voneinander, zuerst die Abstracts auf etwaige Ein- und Ausschlusskriterien kontrolliert. Ging aus den Abstracts nicht klar hervor ob es sich um eine geeignete oder eine ungeeignete Studie handelt, wurde der jeweilige Volltext der Studie auf diese Kriterien hin kontrolliert. Dieser Arbeitsschritt wurde unabhängig auch von einem anderen Mitglied der Arbeitsgruppe durchgeführt, die Ergebnisse der Sichtung wurden dann verglichen und bei Übereinstimmung übernommen. Bei divergierenden Ergebnissen wurden ihre Begründungen genannt und diskutiert, bis ein einstimmiger Konsens gefunden wurde.

Die Ausschlusskriterien waren folgende:

<ul style="list-style-type: none"><li>○ Keine RCT-Studie</li><li>○ Keine Human-Studie</li><li>○ Kein Volltext verfügbar</li><li>○ Keine PatientInnen mit essentieller Hypertonie</li><li>○ Studie ohne berichtete Subgruppenanalyse der hypertensiven PatientInnen, falls die Studienpopulation sowohl normo- als auch hypertensive PatientInnen einschloss</li><li>○ PatientInnenalter unter 18 Jahren</li><li>○ Studie mit schwangeren Patientinnen</li><li>○ Interventionsphase unter 24 Wochen</li><li>○ Prüfintervention ist nicht eine pharmakologische Reduktion des Körpergewichts – als primäre Intention – Wirkstoffe: Orlistat, Liraglutid, Lorcaserin, Phentermin/Topiramate, Naltrexon/Bupropion, Sibutramin oder Rimonabant</li><li>○ Kontrollintervention ist nicht eine Placebo-Gabe oder keine Intervention</li><li>○ Antihypertensive Begleittherapie ist nicht zwischen den Gruppen vergleichbar</li><li>○ Erhebung der Zielkriterien in den beiden Behandlungsgruppen erfolgt unterschiedlich (z.B. Selbstmessung in der Interventionsgruppe vs. ärztliche Messung in der Vergleichsgruppe)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Zielgrößen erlauben keine Beurteilung der im Protokoll formulierten Therapieziele oder sekundären Zielgrößen:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Gesamtmortalität</li><li>▪ Kardiale Morbidität und Mortalität</li><li>▪ Zerebrale Morbidität und Mortalität</li><li>▪ Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität</li><li>▪ Krankenhausaufenthalte, generell</li><li>▪ Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit<sup>1</sup></li><li>▪ Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li><li>▪ Dauer und Ausmaß der Blutdruckkontrolle als Maß für die langfristige Blutdrucksenkung, soweit diese durch Erreichen eines bestimmten Blutdruckziels definiert war<sup>2</sup></li></ul></li></ul>
---	---

<sup>1</sup> einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens

<sup>2</sup> z.B. Absetzen/Reduktion von vorbestehender antihypertensiver Medikation; Versagen eines Auslassversuchs

### **3. Durchsicht der Referenzlisten relevanter Studien/Reviews**

### **4. Zusammenstellung des Studienpools**

### **5. Datenextraktion aus (neu) inkludierten Studien**

Im Anschluss an die Zusammenstellung des Studienpools wurden, wiederum von zwei voneinander unabhängigen Review-Autoren, die Daten aus der relevanten Literatur mittels eines Formulars extrahiert. Relevante Daten waren hierfür:

- Generelle Informationen zur jeweiligen Studie
- Methodik der jeweiligen inkludierten Studie (Charakteristika der Studie, TeilnehmerInnen und Interventionen, sowie die in der Publikation verwendeten Zielparameter)
- Daten aus Studienregistern (falls vorhanden)

### **6. Kontaktieren von StudienautorInnen – Erhebung fehlender Daten**

Für ergänzende Angaben (Subgruppen-Analyse etc.) bzw. Auskunft über den neu integrierten Endpunkt (Kosten/Nutzen) wurden folgende AutorInnen kontaktiert:

- Blackman, A. (*SCALE Sleep Apnoea [15–19]*)
- Finkelstein, E. (*CONQUER [20–30]*)
- Kolotkin, R. L. (*SCALE Obesity and prediabetes [31–52]*)
- Le Roux, C. W. (*SCALE Diabetes [53–57]*, *SCALE Obesity and prediabetes [31–52]*)
- Pi-Sunyer, X. (*SCALE Obesity and prediabetes [31–52]*)

### **7. Ergänzen von Daten**

Da es sich um ein Update eines bereits publizierten Cochrane Reviews handelt, konnten die AutorInnen auf bereits vorhandene Daten der letzten Version [58] zurückgreifen. Diese bereits vorhandenen Daten wurden anschließend auf ihre Aktualität überprüft, und gegebenenfalls durch neue Daten ergänzt, um etwa neuen formalen Vorgaben zu entsprechen. So wurde in der aktuellen Version des Reviews etwa die Qualität der Evidenz für jeden Endpunkt separat angegeben.

## 8. Bewertung der Studienqualität (Risk of Bias)

Die Bewertung der Studienqualität fand durch zwei voneinander unabhängige Reviewautoren statt. Dabei wurden verschiedene Kriterien der Studie durch die Angabe des Biasrisikos mittels der Bewertungen „*low risk*“, „*high risk*“ oder „*unclear risk*“ beurteilt. Folgende Kriterien wurden beurteilt:

- *Adequate sequence generation*
- *Allocation concealment*
- *Blinding*
- *Incomplete outcome data*
- *Selective reporting*

Die Kategorien „*Blinding*“ und „*incomplete outcome data*“ wurden dabei für jeden, für das Cochrane Review vorab definierten, Endpunkt separat bewertet.

## 9. Zusammenfassung der Ergebnisse (inkl. „Summary of findings“-Tabellen)

Wenn Ergebnisse aus zumindest zwei inkludierten Studien zu einem Vergleich vorlagen, wurden die Ergebnisse mittels Metaanalysen zusammengefasst. Dabei wurden für dichotome Daten die Effektmaße *Risk-Ratio (RR)* oder *Odds-Ratio (OR)* mit einem Konfidenz-Intervall von 95 % angegeben. Für kontinuierliche Daten (Änderungen von Blutdruck oder Körpergewicht) wurde der Effekt der Intervention als *durchschnittliche Differenz (mean difference)* mit einem Konfidenzintervall von 95 % angegeben. Für die Meta-Analysen wurden Datenmodelle mit festen oder zufälligen Effekten in Betracht gezogen (*fixed-effects model* bzw. *random-effects model*). Sollten Studienergebnisse eine beträchtliche statistische Heterogenität aufweisen, so erfolgte die Berechnung auf Basis des Random-Effects Modells. Waren Standardabweichungen für einzelne Ergebnisse nicht verfügbar, wurde für sie ein Näherungswert auf Basis des angegebenen P-Wertes und der Samplegröße ermittelt.

Die Heterogenität der Ergebnisse wurde mittels Higgins  $I^2$  beurteilt. Bei beträchtlicher Heterogenität ( $I^2$  größer als 50 %) wurden Sensitivitäts-Analysen und Subgruppen-Analysen für folgende Punkte geplant: Studienqualität, „Intention-to-treat“ (ITT)- vs. „Per-Protokoll“ (PP) Analysen, Geschlecht, Alter, BMI, Begleiterkrankungen, Ethnie, Blutdruck-Baseline-Wert, Blutdruck-Zielwert, begleitende antihypertensive Therapie und sozioökonomischer Status.

Fehlende Daten in Reports wurden von Studien-AutorInnen angefordert und im Fall der *XENDOS-Studie* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61] aus dem *IQWiG-Bericht* [59] übernommen. Es wurden wichtige numerische Daten, wie die Anzahl der gescreenten PatientInnen, die Anzahl der geeigneten PatientInnen und jene der randomisierten PatientInnen ausgewertet, sowie die ITT- und PP- Population. Ebenso wurden Attrition-Raten wie u.a. Abbrüche angegeben. Alle weiteren AutorInnenanfragen lieferten keine zusätzlichen relevanten Informationen.

Sollten mindestens 10 inkludierte Studien einen bestimmten Endpunkt untersucht haben, so wurde der Publication-Bias mittels Funnel Plot beurteilt. Wenn möglich wurden die Daten der Studien zusammengefasst und statistisch ausgewertet. Es wurde Analysen separat zu jedem Wirkstoff durchgeführt. Statistische Analysen wurden laut der neuesten Version (5.1.0, März 2011) des Cochrane „*Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ [14] durchgeführt.

10. Anpassung des Fließtextes in folgenden Abschnitten:

- Methoden („Methods“)
- Ergebnisse der Recherche („Results of the search“)
- **Charakteristika der Studien („Characteristics of studies“)**
- **RoB-Bewertung („Risk of bias table“)**
- **Ergebnisse („Results“)**

11. Erstellung/Anpassung des Hintergrundtextes („Background“)

Der Hintergrundtext wurde aktualisiert, neu erschienene Publikationen und Sachverhalte wurden berücksichtigt.

12. Erstellung/Anpassung der Diskussion („Discussion“)

13. Erstellung/Anpassung von Abstract und Plain Language Summary

14. Überführung des Reviews in den Review Manager und hochladen desselben

## 3 Ergebnisse

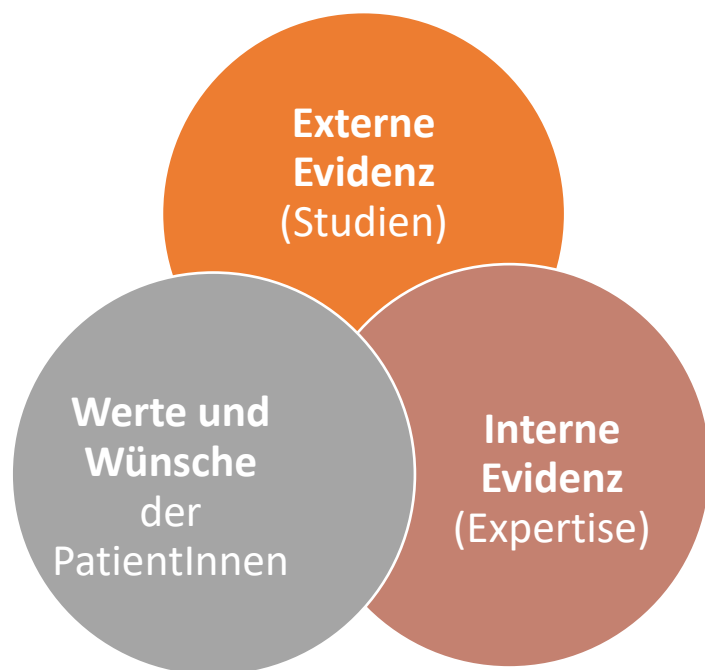
---

### 3.1 Zur evidenzbasierten Medizin (EbM)

Was ist eigentlich *evidenzbasierte Medizin (EbM)*? *David Sackett*, einer der Pioniere der evidenzbasierten Medizin, definiert sie wie folgt: „*Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients*“ [62<sup>71</sup>]. In die Praxis umgesetzt bedeutet dies, dass *individuelle klinische Expertise*, also das Können und die Urteilskraft des Arztes bzw. der Ärztin, mit bestmöglicher *externer Evidenz*, also eine einen Sachverhalt erhärtende oder widerlegende Aussage wissenschaftlicher Studien aus der systematischen Forschung, kombiniert wird [63].

Neben der individuellen klinischen Erfahrung und dem aktuellen Stand der klinischen Forschung, stützt sich die EbM weiters auf eine dritte Säule: *die Werte und Wünsche der PatientInnen* (siehe *Abbildung 3*) [64].

Das Miteinbeziehen der ärztlichen Expertise und der Wünsche der PatientInnen soll dafür sorgen, dass die Ergebnisse der klinischen Forschung, die ja den neuesten Stand des medizinischen Wissens widerspiegeln sollen, auch auf die/den individuellen PatientInnen anwendbar und nicht unpassend sind. Denn schlussendlich braucht es einen kompetenten Arzt bzw. eine kompetente Ärztin, die/der entscheidet, ob und wie



*Abbildung 3: Modell der EbM  
modifiziert nach <https://patient4you.info/ebm> [65]*

Studienergebnisse auf ihre/seine PatientInnen umgelegt werden können und sollen. Ergebnisse aus der Forschung sollen nicht unreflektiert wie ein Kochrezept umgesetzt werden [62<sup>72</sup>]. In der EbM geht es dabei nicht primär um die Reduzierung der durch Diagnostik und Therapie anfallenden Kosten, sondern immer um die Maximierung der Lebensqualität und -dauer der PatientInnen [62<sup>72</sup>]. Man könnte EbM also als Methodik in der Medizin beschreiben, die versucht „die beste verfügbare Evidenz systematischer

wissenschaftlicher Forschung mit den Wünschen der PatientInnen und den Erfahrungen des Arztes in Einklang zu bringen.“ [66<sup>77</sup>]

Als ein illustrierendes Beispiel für die Bedeutung der EbM wäre hier die Entwicklung der Behandlung von frühgeborenen Kindern und der damit einhergegangenen, veränderten Überlebenswahrscheinlichkeit [67<sup>8</sup>] zu nennen: 1972 wurden die Ergebnisse einer Studie [68] publiziert, die klar zeigten, dass Frühgeborene eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, wenn ihre Mütter vor der Geburt Steroide verabreicht bekamen. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Sterblichkeit von Frühgeborenen hoch, da die Neugeborenen mit noch unreifer Lunge zur Welt kamen und anschließend am „*Respiratory Distress Syndrome*“ (RDS) verstarben. Die vorgeburtliche Steroidgabe fördert die Lungenreifung und ermöglicht so eine bessere selbstständige Atmung des Neugeborenen.

Weitere Studien mit insgesamt tausenden inkludierten Babys folgten zu diesem Thema und zeigten, dass die Steroidgabe das RDS-Risiko halbierte und ebenfalls die Gesundheit der Kinder auf lange Sicht deutlich verbesserte. Aber erst als die Ergebnisse dieser Studien in einem systematischen Review [69] zusammengefasst und 1992 durch das „*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*“ im Rahmen einer klinischen Leitlinie publiziert wurden, wurde diese therapeutische Maßnahme praktisch über Nacht zur Routine.

Der vorhin genannte Review [69] war deshalb so wichtig, da die inkludierten Studien unterschiedliche Schlussfolgerungen zogen. Erst die Zusammenschau der Studienergebnisse mittels Metanalyse zeigte, dass die Frühgeborenen-Sterblichkeit durch Steroidgabe um 30 - 50 % gesenkt werden konnte. Das Ergebnis der Metaanalyse in Form eines *Forest Plots* (siehe Kapitel 3.1.2.3.2.3.5 „*Zusammenfassung der Evidenz*“) in Kombination mit den Initialen „C. C.“ bilden übrigens das heutige Logo der *Cochrane Collaboration* [70].

### **3.1.1 Vorgehen in der EbM und bei der Cochrane Collaboration**

Wie gestaltet sich nun konkret das optimale Vorgehen bei klinischen Fragestellungen laut EbM? In diesem Zusammenhang wird von der Cochrane Collaboration ein *5 Schritte Modell* genannt [64]:

1. **Übersetzung** des klinischen Problems in eine eindeutige Fragestellung, die durch wissenschaftliche Untersuchungen zu beantworten ist
2. Systematische **Literaturrecherche** nach geeigneten Studien

3. Kritische **Evidenzbewertung** über alle identifizierten Studien hinweg
4. **Anwendung** der gewonnenen Einsichten in Abwägung der konkreten klinischen Situation
5. Selbstkritische **Evaluation und** ggf. **Anpassung** der bisherigen Vorgehensweise

Weiters wird ausgeführt, dass dieses Vorgehen, aufgrund des zeitlichen Aufwandes und der „zeitnahen und unverzerrten Berücksichtigung von Studienergebnissen“ im klinischen Alltag nicht praktikabel ist. Institutionen wie die Cochrane Collaboration stellen deshalb Hilfestellungen wie systematische Reviews zur Verfügung, um KlinikerInnen eine „verkürzte“ Vorgehensweise zur Wissensgewinnung auf Basis von EbM zu ermöglichen.

Die Cochrane Collaboration wurde 1993 gegründet und nach *Archibald Leman Cochrane*, einem britischen Arzt und Epidemiologen benannt. Cochranes Idee, Therapien in Studien zu überprüfen und die Ergebnisse in systematischen Übersichten darzustellen, stellen die Grundlage der Arbeit der heutigen Cochrane Collaboration dar. Mittlerweile arbeitet eine Gruppe von über 37.000 Menschen, bestehend aus Angehörigen verschiedener Gesundheitsberufe, ForscherInnen, MethodikerInnen und ÄrztInnen in über 130 Ländern daran, verlässliche und zugängliche Gesundheits- bzw. wissenschaftliche Informationen, frei von kommerzieller Förderung, bereit zu stellen, welche mittlerweile „international als Goldstandard für hohe Qualität und vertrauenswürdige Information angesehen“ werden [71].

### **3.1.2 Charakteristika eines systematischen Reviews**

Um über die Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien Auskunft zu geben, haben sich für die Cochrane Collaboration bzw. generell in der EbM *randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs)* und besonders die vorhin erwähnten *systematischen Reviews* auf Basis von RCTs als Goldstandard etabliert [62<sup>72</sup>]. Jedoch weist Sackett darauf hin, auch andere Studientypen (siehe *Abbildung 4*), je nach Fragestellung, heran zu ziehen. Etwa *Querschnittsstudien* zur Beurteilung der Genauigkeit von diagnostischen Verfahren oder auch Studien der Grundlagenforschung [62<sup>72</sup>]. *Kohortenstudien* hingegen eignen sich gut zur Aufdeckung seltener Nebenwirkungen [72<sup>667</sup>]. Weiters sind RCTs aufgrund ihres Aufbaus (selektive Studienpopulation) zwar ein ideales Instrument um einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Behandlung und ihrer Wirkung zu bestätigen oder zu widerlegen, ihre Ergebnisse sollten aber nicht in jedem Fall generalisiert werden und auch nicht 1:1 auf den klinischen Alltag umgelegt werden, da sie die klinische Realität oft nicht ausreichend reflektieren [72<sup>667</sup>].

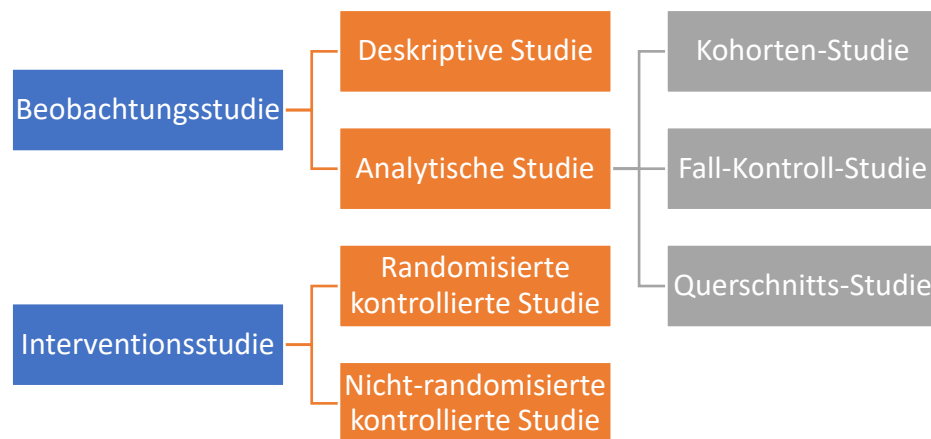


Abbildung 4: Einteilung klinischer Studien  
 modifiziert nach [https://de.wikipedia.org/wiki/Klinische\\_Studie](https://de.wikipedia.org/wiki/Klinische_Studie) [73]

Vom „Centre for Evidence Based Medicine“ (CEBM) wird externe Evidenz zur Beurteilung von Therapien in die Evidenzklassen Ia bis V eingeteilt, wobei Studien mit der Bewertung Ia die höchste Evidenz und somit die beste wissenschaftliche Begründung für eine Therapieempfehlung darstellen (siehe Tabelle 1). Aus dieser Einteilung geht hervor, dass der systematische Review auf Basis von RCTs den höchsten Qualitätsgrad zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien darstellt. Doch welche Charakteristika müssen RCTs aufweisen um als solche bezeichnet werden zu können?

<b>Stufe Ia:</b> Metaanalyse bzw. systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger „homogener“ RCTs
<b>Stufe Ib:</b> eine methodisch hochwertige randomisierte kontrollierte Studie (ausreichend groß, d.h. enger Konfidenzintervall)
<b>Stufe Ic:</b> „All or none“-Studien
<b>Stufe IIa:</b> Metaanalyse bzw. systematischer Review auf der Basis von Kohorten-Studien
<b>Stufe IIb:</b> Kohortenstudie (inklusive nicht hochwertiger RCTs)
<b>Stufe IIc:</b> wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs (quasi-experimentelle Studie)
<b>Stufe IIIa:</b> Metaanalyse bzw. systematischer Review auf Basis homogener Fall-Kontroll-Studien
<b>Stufe IIIb:</b> Individuelle Fall-Kontroll-Studie
<b>Stufe IV:</b> Fallserie (und nicht hochwertige Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)
<b>Stufe V:</b> Expertenmeinungen

Tabelle 1: „Levels of Evidence“  
 [74] abrufbar unter:  
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

### 3.1.2.1 Randomisierte kontrollierte Studien

Eine *randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)* ist eine Form der Interventions- bzw. experimentellen Studie, also eine Variante der klinischen Studie [75<sup>263</sup>]. PatientInnen werden der Interventionsgruppe (erhält Therapie [*Verum*]) oder der Kontrollgruppe (erhält keine entsprechende Therapie, eine Placebo-Therapie oder eine andere Vergleichstherapie) zugeteilt. Der Einsatz von Placebo ist dann ethisch vertretbar, wenn sich noch keine Standardtherapie für eine bestimmte Indikation etabliert hat, die mit der neuen zu testenden Therapie verglichen werden kann oder wenn PatientInnen durch die Behandlung mit Placebo keinen Schaden nehmen [72<sup>664</sup>, 76<sup>19</sup>]. Die Ergebnisse der jeweiligen Gruppe werden dann ausgewertet und mit denen der anderen Gruppe verglichen. Die „randomisierte, kontrollierte und verblindete klinische Prüfung“ hat sich zur Überprüfung der Wirksamkeit („*efficacy*“) und Sicherheit („*safety*“) von Therapien als Goldstandard etabliert [75<sup>265</sup>, 77, 78] und bildet deshalb die Grundlage für Zulassungsentscheidungen in der Produktion neuer Arzneimittel [72<sup>663</sup>]. Diesen Status verdankt diese Studienart ihren implementierten Maßnahmen zur Vermeidung von „*Bias*“ (Verzerrungen).

Einerseits wird durch eine *Randomisierung*, also der zufälligen Zuteilung von PatientInnen zur Interventions- oder Kontrollgruppe durch Verwendung von Zufallszahlen oder Computeralgorithmen [75<sup>264</sup>, 79, 80], eine gleichmäßige Verteilung der PatientInnen in beiden Gruppen garantiert, indem u.a. Störgrößen (*Confounder*, s.u.) in den unterschiedlichen Gruppen eine gleiche oder ähnliche Verteilung aufweisen (*Strukturgleichheit*). Dies hat eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse der beiden Gruppen zur Folge, und Unterschiede im Endergebnis sind ausschließlich auf die unterschiedlichen Interventionen zurückzuführen, und nicht etwa auf unterschiedliche Charakteristika der PatientInnen (z.B. unterschiedliches durchschnittliches Alter in den jeweiligen Gruppen) [81<sup>1</sup>].

Andererseits wird versucht, systematische Fehler in der Studie durch eine doppelte *Verblindung* zu vermeiden. Das bedeutet, dass weder der Arzt/die Ärztin noch die/der PatientIn (und im besten Fall auch nicht die/der auswertende StatistikerIn der Studie) (=doppelblind) wissen ob sich ein/e PatientIn in der Interventions- oder der Kontrollgruppe befindet [75<sup>264</sup>]. Neben der doppelten Verblindung gibt es noch die *einfache Verblindung* (die/der PatientIn weiß nicht ob sie/er in der Interventions- oder Kontrollgruppe ist, Arzt/Ärztin schon) oder *offene Studien* (PatientIn und Arzt/Ärztin wissen in welcher Versuchsgruppe die/der PatientIn ist). Eine doppelte Verblindung ist besonders dann sinnvoll, wenn subjektive Zielkriterien erhoben werden, und die Kenntnis der

Gruppenzugehörigkeit der PatientInnen die Beurteilung direkt beeinflussen kann. Die einfache Verblindung ist es, wenn die Kenntnis der/des PatientIn über ihre/seine Zugehörigkeit ihre/seine Compliance (z.B. regelmäßige Einnahme der Prüfmedikation) oder gar das Therapieansprechen beeinflusst (Placebo-Effekt) [72<sup>665</sup>].

### **3.1.2.2 Verzerrungspotenzial (Bias)**

Bias sind *systematische Fehler* bzw. Abweichungen von tatsächlichen Wahrheiten. Diese Verzerrungen können dazu führen, dass ein untersuchter Effekt beispielsweise unter- oder überschätzt wird. Bias kann zum Beispiel dafür verantwortlich sein, dass verschiedene Untersuchungen gleicher Art desselben Subjektes zu unterschiedlichen Ergebnissen führen [82]. Solche systematischen Fehler sind für Forschungsergebnisse besonders schwerwiegend, denn diese Fehler heben sich im Gegensatz zu zufälligen Fehlern (die zur sogenannten „*imprecision*“ führen) bei einer genügenden (im Idealfall unendlichen) Anzahl an Messungen nicht auf [83]. Das bedeutet bei mehreren Wiederholungen einer Studie würde eine „*imprecision*“ (verursacht durch zufällige Fehler) immer andere Ergebnisse liefern und sich durch den Mittelwert der Ergebnisse ausgleichen, während „*Bias*“ immer zu den gleichen, aber falschen Ergebnissen führen würde. Deswegen können größere Studien, mit einer höheren Fallzahl zwar dadurch die Präzision ihrer Ergebnisse erhöhen, aber genauso systematische Fehler enthalten wie kleinere Studien und somit falsche Ergebnisse liefern [82].

Das Kapitel „Bias“ stellt einen besonders wichtigen Aspekt der EbM und der Erstellung von Reviews dar, da durch die Analyse, ob ein erhöhtes Risiko für einen Bias in einer Studie vorliegen kann (*Risk of Bias*, siehe weiterführend Kapitel 3.1.2.3.2.3.4 „*Risk of Bias (RoB) Analyse*“), eine Aussage darüber gemacht werden kann, wie glaubwürdig bzw. „wahrheitsgetreu“ ihre Ergebnisse sein können.

Wie bereits erwähnt, können unter anderem eine Randomisierung bzw. eine suffiziente Verblindung dazu eingesetzt werden, um Bias zu verhindern. Es sollte aber auch schon *vor* der Randomisierung darauf geachtet werden, dass die StudienteilnehmerInnen sorgfältig ausgewählt werden um den sogenannten „*Selektionsbias*“ (engl. „*selection bias*“) möglichst gering zu halten [84<sup>664f</sup>]. Er kann entstehen, wenn die Studienpopulation keine Zufallsauswahl aus der Zielpopulation ist, und kann dazu führen, dass die ausgewählten ProbandInnen nicht repräsentativ für die Zielpopulation sind. Um einen möglichst repräsentativen Querschnitt an ProbandInnen zu erhalten, soll neben der zufälligen Auswahl der ProbandInnen versucht werden, die Fallzahl möglichst hoch zu wählen. Dies ist auch

notwendig um eine Aussage treffen zu können, ob sich ein bestimmter Therapieeffekt auch „statistisch signifikant“ vom Vergleich unterscheidet oder nicht [75<sup>264</sup>, 85].

Neben dem Selektionsbias sollte bei der Durchführung einer Studie auch ein Augenmerk auf den „*Informationsbias*“ (engl. „*information bias*“) gelegt werden. Diese Art von Fehler entsteht durch ungenaue Erhebung von Messwerten durch falsche Messungen (*Messfehler*), oder der falschen Erhebung von kategoriellen Merkmalen, z.B. Tumorstadium (*Missklassifikation*) [84<sup>664</sup>]. Ein weiterer Faktor zur Entstehung von Bias wäre sog. „*Confounding*“ (confounder: Störgröße). Hierbei spricht man von einem Risikofaktor für eine Erkrankung, „der mit der untersuchten Exposition assoziiert ist jedoch nicht in der Kausalkette zwischen der Exposition und dem Endpunkt steht“ [84<sup>665</sup>, 86<sup>6</sup>]. Als Beispiel wäre hier eine mögliche Studie zu nennen: man möchte untersuchen ob das Trinken von Kaffee (untersuchte Exposition) das Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (Endpunkt) beeinflusst. Würde man nur diesen Zusammenhang isoliert betrachten, könnte man zu dem Schluss kommen, dass ein erhöhter Kaffeekonsum tatsächlich das Risiko für eine koronare Herzkrankheit erhöht. Dieser Zusammenhang kommt aber nicht dadurch zustande, dass Koffein zu den oft folgeschweren Veränderungen an den Herzkranzgefäßen führt, sondern dass Kaffeetrinker überdurchschnittlich oft Raucher sind. So ist das Rauchen assoziiert mit Kaffeekonsum und führt kausal zur Entstehung der koronaren Herzkrankheit. Das Rauchen ist hier also ein Confounder für den Effekt des Kaffeekonsums auf die Entstehung der pathologischen Veränderung der Herzkranzgefäße [84<sup>666</sup>].

Nur wenn möglichst alle Confounder in Interventions- und Kontrollgruppe gleich verteilt sind, und Strukturgleichheit (s.o.) herrscht, kann der Unterschied im Behandlungsergebnis tatsächlich auf die unterschiedliche Intervention zurückgeführt und die Confounder als Ursache ausgeschlossen werden. Bei bekannten Confoundern kann die „*stratifizierte Randomisierung*“ zur Herstellung von Strukturgleichheit eingesetzt werden [72<sup>664</sup>].

Wird nicht dafür gesorgt, dass die Rahmenbedingungen (z.B. Verabreichungsform (oral oder i.v.) des Pharmakons) der zu vergleichenden Gruppen gleich sind, sprich, die Gruppen bekommen unterschiedliche zusätzliche Behandlungen, kann der sogenannte „*Performance Bias*“ [87<sup>43</sup>] entstehen. Deswegen wird u.a. bei systematischen Reviews darauf geachtet, dass die Co-Interventionen aus Interventions- und Kontrollgruppe ähnlich oder ident sind. Zusätzlich zeigt sich hier auch die Wichtigkeit der Verblindung, denn häufig lassen die

betreuenden Personen einer Gruppe bewusst oder unbewusst eine bessere Versorgung (Begleittherapie) zukommen [88<sup>13</sup>].

Die Wichtigkeit der vorhin genannten Verblindung zeigt sich vor allem durch die Vermeidung des sog. „*Detection Bias*“ (*Observer Bias*). Er kann entstehen, wenn etwa die Beurteilung von Ergebnissen oder Outcomes von der Gruppenzugehörigkeit der untersuchten Probandin bzw. des untersuchten Probanden beeinflusst wird, da die betreuende Person bzw. das Studienpersonal häufig dazu neigt, Beobachtungen bewusst oder unbewusst den eigenen Erfahrungen bzw. Erwartungen anzupassen [87<sup>43</sup>, 88<sup>13</sup>]. Vor allem bei grenzwertigen Befunden oder minimalen Veränderungen bei subjektiven Endpunkten gestaltet sich eine fehlende Verblindung problematisch, da hier ein höheres Biasrisiko entsteht.

Wenn sich StudienteilnehmerInnen ungleichmäßig verteilt, d.h. in den unterschiedlichen Gruppen in einer unterschiedlichen Anzahl oder aus unterschiedlichen Gründen, nicht an das Studienprotokoll halten (z.B. unerlaubterweise ihre Prüfmedikation nicht laut Protokoll einnehmen, eine Zusatzmedikation zu sich nehmen oder sich weigern die zu prüfende Intervention fortzusetzen) entsteht der sog. „*Attrition Bias*“ (attrition: Abnahme). Sollten PatientInnen nämlich gegen das Studienprotokoll verstoßen, werden sie bewusst ausgeschlossen, obwohl ihre Daten zur Endpunktbewertung vorliegen. Diese ausgeschlossenen PatientInnen gehören dann nicht mehr zum sog. „*Per-Protocol-Kollektiv*“ und fließen nicht mehr in die finale Auswertung mit ein. Es entsteht also eine Verzerrung, da die Anzahl der fehlenden Daten (exkludierte PatientInnen) für die Gruppen unterschiedlich ist. Eine weitere Ursache des Attrition Bias kann die eigentliche „*attrition*“, also Abnahme der ProbandInnen im Laufe der Studie sein, wenn diese nämlich frühzeitig aus der Studie ausscheiden (*Drop-Out*) oder nach der Studienphase nicht zu den Nachsorge- oder Kontrollterminen erscheinen (*lost to follow up*). Eine ungleiche Verteilung von Studienabbrüchen oder Gruppenwechsel hängt häufig mit der Intervention selbst (mangelnde Wirksamkeit, Nebenwirkungen etc.) zusammen. Wenn zum Beispiel ProbandInnen bei denen die Prüfmedikation nicht im gewünschten Ausmaß wirkt, vermehrt aussteigen und diese in der Auswertung nicht berücksichtigt werden, lässt das Ergebnis der Auswertung darauf schließen, dass das zu untersuchende Pharmakon generell eine gute Wirksamkeit hat, da ja nur mehr die ProbandInnen berücksichtigt bzw. ausgewertet werden, die am Ende noch StudienteilnehmerInnen sind weil bei ihnen womöglich die

Prüfmedikation gut gewirkt hat [83]. Es kommt also zu einer Verzerrung zugunsten der untersuchten Intervention [81<sup>1-5</sup>].

Mit dem sogenannten „*Intention-to-treat*“-Konzept (ITT) wird gegensätzlich zum Per-Protocol-Konzept versucht dieser Bias-Form entgegenzuwirken. Laut dem ITT-Konzept ist es wichtig, alle ProbandInnen, auch die frühzeitig aus der Studie ausgeschiedenen ProbandInnen, in die Auswertung hineinzunehmen, da das dadurch resultierende Ergebnis am ehesten dem klinischen Alltag entspricht [88<sup>14</sup>, 89<sup>3</sup>]. Der vorhandene Therapieeffekt wird durch die ITT-Auswertung tendenziell unterschätzt, egal ob es sich beim primären Zielkriterium um eine Verbesserung oder Verschlechterung handelt. Neben der herkömmlichen ITT-Auswertung kommt häufig auch das Konzept eines modifizierten ITT-Kollektivs zum Einsatz: es werden z.B. nur ProbandInnen in die Auswertung inkludiert, die ein vorher definiertes Minimum an Studienbehandlungen erhalten haben [72<sup>665</sup>].

Sollten die PP-Auswertung und die ITT-Auswertung divergierende Ergebnisse liefern, muss diese Diskrepanz im Ergebnisteil diskutiert werden [72<sup>665f</sup>]. Studienergebnisse können generell als verlässlich angesehen werden, wenn die beiden Auswertungen ähnliche Ergebnisse liefern und die PP-Auswertung als kontrollierende Sensitivitätsanalyse durchgeführt wird [90<sup>24</sup>].

Des Weiteren wäre der sogenannte „*Reporting Bias*“ (auch „*Within-Study Publication Bias*“) zu nennen. Er entsteht durch selektives Berichten von Endpunkten einer Studie, wenn z.B. nachträglich positive und signifikante Studienpunkte berichtet werden, negative oder nicht signifikante Ergebnisse jedoch weggelassen werden. Diese Art von Bias trägt mit der Tatsache, dass publizierte Studien nur eine verzerrte Auswahl aller durchgeführten Studien, zu denen ja auch nicht publizierte Studien zählen („*Publication Bias*“, „*Dissemination Bias*“), am schwerwiegendsten zur Verzerrung in Metaanalysen bei [88<sup>14</sup>]. Diese Art von Bias könnte nach der Cochrane Collaboration und Chan 2005 [91] auch der ausschlaggebendste Bias in individuellen Studien sein.

### 3.1.2.3 Der systematische Review

#### 3.1.2.3.1 Der systematische Review im Kontext und seine Rolle in der EbM

Werden also in einer Interventionsstudie möglichst alle Faktoren zur Entstehung von Bias vermieden (im besten Fall, bei einer sauber durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie), so kann davon ausgegangen werden, dass hoch evidente Daten generiert werden. Für eine saubere und nachvollziehbare Durchführung eines RCTs gilt ein sauber geführtes Studienprotokoll als Basis. In ihm sind der medizinisch-wissenschaftliche Hintergrund, die Nutzenrisikobewertung, die Studienmethodik, Planung, Auswertung und Durchführung, sowie das Studiendesign vermerkt. Aus dem Design der Studie sollte hervorgehen, dass die Studienpopulation klar definiert ist, und die ausgewählten ProbandInnen anhand präziser Ein- und Ausschlusskriterien für die Überprüfung der gewählten Hypothese bzw. Fragestellung geeignet sind [72<sup>664</sup>].

Doch da trotz Standardisierung (z.B. Einnahme der Prüfmedikation zum gleichen Zeitpunkt etc.) [72<sup>664</sup>] und grundlegenden, verbindlichen Qualitätsstandards („*Deklaration von Helsinki*“ [92], „*Good clinical practice*“-Verordnung [86], „*Consort Statement*“ [93] etc.) nicht alle RCTs nach den exakt gleichen Richtlinien durchgeführt werden, entstehen interindividuelle Unterschiede zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Studien, auch wenn diese sehr ähnliche Charakteristika unter sehr ähnlichen Bedingungen untersuchen. Für eine sinnvolle Interpretation der oft unübersichtlichen und inkonsistenten Ergebnisse der Einzelstudien kommt erschwerend hinzu, dass es eine sehr hohe Anzahl an Forschungsarbeiten zum gleichen Themengebiet geben kann, vor allem in stark beforschten Themenbereichen. Daher ist es notwendig mehrere (im besten Fall alle) Studien zur gleichen Thematik systematisch zusammen zu fassen, und die Studien und ihre Ergebnisse anschließend kritisch zu bewerten [94<sup>456</sup>]. Diese Funktion erfüllt der *systematische Review* bzw. die *Metaanalyse*. Weitere Funktionen des Reviews sind die Steigerung der statistischen Power (auch statistische Trennschärfe), also der Fähigkeit einen tatsächlichen Unterschied der Ergebnisse von Interventions- bzw. Kontrollgruppe statistisch signifikant nachzuweisen [95]. Sie ist bei Einzelstudien mit geringer Fallzahl oft zu niedrig [96]. Eine weitere Funktion des Reviews ist etwa die Verbesserung der Präzision der Schätzung eines Effektes („*gepoolter Effektschätzer*“: s.u.) [97].

Grundsätzlich gehört der Review zur Sekundärforschung, da vorhandene Ergebnisse aus der Primärforschung (=Einzelstudien) zusammengefasst werden und keine genuin neuen Daten generiert werden [75<sup>262</sup>]. Jedoch können durch Reviews und den eventuell darin

enthaltenen Metaanalysen Zusammenhänge dargestellt werden, die aus den Ergebnissen der Einzelstudien nicht, oder nur mit zu geringer Signifikanz abgeleitet werden können. Von der Cochrane Collaboration wird der systematische Review wie folgt definiert: „Sekundärforschung, bei der zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt und kritisch bewertet und die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv oder mit statistischen Methoden quantitativ (Metaanalyse) zusammengefasst werden. Nicht jeder systematische Review führt zu einer Meta-Analyse.“ [95]

Das Kernelement des systematischen Reviews (so wie auch jeder anderen Forschungsarbeit) stellt eine klar definierte Forschungsfrage (*PICO-Schema*) dar. Sinnvollerweise werden bei einem systematischen Review nur Studien inkludiert, deren Ergebnisse zur Beantwortung dieser Forschungsfrage herangezogen werden können. Die Auswahl der inkludierten Studien erfolgt dabei nach objektiven und transparenten Kriterien. Generell zeichnet sich die Erstellung eines systematischen Reviews der Cochrane Collaboration durch eine hohe Transparenz aus, welche durch gute Dokumentation der Methodik, aller Arbeitsschritte und Ergebnisse zustande kommt.

Es gibt verschiedene Formen der Zusammenfassung von wissenschaftlichen Arbeiten [94<sup>456-458</sup>] mit unterschiedlichen Ansprüchen auf Vollständigkeit und Aussagekraft:

1. Der „**narrative Review**“ (auch: „*selektive Übersichtsarbeit*“) bietet einen weiten Überblick über eine Thematik und ermöglicht ein schnelles Einlesen in dieselbe. Die Auswahl der inkludierten Literatur ist jedoch „subjektiv und unsystematisch“, das bedeutet, nicht alle Studien zur Forschungsfrage des Reviews sind enthalten, sondern nur ein vom Autor als relevant angesehener Auszug derselben.
2. Bei dem „**systematischen Review**“ (auch: „*systematische Übersichtsarbeit*“) werden nach Möglichkeit hingegen alle veröffentlichten Studien zu einem Thema inkludiert. Um eine Vergleichbarkeit herstellen zu können werden jedoch meist im Vorhinein bestimmte Auswahlkriterien der einzuschließenden Studien festgelegt (Laufzeit der Studie, PatientInnenkollektiv etc.). Aufgabe des systematischen Reviews ist es, die methodische Qualität der inkludierten Studien zu beleuchten und zu beurteilen, die Ergebnisse der Studien darzustellen, diese nach bestimmten Kriterien (Studiendesign, Rekrutierungsmodus etc.) zu bewerten und Gründe für unterschiedliche Ergebnisse zum gleichen Forschungsgegenstand der verschiedenen Studien aufzuzeigen und zu untersuchen.

3. Die sog. „**Metaanalyse (publizierter Daten)**“ kann, als statistisches Tool, Teil eines systematischen Reviews sein. Sollte dies der Fall sein, kommen zu den Eigenschaften des systematischen Reviews noch eine Zusammenfassung der Studienergebnisse in Form von „*gepoolte Effektschätzer*“ hinzu. Das bedeutet, es werden die Ergebnisse von mindestens zwei Studien kombiniert, und durch einen Effektmaß (z.B. relatives Risiko (RR)) der nun gepoolten Daten wird ein „mittlerer“ oder „gemeinsamer“ Effekt geschätzt.

Dies geschieht in 2 Stufen: auf der ersten Stufe wird eine zusammenfassende Statistik (*Effektschätzer*) für jede Studie berechnet, um das Ausmaß des untersuchten Effektes zu beschreiben. Die könnte als Darstellung eines *relativen Risikos* bei dichotomen Daten (erkrankt – nicht erkrankt etc.) oder als *Differenz von Mittelwerten* (gemessene Körpergrößen etc.) bei kontinuierlichen Daten geschehen. Auf der zweiten Stufe wird dann ein *gepoolter Effektschätzer* berechnet. Dieser kommt durch die Berechnung eines gewichteten Mittelwertes der gezeigten Effekte der Einzelstudien zustande. Der gewichtete Mittelwert unterscheidet sich vom herkömmlichen Mittelwert dadurch, dass nicht alle Ergebnisse der jeweils inkludierten Studien gleich viel zum Endergebnis beitragen [97]. Studien welche mehr Informationen zum Endergebnis beitragen (höhere Anzahl an StudienteilnehmerInnen, mehr aufgetretene Ereignisse, höhere Präzision [engeres Konfidenzintervall] etc.) werden stärker gewichtet. Eine bildliche Darstellung einer Metanalyse kann z.B. in Form eines „*Forest Plots*“ stattfinden (siehe Kapitel 3.1.2.3.2.3.5 „*Zusammenfassung der Evidenz*“).

4. Der Begriff „**gepoolte Re-Analyse**“ (auch: „*gepoolte Auswertung*“, „*Metaanalyse von Individualdaten*“) beschreibt eine wissenschaftliche Arbeit, bei der die Originaldaten der inkludierten Studien von den StudienautorInnen an den/die AutorIn der Re-Analyse übermittelt werden. Die Daten liegen ihm dann in Form von Individualdaten vor, d.h. alle Angaben (Alter, Geschlecht, Diagnose etc.) aller teilnehmenden PatientInnen, werden in eine einheitliche Datenbank eingegliedert („*pooling*“) und dann nach „einheitlichen a priori festgelegten Kriterien“ ausgewertet.
5. Die „**prospektiv geplante Metaanalyse**“ fasst, genauso wie die anderen Typen, mehrere einzelne Studien zusammen, jedoch ist die Zusammenfassung und gemeinsame Auswertung schon bei der Planung der inkludierten Einzelstudien vorgesehen. Der Vorteil: es werden schon alle Einzelstudien einheitlich durchgeführt.

Für alle Formen des Reviews (narrativer Review ausgenommen) ist ein im Vorhinein erstelltes detailliertes Studienprotokoll eine wichtige Voraussetzung. Darin sollten enthalten sein: die Fragestellung und Hypothese des Reviews, Ein- und Ausschlusskriterien für die ein- oder ausgeschlossenen Studien, die Auswahl der Studien und die Auswertung der Ergebnisse. Bei einer gepoolten Reanalyse sollten ebenfalls die Datenzusammenführung und die Rekodierung der Individualdaten enthalten sein.

Die Reviews der Cochrane Collaboration im Speziellen basieren dabei in der Regel auf RCTs (siehe Kapitel 3.1.2.1 „*Randomisierte kontrollierte Studie*“) und haben die Aufgabe die Wirksamkeit und Sicherheit medizinischer Behandlungsmethoden bzw. Interventionen zu untersuchen (siehe Kapitel 3.1.2 „*Charakteristika eines systematischen Reviews*“).

### **3.1.2.3.2 Prozess zur Erstellung eines Cochrane Reviews**

Da die Cochrane Collaboration für Reviews mit einer hochwertigen Methodik steht und auch im Zuge dieser Diplomarbeit an einem Cochrane Review mitgearbeitet wurde, soll der Aufbau und das Zustandekommen eines Reviews anhand des stattgefundenen Entstehungsprozesses eines solchen kurz dargestellt werden. Die Vorgehensweise entspricht dabei dem Schema in Kapitel 3.1.1.

#### **3.1.2.3.2.1 Protokoll erstellen und einreichen**

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 2 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [98])

Die Veröffentlichung der Protokolle der Cochrane Reviews in der „*Cochrane Database of Systematic Reviews*“ (CDSR) vor der Veröffentlichung des dazugehörigen Reviews, führt zu einer Reduzierung der Verzerrung durch den/die AutorIn selbst, zu mehr Transparenz, vermindert das Risiko eines Duplikates und macht die Methodik des Reviews für einen „*peer-review*“-Prozess zugänglich. Die Protokolle und die Reviews der Cochrane Collaboration haben dabei ein einheitliches Format. Damit AutorInnen etwa nicht durch die Ergebnisse der Einzelstudien schon im Vorhinein beeinflusst werden und etwa die Forschungsfrage des Reviews deswegen von Beginn an anders formulieren, ist es wichtig, dass das Protokoll schon vor Beginn der Review-Arbeit feststeht. In Ausnahmefällen, wenn es etwa unvorhersehbare Probleme beim Recruitment der StudienteilnehmerInnen gibt, kann es auch vorkommen, dass das Studienprotokoll im Nachhinein noch geändert wird. Solche Änderungen sollten aber auf keinen Fall vorgenommen werden, wenn dadurch wissentlich

die Ergebnisse des Reviews beeinflusst werden. Sollten doch Änderungen post-hoc stattfinden, so werden diese aber auf alle Fälle im Abschnitt „*Unterschiede zwischen Protokoll und Review*“ (engl.: „*Differences between protocol and review*“) des Reviews festgehalten.

#### **3.1.2.3.2.2 Reviewprozess durch die Cochrane Gruppe**

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 2 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [98])

Im ersten Schritt des Reviewprozesses durch die *Cochrane Review Gruppe* (CRG) wird das Thema des Reviews gemeinsam beschlossen und veröffentlicht. Hierbei werden Themen, die von der jeweiligen CRG höher priorisiert werden (weil sie der CRG im Moment dringlicher erscheinen) vorrangig behandelt. Sobald das Thema der Arbeit beschlossen und eingereicht worden ist, wird das Protokoll für den Review von dem/der Review-AutorIn erstellt, eingereicht und von der CRG überprüft. Insgesamt gibt es im Moment 53 CRGs mit unterschiedlichen thematischen Schwerpunkten (Bluthochdruck, akute respiratorische Infekte, Brustkrebs etc.).

Wenn die Review Group mit dem Protokoll einverstanden ist, wird es in die CDSR aufgenommen. Protokolle, auf welche nicht innerhalb von 2 Jahren der entsprechende Review folgt, werden wieder aus der CDSR entfernt.

#### **3.1.2.3.2.3 Erstellung des Reviews**

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 2 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [98])

Cochrane Reviews werden immer im Team erstellt. Die Tatsache, dass mehrere Personen in einem Team gemeinsam an dem Review arbeiten, und auch verschiedene Personen unabhängig voneinander die gleiche Aufgabenstellung bearbeiten und die Ergebnisse dann verglichen und diskutiert werden, stellt sicher, dass mögliche auftretende Fehler bei Aufgaben, wie der Auswahl der geeigneten Studien und der Datenextraktion aus denselben, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit entdeckt und korrigiert werden. In einigen Fällen arbeiten sogar mehrere Teams gemeinsam an einem Review.

Um die Praxisrelevanz der Reviews zu gewährleisten sind oft auch Angehörige der Zielgruppe (ÄrztInnen, Angehörige anderer Gesundheitsberufe etc.) in der Review erstellenden Arbeitsgruppe oder später im Editorial-Prozess vertreten.

Für die endgültige Publikation des Reviews ist die Editorial-Gruppe der jeweiligen CRG verantwortlich. Die Editorial-Prozesse der jeweiligen Fachbereiche (Module) sind in der *Cochrane Library* einsehbar.

Die Cochrane Collaboration folgt bei der Erstellung eines Reviews einem Verhaltenskodex, was vermeintliche finanzielle oder Interessenskonflikte anderer Natur verhindern soll. So soll jeder Cochrane Review frei von Verzerrungen sein, die aufgrund von Begünstigungen entstanden sind, welche möglicherweise den Autoren durch Dritte mit einem Interesse am Endergebnis des Reviews zugekommen sind. Weiters soll gesponserte Forschungsarbeit öffentlich und transparent gemacht werden und mögliche Gewissenskonflikte müssen offengelegt werden. Ebenso muss transparent gemacht werden, ob ein Autor des Reviews auch Autor einer inkludierten Studie ist.

### **3.1.2.3.2.3.1 Recherche**

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 6 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [99])

Die Cochrane Review Groups (CRGs) stellen den Review AutorInnen, meist über den/die Such-KoordinatorIn („*Search Co-ordinator*“) Referenzen zu Studien zur Verfügung, die möglicherweise für den zu verfassenden Review relevant sind. Die Hilfestellung der Such-KoordinatorInnen kann von Erstellung der Suchstrategien in den jeweiligen Datenbanken bis hin zur Zusendung von Suchergebnissen an die Review AutorInnen variieren.

Oft muss jedoch zumindest ein Teil der Suche selbst durchgeführt werden, und da eine gute Suchstrategie essenziell für eine gute Methodik ist, sollen im Anschluss einige wichtige Punkte dazu, meist den Empfehlungen des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ [99] folgend, kurz erläutert werden.

Die verwendete Suchstrategie soll sich natürlich nach den im Review zu untersuchenden Konzepten (Interventionen etc.) richten, welche aus dem Titel des Reviews hervorgehen sollten. Zusätzlich zu diesen Informationen liefern die definierten Eignungskriterien für zu inkludierende Studien weitere Möglichkeiten zur Auswahl von geeigneten Schlagworten oder Freitext zur Suche. Nach allen Aspekten der Forschungsfrage (PICO) zu suchen eignet sich jedoch meist nicht. Im Grunde gibt es in Datenbanken wie MEDLINE 3 Möglichkeiten seine Suchergebnisse sinnvoll durch entsprechende Suchbegriffe zu filtern:

- Suchbegriffe die *Population* betreffend
- Suchbegriffe zur zu untersuchenden *Intervention*
- Suchbegriffe zum geeigneten *Studiendesign*

Um Bias so gut wie möglich zu verhindern und die methodischen Vorzüge eines systematischen Reviews im Vergleich zu einem narrativen Review nutzen zu können, sollten Literaturrecherchen so viele relevante Studien wie möglich (im besten Fall alle Studien) mit einbeziehen. Das bedeutet, die Recherche sollte mit einer möglichst *großen Sensitivität* durchgeführt werden, was aber in einer geringeren Spezifität bzw. Präzision resultiert. In weiterer Konsequenz bedeutet das, dass mehr irrelevante Studien im Suchergebnis enthalten sind, die in einem späteren Schritt als solche identifiziert und aussortiert werden (zu diesem Arbeitsschritt siehe auch Kapitel 3.1.2.3.2.3.2 „Auswahl von geeigneten Studien“).

Die Literatursuche ist dabei ein sich wiederholender Prozess, bei dem die eingegebenen Suchbegriffe ständig an die bereits abgerufenen Inhalte angepasst werden müssen. Durch diese Vorgangsweise wird die Ausbeute an relevanter Literatur in den Suchergebnissen pro Suchdurchgang immer geringer und es wird schließlich der Punkt erreicht, an dem die Präzision soweit abgenommen hat, dass sich ein weiterer Suchdurchlauf nicht mehr lohnt.

Dabei reicht es z.B. nicht aus nur eine Datenbank wie etwa *MEDLINE* zu durchsuchen, da dort etwa nur 30 - 80 % (je nach Suchgebiet) aller RCTs eingetragen sind. Für einen Cochrane-Review sollten daher zumindest die Datenbanken „*CENTRAL*“ (Cochrane Central Register of Controlled Trials), „*MEDLINE*“ bzw. „*PubMed*“ und „*Embase*“ durchsucht werden.

Kurz zu den vorhin erwähnten Datenbanken:

- **CENTRAL:** *The Cochrane Register of Controlled Trials* ist eine von der Cochrane Collaboration entwickelte Datenbank bzw. ein Register von Studien-Reports. Sie wird von der Cochrane Collaboration als beste (weil umfangreichste) alleinstehende Quelle gesehen. Sie speist sich größtenteils aus bibliographischen Daten aus *PubMed/MEDLINE* und *Embase*, aber ebenso aus anderen Quellen wie z.B. *ClinicalTrials.gov* und umfasste im Jahr 2008 530.000 Einträge zu Studien-Reports und anderen Studien die als Grundlage für einen Cochrane Review in Frage kommen könnten (v.a. RCT-Studien). Diese 530.000 Einträge setzten sich aus 310.000 Einträgen aus *MEDLINE*, 50.000 aus *Embase* und 170.000 aus anderen Quellen zusammen. *CENTRAL* beinhaltet also außer Einträgen aus *MEDLINE* und *Embase* noch weitere Einträge (Publikationen in verschiedenen Sprachen etc.). Durch die *Cochrane Library* ([www.thecochranelibrary.org](http://www.thecochranelibrary.org)) hat man Zugang zu *CENTRAL* [99, 100].
- **MEDLINE:** Die Einträge in *MEDLINE* stellen eine Teilmenge (ca. 98 %) aus den *PubMed* Einträgen dar. *MEDLINE* enthält mittlerweile über 24.000.000 bibliographische Referenzen zu Artikeln aus 5.600 Journalen in 37 Sprachen, die nach 1946 veröffentlicht wurden. Artikel müssen, bevor sie in *MEDLINE* eingetragen werden jedoch erst verschlagwortet werden. Das bedeutet jedem Artikel wird zumindest ein „*Medical Subject Heading*“ (*MeSH*) zugeordnet. MeSH-Begriffe stellen ein kontrolliertes Vokabular (Thesaurus) aus biomedizinischen Begriffen in englischer Sprache dar, und sollen die Literatursuche erleichtern in dem diese einerseits gezielter und gleichzeitig umfassender durchgeführt werden kann. So werden bei einer Literatursuche beispielsweise alle Artikel zu einer Krankheit (z.B. „Lungenentzündung“) aufgelistet, wenn nach dem entsprechenden MeSH-Begriff („*pneumonia*“) gesucht wird, auch wenn die Krankheit im Titel oder im Text der Arbeit vielleicht verschieden bezeichnet wird („*infection of the lung*“, „*inflammation of the lung*“, „*pulmonary inflammation*“ etc.). Vorausgesetzt ist nur, dass alle Artikel zum Thema Lungenentzündung gleich (mit dem MeSH-Begriff: „*pneumonia*“) beschlagwortet worden sind. Mittlerweile gibt es über 25.000 MeSH-Begriffe. Sie sind hierarchisch bzw. alphabetisch geordnet und in den allermeisten Fällen durch beigefügte Erläuterungen genau definiert.

Einträge aus *PubMed*, die noch nicht verschlagwortet sind (etwa 100.000), sowie einige andere Einträge (Zeitschriften aus Randgebieten der Medizin wie „Luft- und Raumfahrtmedizin“, Medizingeschichte, Verlinkungen zu Protein- und Gendatenbanken etc.) sind allerdings nicht in *MEDLINE* zu finden. Betrieben wird die Datenbank von der amerikanischen *National Library of Medicine (NLM)* [101–104].

- **Embase:** Die Datenbank *Embase (Excerpta Medica Database)* beinhaltet mittlerweile über 29.000.000 Einträge aus ca. 8.500 Journalen aus 90 Ländern in 30 Sprachen ab dem Jahr 1947. *Embase* wird vom *Elsevier Verlag* betrieben und beinhaltet alle Einträge aus *MEDLINE* plus 2.900 zusätzliche Titel (vor allem zusätzliche Journaleinträge aus der EU) und ca. 260.000 sog. „*Conference-Abstracts*“. In *Embase* kann über Schlagworte des *Embase-Thesaurus „Emtree“* gesucht werden. Der thematische Schwerpunkt der Datenbank liegt im Gegensatz zu *MEDLINE* (medizinische und biomedizinische Wissenschaften) auch in der Arzneimittelforschung, Pharmakologie, Pharmazie, Toxikologie und anderen Themengebieten. *Embase* stellt deshalb neben *PubMed* die zweitwichtigste Literaturdatenbank der Welt dar [99, 104].
- **PubMed:** Diese Meta-Datenbank bzw. Suchmaschine ist die Onlineversion bzw. Nachfolger des „*Index Medicus*“ (medizinische Fachbibliographie, 1878 in Amerika gegründet und seit 2004 nicht mehr in gedruckter Form verfügbar) welche von der *NLM* betrieben und zur Verfügung gestellt wird. *PubMed* ist somit eine bibliographische Referenzdatenbank, dokumentiert medizinische Artikel in Fachzeitschriften und liefert Verweise auf Volltextzeitschriften. *PubMed* selbst bietet Zugang zu *MEDLINE*, *OldMEDLINE* (Publikationen vor 1966) und *PubMed CENTRAL (PMC)* und somit zu über 29.000.000 Zitierungen biomedizinischer Literatur. Zusätzlich zu den Einträgen aus *MEDLINE* sind durch *PubMed* also noch „in-Progress“-Zitierungen, ältere Zitierungen, Zitierungen aus nicht-medizinischen Journals und eBooks zu finden. Jedem Eintrag in *PubMed* ist eine eindeutige *PubMed-ID* zugeordnet [103–106].

Besonders wenn nach RCTs gesucht wird und es relevante Literatur vor dem Jahr 1991 geben könnte, verweist die *Cochrane Collaboration* auf die Notwendigkeit der zusätzlichen

händischen Literatursuche, um ein systematisches bzw. vollständiges Suchergebnis zu erhalten, da vor 1991 etwa in *MEDLINE* kein Indexierungsbegriff für RCT-Studien vorhanden war. Der Begriff „händische Literatursuche“ meint hier etwa die manuelle Durchsicht des gesamten Inhalts eines thematisch relevanten Journals oder eines Konferenzberichtes (und ähnlichem), um etwa alle Reports zu einer Studie zu finden die möglicherweise nicht in einer elektronischen Datenbank zu finden sind.

Weiters kann die Recherche in Studienregistern ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.who.int/trialsearch](http://www.who.int/trialsearch), [www.centerwatch.com/](http://www.centerwatch.com/) etc.) eine sinnvolle Ergänzung der Suchstrategie darstellen um einerseits relevante, aktuell laufende Studien identifizieren zu können, andererseits aber auch um Studien zu finden, zu denen keine Publikationen (Reports etc.) vorliegen. Letzteres könnte einen Hinweis auf einen mögliche Publication Bias liefern (siehe auch Kapitel 3.1.2.2 „*Verzerrungspotenzial (Bias)*“).

Sollte in Datenbanken wie *MEDLINE* oder *Embase* gesucht werden, so gibt es wie oben beschrieben, die Möglichkeit, Schlagworte aus dem jeweiligen Thesaurus – *MeSH* bei *MEDLINE* und *Emtree* bei *Embase* – zu verwenden. Dabei gibt die Cochrane Collaboration jedoch zu bedenken, dass sich die Begriffe dieser beiden Vokabularien nicht zu 100 % decken. Außerdem sollte man sich generell nicht vollständig auf die Schlagworte verlassen, da manchmal AutorInnen ihre Methoden oder Ziele der Arbeit nicht gut beschreiben, oder Redakteure, die Artikel mit Schlagworten versehen, nicht immer die richtige Zuordnung treffen.

Um passende Schlagwörter zu finden, kann man sich entweder an bereits für den Einschluss geeigneten Artikeln orientieren, und vergleicht beispielsweise die Begriffe im Text mit den Schlagwörtern, die diesen Artikeln zugeteilt wurden. Häufig bieten Suchmasken die Möglichkeit, ähnliche Artikel zu den gesuchten Artikeln anzuzeigen, was die Auswahl sogleich vergrößert („*find similar*“-Option in *Ovid*, „*related articles*“ in *PubMed*). Passende Schlagworte können jedoch auch direkt in der *MeSH*-Datenbank („*MeSH-Database*“ in *PubMed*) gesucht werden. Um also möglichst viele passende Artikel zu finden, sollten sowohl die Freitext-Suche, als auch Schlagworte verwendet werden.

Generell sollte bei einer umfassenden Literatursuche eine große Anzahl an Suchbegriffen (einschließlich ihrer Synonyme) verwendet werden. Diese werden dann mit dem *booleschen Operator* „OR“ verknüpft. Als Beispiel werden im „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ folgende Möglichkeiten angeführt [99]:

- Das Kombinieren mehrerer Synonyme mit dem Operator „OR“:  
„**pressure sore**“ OR „**decubitus ulcer**“
- Die Notwendigkeit der Verwendung von ähnlichen Begriffen:  
„**brain**“ OR „**head**“
- Ebenso sollten verschiedene Schreibweisen bedacht und verwendet werden:  
„**tumour**“ OR „**tumor**“

Der boolesche Operator „OR“ sorgt, eingesetzt zwischen zwei Suchbegriffen, dafür, dass sowohl nach Suchbegriff 1 als auch nach Suchbegriff 2 gesucht wird, es muss aber zumindest einer dieser beiden Begriffe enthalten sein. Hingegen wird beim Operator „AND“ nur nach Artikeln gesucht, die sowohl Suchbegriff 1 als auch Suchbegriff 2 enthalten. Es werden im Suchergebnis also nur Artikel aufgeführt, die beide Begriffe enthalten. Beim booleschen Operator „NOT“ werden hingegen genau jene Artikel aus dem Suchergebnis ausgeschlossen, die den eingegebenen Begriff enthalten. Er sollte grundsätzlich vermieden werden, da er zum Ausschluss von potentiell geeigneten Studien führen kann: wird beispielsweise nach Studien gesucht, deren Population ausschließlich weiblich sein soll, und man verwendet den Operator „NOT“ zum Ausblenden aller Artikel die „male“ (Sucheingabe: NOT male) enthalten, so werden auch alle Artikel ausgeschlossen, die sowohl „male“ als auch womöglich „female“ enthalten. Solche Studien könnten aber Ergebnisse zu einer weiblichen und somit relevanten Subgruppe enthalten.

Um automatisch verschiedene Variationen eines Wortes in die Suche zu integrieren, können Trunkierungen („*truncations*“) und Platzhalter („*wildcards*“) verwendet werden:

- Trunkierung für unterschiedliche Wortendungen („\*“):  
random\* (schließt folgende Begriffe mit ein: random, randomised, randomized, randomly etc.)
- Platzhalter für unterschiedliche Buchstaben innerhalb des Wortes („?“):  
wom?n (schließt folgende Begriffe mit ein: woman, women)

Eine Möglichkeit, um mit der Verwendung von booleschen Operatoren zu einem möglichst sensitiven Suchergebnis zu kommen, wird im „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ wie folgt beschrieben [99] (siehe dazu auch *Abbildung 5*):

1. Zunächst sollte man sich im Klaren darüber sein, welche Eigenschaften ein Artikel bzw. eine Studie aufweisen muss, um für die eigene Recherche relevant zu sein. Generell sollten Suchergebnisse nach Eigenschaften aufgrund von 3 Kernkriterien gefiltert werden: Gesundheitszustand der Population („*healthcare condition*“), zu untersuchende Intervention („*intervention[s]*“), Design der Studie („*study design*“) (siehe auch Anfang des Kapitels 3.1.2.3.2.3.1 „*Recherche*“). Es soll in diesem Beispiel nach Studien gesucht werden, die die medikamentöse Gewichtsreduktion bei HypertonikerInnen in Form einer RCT untersucht haben (medikamentöse Gewichtsreduktion = „*intervention*“, HypertonikerIn = „*healthcare condition*“, RCT = „*study design*“).
2. Im nächsten Schritt sollen für die jeweiligen Eigenschaften der Kernkriterien Synonyme gefunden werden, um ein möglichst sensitives Suchergebnis zu erhalten. Im Falle der Population von HypertonikerInnen etwa: „*hypertension*“, „*essentiell hypertension*“, „*high blood pressure*“, „*hypertens\**“, „*antihypertens\**“ etc. Die einzelnen Synonyme eines Kriteriums werden anschließend mit dem Operator „OR“ verbunden.
3. Wenn zu allen Eigenschaften die entsprechenden Synonyme gefunden und mit „OR“ verknüpft worden sind, so sind die Begriffe der drei Kriterien anschließend mit dem Operator „AND“ zu verbinden, da ausschließlich Literatur angezeigt werden soll, die all diesen Kriterien entspricht.

Eine mögliche Suchanfrage zum genannten Thema könnte sich dann konkret wie folgt darstellen: „*(hypertension OR essentiell hypertension OR high blood pressure OR hypertens\* OR antihypertens\*) AND (weight reduction OR Orlistat OR Liraglutide) AND (RCT OR randomized controlled trial OR random\* OR controlled clinical trial)*“

Die Cochrane Collaboration stellt außerdem hochsensitive Suchstrategien (*Filter*) zur Identifizierung von RCTs (*Cochrane Highly Sensitive Search Strategies*) oder zu anderen Studientypen in MEDLINE zur Verfügung. Für spezifischere Angaben zu einer optimalen Suchstrategie ist an dieser Stelle weiterführend auf das entsprechende Kapitel des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ zu verweisen [99].

Ausschließlich englischsprachige Literatur zu verwenden mag unter dem Gesichtspunkt der Praktikabilität unter Umständen günstiger erscheinen, jedoch sollte man sich der Überlegung stellen, ob eine Exklusion von Literatur in nicht englischer Sprache nicht zu Verzerrungen führen kann. Die Cochrane Collaboration empfiehlt deshalb keine Sprachlimitierung in das Suchkonzept zu integrieren. Bei Cochrane Reviews selbst gibt es deswegen keine Beschränkungen hinsichtlich bestimmter Sprachen, in denen die zu inkludierenden Texte vorliegen müssen.

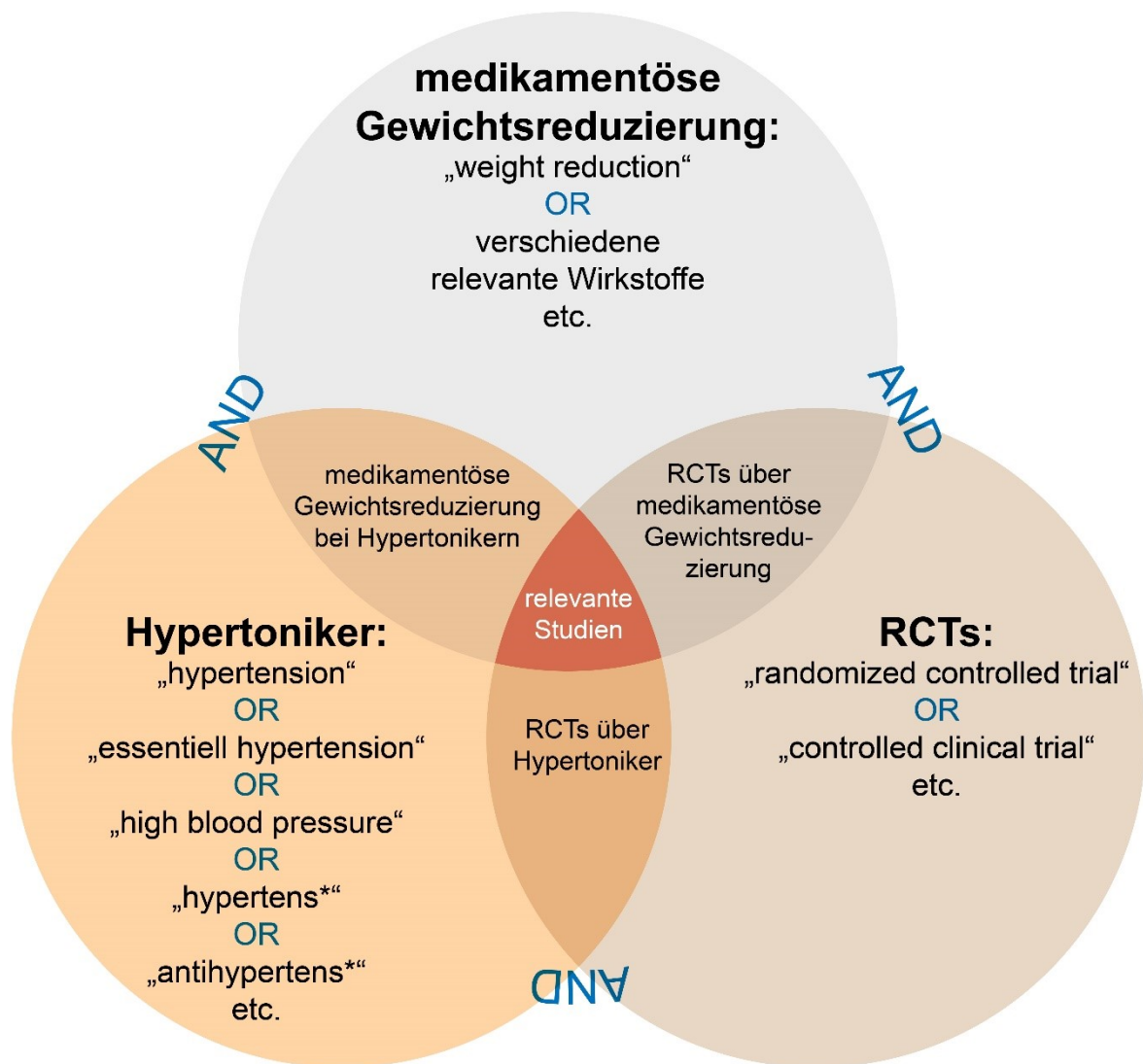


Abbildung 5: Mögliche Gestaltung einer Suchstrategie  
Grafik modifiziert nach „Figure 6.4.a: Combining concepts as search sets“ aus Kapitel 6 des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0“ [99]

### 3.1.2.3.2.3.2 Auswahl von geeigneten Studien

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 7 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [107])

Die Auswahl der geeigneten Studien für einen Review sollte stets von mindestens zwei Personen unabhängig voneinander getroffen werden.

Da Cochrane Reviews Studien und nicht Reports bzw. Berichte von Studien in Form von Artikeln subsumieren, ist es Aufgabe des Review-Teams, im Falle des Vorliegens mehrerer Reports zu einer Studie, diese als solche zu kennzeichnen, der ursprünglichen Studie zuzuordnen und zusammenzufassen (siehe auch Kapitel 3.1.2.3.2.3.3 „*AutorInnenanfragen*“).

Die relevanten Daten der Studien werden dabei in „*Datenerfassungsformularen*“ („*data collection forms*“) zusammengefasst. Diese Formulare werden speziell für die jeweilige Fragestellung des Reviews designt, und die Daten der ursprünglichen Studien in eine für Metanalysen geeignete Form konvertiert.

Der typische Prozess zur Auswahl geeigneter Studien würde bei einem Cochrane Review wie folgt aussehen:

1. Die Resultate der Recherche werden kombiniert und Duplikate entfernt.
2. Die Titel der inkludierten Studien werden kontrolliert und aufgrund ihres Titels als irrelevant befundene Studien (Studien, welche den Inklusionskriterien nicht entsprechen) werden aussortiert. In den meisten Fällen ist dies jedoch nicht anhand des Titels möglich, sondern erst beim Überprüfen des jeweiligen Abstracts.
3. Anschließend werden die Volltexte der noch verbleibenden relevanten Studien angefordert.
4. Wenn mehrere Reports derselben Studie inkludiert wurden, werden diese nun zusammengefasst.
5. Anschließend werden die Volltexte der Studien auf ihre Eignung für den Review überprüft. In manchen Fällen ist das Aussortieren erst auf Volltextebene möglich, da nicht alle Informationen zur Beurteilung der Studie im Hinblick auf einen Ein- oder Ausschluss im Abstract angeführt sind.
6. Gegebenenfalls muss mit dem Autor der originalen Studie Rücksprache gehalten werden bzw. falls es notwendig erscheint, zusätzliche Daten, welche nicht in der

originalen Studie publiziert worden sind, anzufordern, um die Eignung der Studie für den Review zu überprüfen (siehe auch Kapitel 3.1.2.3.2.3.3. „AutorInnenanfragen“)

7. Im letzten Schritt werden noch variierende Ergebnisse der Eignungsüberprüfung im Team diskutiert und anschließend endgültige Entscheidungen getroffen welche Studien schlussendlich inkludiert werden.

Studien, welche auf Volltextebene aus bestimmten Gründen exkludiert wurden, werden ebenfalls im Review unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes angeführt. Dies ist vor allem für Studien, die auf den ersten Blick den Eignungskriterien zu entsprechen scheinen, jedoch im Detail nicht für den Review geeignet sind, besonders wichtig.

### **3.1.2.3.2.3.3 AutorInnenanfragen**

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 7.4.2 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [107])

Der Großteil der Informationen in einem Cochrane Review stammt aus Studien-Reports. Damit sind Journal-Artikel, Bücher, Dissertationen, Conference Abstracts und Websites gemeint. Die notwendigen Daten für den Review müssen dann aus diesen Reports extrahiert werden. Es kann aber vorkommen, dass dieser Schritt von Review-AutorInnen nicht durchgeführt werden kann, wenn etwa der Detailgrad oder die berichteten Zahlen selbst in einem Report nicht ausreichend sind. Ein solcher Fall wäre zum Beispiel, wenn nicht oder nicht ausreichend von bestimmten Subgruppen (z.B. ausschließlich weibliche oder ausschließlich hypertensive Studienpopulation) berichtet wird. In solchen Fällen sind Cochranereview-AutorInnen angehalten, die Autoren der Originalstudien zu kontaktieren. Wenn eine Kontaktaufnahme nötig erscheint, kann sich die/der ReviewautorIn mit einer offenen Anfrage an die/den StudienautorIn wenden, oder aber bestimmte Informationen anfordern, beispielsweise mit einem Formular zur Datenerfassung, oder sogar Daten auf der Ebene von einzelnen StudienteilnehmerInnen anfordern.

### **3.1.2.3.2.3.4 Risk of Bias (RoB) Analyse**

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 8 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [82])

Es ist wichtig in einem systematischen Review das Biasrisiko aller inkludierten Studien zu analysieren, da davon auszugehen ist, dass es zu irgendeiner Form (relevant oder nicht

relevant) von Bias gekommen ist und dieser (im Fall von relevantem Bias) die Ergebnisse der Studie und somit auch das Fazit des Reviews maßgeblich beeinträchtigen kann. Bias kann nicht nur vorliegen, wenn die Ergebnisse einer Studie von vielen ähnlichen Studien abweichen, sondern auch wenn alle ähnlichen Studien gleiche Ergebnisse liefern denn bei allen Studien können (dieselben) systematischen Fehler aufgetreten sein. Sollte letzteres der Fall sein, muss dies natürlich im Fazit des Reviews beachtet und dieses entsprechend formuliert werden. Obwohl die Wichtigkeit dieser Beurteilung unbestritten ist, gibt die Cochrane Collaboration zu bedenken, dass das wahre Ausmaß von Bias bzw. Biasrisiko unmöglich ganz offen zu legen ist.

Bei einem Cochrane Review wird dieser Arbeitsschritt der Bewertung des Biasrisikos als „*assessment of risk of bias in included studies*“ bezeichnet. Bewertet werden hier die Qualität der inkludierten Studien in Hinblick auf die Vorkehrungen, die getroffen wurden, um Bias (siehe auch Kapitel 3.1.2.2 „*Verzerrungspotenzial (Bias)*“) zu vermeiden. Bei einem Cochrane Review werden die einzelnen Bias-Kategorien mit „*High Risk*“, „*Low Risk*“ oder „*Unclear Risk*“ beurteilt. Es ist dabei wichtig das RoB von der *Studienqualität* („*quality*“) zu unterscheiden, denn systematische Fehler können auch dann vorliegen, wenn die höchsten methodischen Standards eingehalten werden. So ist es in manchen Studien einfach schier unmöglich StudienteilnehmerInnen bzw. das Studienpersonal zu verblinden (Studie ob Sport stärker beim Abnehmen hilft, als kein Sport). Es wäre zwar unpassend, alle Studien dieser Art mit „*low*“ zu bewerten, jedoch ist nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse trotz der höchst möglichen methodischen Qualitätsstandards systematisch verzerrt sind. Deshalb wird im „*Summary of findings table*“ von „*quality of evidence*“ und nicht von „*quality*“ gesprochen, da beschrieben werden soll, wie nahe die Ergebnisse der Studie tatsächlich der Wahrheit entsprechen können und nicht mit welcher methodischen Qualität die Studie durchgeführt wurde [82].

Um das Biasrisiko zu beurteilen, können bestimmte Skalen („*scales*“) verwendet werden, etwa um bestimmte Qualitätsfaktoren zu bewerten und zu gewichten, anschließend zu kombinieren und einen zusammenfassenden Score zu erhalten oder Checklisten („*checklists*“) um bestimmte Fragestellungen zu beantworten [87]. Die Cochrane Collaboration empfiehlt jedoch zur Beurteilung weder eine Checkliste noch eine Skala, sondern eine „*domänenbasierte Evaluation*“ (verschiedene voneinander unabhängige Bewertungen werden hier für verschiedene Teilbereiche bzw. Domänen durchgeführt), da Skalen zwar einen simplen Zugang zu der Bewertung ermöglichen, es aber schwierig ist, Qualitätsfaktoren richtig zu gewichten und Skalen transparent und nachvollziehbar für den

Leser zu gestalten. Außerdem haben sich Skalen als unzuverlässig in der Bewertung der Validität einer Studie herausgestellt [82].

Bei einer RoB-Analyse werden folgende Kriterien analysiert und beurteilt (siehe auch Kapitel 3.1.2.2 „*Verzerrungspotenzial (Bias)*“) [82, 88<sup>23-29</sup>]:

**1. Generierung der Randomisierungssequenz und Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (*Selection Bias*)**

Der Selektionsbias wird durch unterschiedliche Eigenschaften der zu vergleichenden Studiengruppen (sog. „*baseline characteristics*“) verursacht (z.B., wenn der Altersdurchschnitt in der Placebogruppe höher ist als in der Interventionsgruppe). Er kann dadurch verhindert werden, dass die StudienteilnehmerInnen randomisiert den jeweiligen Studiengruppen zugeteilt werden und die TeilnehmerInnen der Gruppen somit durchschnittlich gleiche Eigenschaften aufweisen. Die Zuteilung der PatientInnen sollte durch eine vorher definierte Regelung (am besten durch Zufall) geschehen. Diese Regelung wird als „*sequence generation*“ bezeichnet. Ebenso darf diese Regelung nicht vorhersehbar sein („*allocation [sequence] concealment*“). Eine gute Möglichkeit der Zuteilung wäre also die Zuteilung per Zufallsgenerator. Die nachfolgenden Zuteilungen laut der Zuteilungsregelung, sollten vom Studienpersonal nicht einsehbar sein. (Die zu beurteilenden Kriterien bezüglich „*Selection Bias*“ sind also die „*random sequence generation*“ und das „*allocation concealment*“.)

**2. Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmerInnen während der Behandlung (*Performance Bias*)**

Hier wird bewertet ob sich die erfahrene Zuwendung der StudienteilnehmerInnen abhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit unterscheidet, bzw. unterscheiden kann. Dieser Unterschied bei der Zuwendung kann sich aus dem Wissen des Studienpersonals über die Zugehörigkeit der/des jeweiligen StudienteilnehmerInnen ergeben, wenn etwa PatientInnen der Interventionsgruppe mehr Aufmerksamkeit bekommen. Es kann aber etwa auch ein Placeboeffekt unter Umständen nur dann auftreten, wenn der/die PatientIn nicht weiß, dass er/sie ein Placebo bekommt. Diese Verzerrung kann durch Verblindung, sowohl vom Studienpersonal als auch von StudienteilnehmerInnen, verhindert werden. Nicht immer ist eine Verblindung möglich, wenn es beispielsweise darum geht die Langzeiteffekte einer stattgefundenen Operation zu überprüfen. (Die zu beurteilenden Kriterien bezüglich

„Performance Bias“ sind also die *Verblindung* von StudienteilnehmerInnen und betreuendem Studienpersonal.)

### **3. Verblindung bei der Endpunkterhebung/-bewertung (*Detection Bias*)**

Bei diesem Kriterium wird überprüft, ob abhängig von der Gruppenzugehörigkeit Endpunkte von PatientInnen unterschiedlich beurteilt worden sind. Diese Art von Bias kann durch die Verblindung des bewertenden Studienpersonals verhindert werden und ist besonders wichtig bei subjektiven Endpunkten wie Ausmaß von postoperativem Schmerz. (Das zu beurteilende Kriterium bezüglich „Detection Bias“ ist also die *Verblindung* des bewertenden Studienpersonals.)

### **4. Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (*Attrition Bias*)**

In dieser Kategorie liegt das Augenmerk auf Unterschieden bei der Anzahl der vorzeitigen Studienabbrüche in Placebo- bzw. Interventionsgruppen. Vorzeitige Studienabbrüche führen zu unvollständigen Daten am Ende der Studie und somit zu einer Verzerrung des Ergebnisses. Dabei sind bei der Bewertung folgende Möglichkeiten zu beachten: PatientInnen scheiden vorzeitig aus der Studie aus und es liegt somit kein vollständiges Datenmaterial vor („*attrition*“) oder PatientInnen beenden zwar die Studie, ihre Daten werden aber bei der endgültigen Analyse aus bestimmten Gründen nicht herangezogen („*exclusion*“). (Das zu beurteilende Kriterium bezüglich „Attrition Bias“ ist also die *Vollständigkeit* der Daten zur Endpunkterhebung bzw. Auswertung.)

### **5. Selektives Berichten von Endpunkten (*Reporting Bias*)**

Im Hinblick auf diese Bias-Art wird überprüft, ob es Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich berichteten oder nicht berichteten Ergebnissen gibt. Es sollte bedacht werden, dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen eher berichtet werden als nicht signifikante („*selective reporting bias*“). (Das zu beurteilende Kriterium bezüglich „Reporting Bias“ ist also die *Vollständigkeit* des Berichts über Endpunkte.)

### **6. Andere Ursachen für Bias (*andere Arten von Bias*)**

Andere Arten von Bias werden vor allem abhängig vom jeweiligen Studiendesign untersucht („*Carry-over*“ bei „Cross-over“-Studien etc.).

Bei allen Arten von Bias ist es wichtig das wahrscheinliche Ausmaß und die wahrscheinliche „Richtung“ des Bias zu berücksichtigen. Wenn zum Beispiel Bias vermutet wird, der eher zu einer Unterschätzung des Effekts führen würde, die untersuchte Intervention sich aber als

wirksam herausstellt, ist anzumerken, dass die Intervention trotz der möglichen Verzerrung wirksam zu sein scheint [82].

### 3.1.2.3.2.3.5 Zusammenfassung der Evidenz (GRADE)

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 11 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [108])

Die Zusammenfassung der Ergebnisse findet im Ergebnisteil des Reviews statt. Hier werden auch die Ziele (bzw. die Forschungsfrage) des Reviews explizit angeführt. Der Ergebnisteil sollte sich dabei wie folgt gliedern:

- Charakteristika der inkludierten Studien (in Tabellenform, mit der Bias Risiko Einschätzung): Hier werden Informationen zu den einzelnen inkludierten Studien dargestellt.
- Die Ergebnisse der Einzelstudien mit einem Forest Plot als Teil der Meta-Analyse, so diese im Review enthalten ist.
- Abbildungen und Grafiken wie „*Flow*“-Diagramme, „*Forest-Plots*“, „*Funnel-Plots*“ etc.
- Der „*Summary of findings*“-Tabelle: In ihr werden eine Zusammenfassung der wichtigsten Informationen und Daten und die Qualität der Evidenz („*GRADE*“ *s.u.*) für die wichtigsten Endpunkte (Mortalität, Morbiditäten, häufige geringe und seltene schwere Nebenwirkungen, Lebensqualität, mit der Behandlung verbundene Belastungen für die PatientInnen, Kosten der Therapie etc.) der Studien angeführt. Die Tabelle ist das Kern-Element des Ergebnisteils des Reviews.
- Wenn notwendig noch zusätzliche, andere Tabellen;

Es wird versucht die oft komplexen Zusammenhänge möglichst übersichtlich mittels Tabellen und Abbildungen bzw. Grafiken darzustellen:

- **Flow Diagramm:** in ihm werden die Resultate der Studiensuche, des Screenings und der schlussendlichen Selektion der inkludierten Studien dargestellt. Ein Flow-Diagramm in einem Cochrane Review orientiert sich standardmäßig an der *PRISMA-Vorlage* [109] und sollte folgendes enthalten: Anzahl der Studien, welche von den Suchenden gefunden wurden, Anzahl der nach dem Screening Prozess exkludierten Studien, Anzahl der Studien welche im Volltext verfügbar waren, Anzahl der Studien welche aufgrund ihres Volltextes exkludiert wurden, Anzahl der Studien welche laut den Kriterien des Reviews für dieses geeignet sind und Anzahl der Studien welche

für das Ergebnis des Reviews ausschlaggebend waren. (Für ein Beispiel siehe Kapitel 3 „Suchergebnisse“.)

- **„Characteristics of included studies“-Tabelle:** hier werden die von der Review-Autorin bzw. vom Review-Autor als relevant angesehenen Charakteristika der Studien angeführt. Höchst wahrscheinlich sind die meisten dieser Charakteristika schon im Protokoll des Reviews aufgelistet. Auf alle Fälle sollten dabei enthalten sein: die Methodik der Studien, Informationen zu den StudienteilnehmerInnen (Alter, Geschlecht, Nationalität etc.), Informationen zur untersuchten Intervention (Vergleichsgruppen, Details zu den einzelnen Therapien (z.B. Dosierung und Behandlungsschema für Studienmedikation) etc.), eine Auflistung der untersuchten Endpunkte der Studien (nicht die Ergebnisse der Studien selbst) und eventuell zusätzliche Anmerkungen, wenn etwa wichtige Informationen mit den vorhin genannten Kategorien nicht abgedeckt werden.
- **Forest Plot:** Die standardmäßige Darstellung der gezeigten Effekte von einzelnen Studien und den subsummierenden Metaanalysen erfolgt mittels „*Forest Plots*“ welche bei Cochrane Reviews mit der „*Review Manager*“-Software generiert werden, denn durch einen Forest Plot ist es möglich, sowohl für Einzelstudien als auch für Metaanalysen Effektschätzungen und Konfidenzintervalle darzustellen [110]. Das Ergebnis der Einzelstudie wird dabei als Block dargestellt, dessen Mittelpunkt das Ergebnis darstellt. Die horizontale Linie, die durch den Block verläuft, stellt das Konfidenzintervall des Ergebnisses dar, d.h. in den allermeisten Fällen liegen 95 % der Werte in diesem Bereich. Der generelle Effektschätzer der Metaanalyse und sein Konfidenzintervall werden meist darunter in Form einer Raute beschrieben. Das Ergebnis der inkludierten Studien, sowie das der Metanalyse, zeigt einen signifikanten Effekt, wenn der jeweilige Block bzw. die Raute die Null-Effekt Linie nicht berührt. (Für ein Beispiel siehe Kapitel 3.3.2.3 bzw. 0 „*Effekt der untersuchten Intervention*“.)
- **Funnel Plot [111]:** Der „*Funnel Plot*“ (wörtlich „Trichterdiagramm“) ist eine Form des Streudiagramms und eine gängige Möglichkeit den Effektschätzer von Einzelstudien in Kombination mit der Präzision bzw. Studiengröße darzustellen und kann dazu genutzt werden um „Reporting Bias“ (siehe Kapitel 3.1.2.2

„Verzerrungspotenzial (Bias)“ festzustellen. Die Effektgröße wird dabei auf der horizontalen Achse dargestellt (im Beispiel in Form der „Odds Ratio“), die Studiengröße bzw. Präzision auf der vertikalen Achse. Oft wird empfohlen, den Standardfehler, anstatt der absoluten TeilnehmerInnenzahl auf der vertikalen Achse darzustellen, da dieser mehrere Faktoren

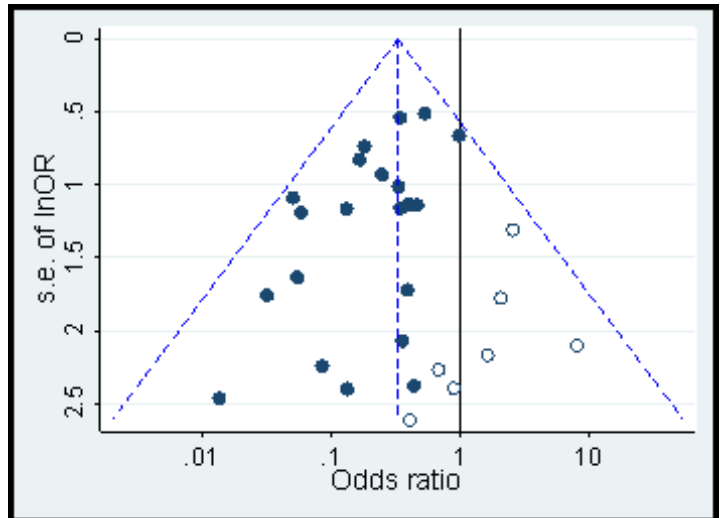


Abbildung 6: Funnel Plot

[112] abrufbar unter:

[https://handbook-5-](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_10/figure_10_4_a_hypothetical_funnel_plots.htm)

[1.cochrane.org/chapter\\_10/figure\\_10\\_4\\_a\\_hypothetical\\_funnel\\_plots.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_10/figure_10_4_a_hypothetical_funnel_plots.htm)

subsummiert, welche zur statistischen Power einer Studie beitragen.

Die typische Trichterform entsteht dadurch, dass größere Studien, bzw. Studien mit einer höheren TeilnehmerInnenzahl (Punkt hat einen positiveren Wert auf der vertikalen Achse), eine höhere Präzision aufweisen. Das bedeutet der Punkt liegt im Diagramm „mittiger“ im Trichter, das Ergebnis somit näher am Mittelwert der Ergebnisse aller Studien. Ohne den „Reporting Bias“ sollte sich eine symmetrische (invertierte) Trichterform (bzw. Pyramidenform) ergeben. Wenn Studien nicht eingeschlossen werden – d.h. „Reporting Bias“ vorliegt – z.B. aufgrund der fehlenden Signifikanz ihres gezeigten Ergebnisses, führt dies zu einer asymmetrischen Form. In diesem Fall würde die Metaanalyse den untersuchten Effekt über- oder unterschätzen [113, 114]. Es gilt: je größer die Asymmetrie desto größer die Verschätzung der Metaanalyse.

In *Abbildung 6* sieht man einen Funnel Plot in Form eines asymmetrischen Trichters, da kleinere Studien (weiße Punkte) nicht einbezogen wurden, weil sie unter Umständen nicht veröffentlicht wurden. Die Effektschätzer (schwarze Punkte) der größeren bzw. präziseren Studien bzw. im Fall des Beispiels Studien mit einem kleineren Standardfehler (weiter oben auf der vertikalen Achse) liegen näher an der tatsächlichen Wirkung des Effekts (Odds Ratio 0.4) als jene der kleineren Studien (weiter unten auf der vertikalen Achse). Die strichlierten blauen Linien zeigen das Konfidenzintervall von 95 % an. Da in der üblichen Darstellung der Vierfeldertafel die Odds-Ratio bei Interventionen für Therapieversagen berechnet wird durch [115]: 
$$\frac{\text{Erfolg der Intervention} \div \text{Versagen der Intervention}}{\text{Erfolg des Placebos} \div \text{Versagen des Placebos}}$$
 und somit kleinere Werte für einen besseren Therapieerfolg der Intervention sprechen, würde das dargestellte Vorliegen von Reporting Bias (fehlende Punkte in der rechten unteren Ecke, welche Studien darstellen würden, die unpräzise Ergebnisse hinsichtlich einer Überlegenheit des Placebos in Vergleich liefern würden) zur Überschätzung der Wirkung der Intervention führen.

- In der „**Summary of findings**“-Tabelle werden unter anderem die wichtigsten Informationen zur Qualitätsbeurteilung der Evidenz dargestellt, ebenso wie der untersuchte Effekt der Intervention und eine Conclusio aller wichtigen Ergebnisse für einen bestimmten Vergleich (z.B. Intervention gegen Placebo).

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz der vorliegenden Studien, also das Ausmaß, wie nahe ihre Schätzungen eines Effektes oder einer Assoziation der Wirklichkeit nahe kommen bzw. entsprechen können, wird durch den „*GRADE*“-Prozess (**G**radings of **R**ecommendations **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation) [116–118] bewerkstelligt. Über 20 Organisationen (darunter die *WHO*, *BMJ Clinical Evidence*, *NICE*, *UpToDate* etc.) wenden diesen Prozess an. Dem Evidenzgrad wird beim GRADE-Prozess vom Autor eine von 4 möglichen Beurteilungen zugeteilt („*High*“, „*Moderate*“, „*Low*“ oder „*Very Low*“). Die Beurteilung selbst obliegt dabei der Expertenmeinung des Autors, jedoch findet der Beurteilungsprozess nach einem transparenten Schema statt. Die Bewertung „*High*“ entspricht dabei dem Evidenzgrad der Ergebnisse von randomisierten Studien. Der Autor kann den Evidenzgrad herabstufen (üblicherweise 1 Grad pro Kritikpunkt, maximal 3 Grade wenn alle 5 möglichen Kritikpunkte vorliegen, bei absolut schwerwiegenden Mängeln auch 2 Grade pro Kritikpunkt), wenn folgende Punkte vorliegen [118]:

1. **Limitierungen im Studiendesign oder der Durchführung** (siehe auch Kapitel 3.1.2.2 „*Verzerrungspotenzial (Bias)*“ und 3.1.2.3.2.3.4 „*Risk of Bias (RoB) Analyse*“) mit dem Resultat eines hohen Biasrisikos: mangelnde Verblindung (Performance Bias, Detection Bias), Allokationssequenz wird nicht bis zur Zuteilung der TeilnehmerInnen zu Interventions- oder Kontrollgruppe geheim gehalten (Selection Bias), hohe „*Lost to follow-up*“-Rate (Attrition Bias), vorzeitiger Abbruch der Studie zur positiven Beeinflussung der Endpunkte (Reporting Bias, Attrition Bias);
2. **Indirekte Evidenz** (indirekte Population, Intervention, Kontrolle, Endpunkte): Hier sind zwei Arten von sog. indirekter Evidenz relevant: Entweder es sind RCTs vorhanden, in der Substanz A mit Placebo verglichen wird und getrennt davon separate Studien in denen Substanz B mit Placebo verglichen wird. Wird nun A gegen B abgewogen, geschieht dies nur aufgrund eines indirekten Vergleiches, da keine Studien vorliegen, die A und B direkt miteinander vergleichen. Oder aber es

liegen Studien vor, die zwar den Eignungskriterien des Reviews in Hinblick auf Population, Intervention, Vergleich, Outcome etc. (siehe auch „*PICO-Schema*“ bzw. Kapitel 3.1.2.3.2.3.1 „*Recherche*“) entsprechen, deren Parameter aber nicht, oder nur eingeschränkt mit der Haupt- bzw. Forschungsfrage des Reviews vereinbar sind. Zum Beispiel im vorliegenden Fall, dass die sekundäre Herzinfarktprävention bei nicht-Diabetikern untersucht wird, es aber hauptsächlich Studien dazu mit Diabetikern gibt. Im Interesse der Klärung der Haupt- bzw. Forschungsfrage des Reviews (sekundäre Herzinfarkt Prävention) könnte man die Ergebnisse solcher Studien dann als indirekte Evidenz werten und verwenden.

3. **Nicht erklärte Heterogenität** oder nicht konsistente Ergebnisse (inklusive Probleme bei Subgruppen-Analysen);
4. **Geringe Präzision** der Ergebnisse (breite Konfidenzintervalle): geringe Anzahl an StudienteilnehmerInnen und/oder geringes Auftreten von relevanten Ereignissen;
5. **Hohes Risiko für „Publication Bias“** (siehe Kapitel 3.1.2.2 „*Verzerrungspotenzial (Bias)*“);

#### **3.1.2.3.2.3.6 Abstract**

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 11.8 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [108][108])

Der Abstract eines Cochrane Reviews sollte sich primär an Entscheidungsträger im Gesundheitswesen richten (ÄrztInnen, PolitikerInnen und informierte AnwenderInnen). Für die/den EndverbraucherIn im Gesundheitssektor wird gesondert davon die „*Plain language summary*“ (siehe Kapitel 3.1.2.3.2.3.8 „*Plain Language Summary*“) verfasst, welche die Ergebnisse des Reviews in einem vereinfachten, leicht verständlichen Fließtext beinhaltet [108].

Der Abstract selbst umfasst dabei 400 Worte oder weniger, sollte dabei aber die wichtigsten Informationen enthalten und als alleinstehendes Dokument verständlich sein. Er sollte den Kern der Methodik, der Resultate und der Schlussfolgerung zusammenfassen, keine Informationen enthalten, die nicht im Review selbst enthalten sind und sich wie folgt gliedern [108]:

- **Hintergrund** („*Background*“): ein bis zwei Sätze, um Kontext und Wichtigkeit der Arbeit zu erläutern;

- **Fragestellung** („*Objective*“): optimalerweise eine präzise Stellungnahme in Form eines Satzes zur primären Forschungsfrage der Arbeit, wenn möglich nach dem *PICO-Schema* oder ähnlichen Schemata (Intervention/Krankheit/Population);
- **Suchmethoden** („*Search Methods*“): Hier sollte angeführt werden wer (Autor), wann (Zeitraum), wo (welche Datenbanken etc.) gesucht hat.
- **Selektionskriterien** („*Selection Criteria*“): Angeführt sollte werden, welche Studientypen (z.B. RCT) für welche Intervention bei welcher Population (vorliegenden Krankheit) inkludiert wurden.
- **Datensammlung** und Analyse („*Data Collection and Analysis*“): wie Daten extrahiert und ausgewertet wurden (erhöhtes „Risk of Bias“ wenn nur eine Person für beide Schritte zuständig ist);
- **Ergebnis** („*Main Results*“): insgesamt Anzahl an Studien und TeilnehmerInnen im Review mit kurzer Auflistung der Ergebnisse und einer Interpretation derselben;
- **Schlussfolgerung** („*Authors' Conclusion*“): siehe Kapitel 3.1.2.3.2.3.7 „*Schlussfolgerung*“;

#### 3.1.2.3.2.3.7 Schlussfolgerung

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 12 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [118])

Die Schlussfolgerung durch den Autor („*Authors' Conclusion*“) teilt sich in zwei Bereiche auf: die Schlussfolgerungen für die Praxis („*Implications for practice*“) und die Schlussfolgerungen für die Forschung („*Implications for Research*“).

- **Schlussfolgerungen für die Praxis:** Da die Beurteilung des praktischen Nutzens einer Therapie meist nur durch einen Kompromiss zwischen Vor- und Nachteilen für die PatientInnen, und Vor- und Nachteilen für das Gesundheitssystem (Kosten) möglich ist, und solche Kompromisse über die Aufgabenstellung eines Cochrane Reviews hinausgehen, wird der Autor eines solchen Reviews keine konkrete Empfehlung diesbezüglich aussprechen. Dies geschieht dann durch den Autor einer klinischen Leitlinie. Die/der AutorIn des Cochrane Reviews führt lediglich Punkte an bzw. hebt besonders wichtige Punkte hervor, die seines Erachtens eventuell für die Schließung eines solchen Kompromisses wissenswert sind.
- **Schlussfolgerungen für die Forschung:** Ebenso soll ein Cochrane Review eine Entscheidungshilfe für zukünftige Forschung im Gesundheitsbereich darstellen. So

sollte in diesem Kapitel des Reviews angeführt werden, in welchem Bereich welche Art von Forschung notwendig ist, um wichtige Fragen klären zu können. Eine Empfehlung für zukünftige Forschung könnte nach dem „EPICOT“-Schema [119] formuliert werden:

- **Evidence:** Was ist die zurzeit verfügbare Evidenz?
- **Population:** für welche Population geforscht werden soll (Diagnose, Krankheit, Komorbiditäten, Alter, Risikofaktoren, Geschlecht, Ethnie, klinisches Setting, spezifische Ein- und Ausschlusskriterien...);
- **Intervention:** für welche Intervention geforscht werden soll (Art der Intervention, Dauer, Häufigkeit, prognostische relevante Faktoren, Dosierung...);
- **Comparison:** Womit soll die zu untersuchende Intervention verglichen werden (Goldstandard, Placebo...)?
- **Outcome:** Welche Endpunkte sind relevant und sollen erhoben werden?
- **Time stamp:** Wie alt soll/darf die zu verwendende Literatur sinnvollerweise sein?

#### **3.1.2.3.2.3.8 „Plain Language Summary“**

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 11.9 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [108])

Neben Personen, die professionell im Gesundheitsbereich tätig sind, soll ein Cochrane Review aber auch dem privaten Endverbraucher als Entscheidungshilfe dienen können. Darum beinhaltet ein Cochrane Review unter dem Titel „*Plain Language Summary*“ auch ein dem Laien verständliches Resümee in Fließtextform. Diese Resümees sind alleinstehend frei zugänglich, und als eigenständige Dokumente verständlich.

Der Titel der „*Plain Language Summary*“ ist meist nicht mit dem des entsprechenden Reviews ident, da Fachbegriffe durch leichter verständliche Begriffe ersetzt werden, und der Titel so häufig (aber sinngemäß) umformuliert werden muss.

Der Fließtext sollte sich dabei auf maximal 400 Wörter begrenzen. Inhaltlich sollte eine Stellungnahme über die Relevanz des Reviews ebenso abgedeckt sein, wie die wichtigsten Resultate des Reviews, Erläuterungen zu etwaigen Nebenwirkungen und eine kurze Zusammenfassung der möglicherweise begrenzten Aussagekraft des Reviews.

### **3.1.2.3.2.3.9 Regelmäßige Updates**

(gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration, lt. Kapitel 3.1.2 des „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“ (v.5.1.0) [120])

Obwohl die zurzeit verfügbare Evidenz zur optimale Frequenz einer Überarbeitung eher gering ist, hat die Cochrane Collaboration entschieden, dass Reviews zumindest alle zwei Jahre ein Update erhalten sollen, ab dem Zeitpunkt, ab dem ein Review als „Up-to-date“ gilt. Sollte kein Update in diesem Zeitraum als notwendig erscheinen, so ist zumindest eine Stellungnahme anzufügen, in welcher dieser Umstand erläutert wird.

Ein Review sollte auf alle Fälle geupdated werden, wenn sich in der Zwischenzeit neue Evidenz ergeben hat, bessere Möglichkeiten für eine differenziertere Bewertung (Subgruppenanalyse) entwickelt wurden, sich neue Behandlungsschemata etabliert haben oder neue Zielwerte oder Bewertungsmethoden für bestehende Endpunkte festgelegt wurden.

Ein Update muss laut der Cochrane Collaboration per Definition immer eine neue Literaturrecherche beinhalten. Sollten neue relevante Studien zur Verfügung stehen, müssen diese zur Liste der inkludierten bzw. exkludierten, oder zu den noch nicht abgeschlossenen Studien („*ongoing Studies*“) hinzugefügt werden. Sollte eine andere Art von Änderung am Review oder Protokoll durchgeführt werden, wird dies als „*Amendment*“ bezeichnet.

## 3.2 Adipositas und Hypertonie

### 3.2.1 Hypertonie

#### 3.2.1.1 Epidemiologie

Die europäische Prävalenz liegt bei ca. 50 %, wobei die Prävalenz mit dem Lebensalter steigt [121<sup>299</sup>]. In Deutschland waren im Jahr 2015 3 von 4 Menschen im Alter von 70 – 79 hyperten. Dabei wussten zumindest über 80 % der HypertonikerInnen von ihrer Erkrankung. Über 80 % der Wissenden ließen sich behandeln wobei  $\frac{3}{4}$  von ihnen nach damaligem Stand (RR Syst. < 140/90) gut eingestellt werden konnten. Ein genderspezifischer Unterschied zeigt sich nicht nur in der Prävalenz. So leiden einerseits mehr Männer an Hypertonie als Frauen, wobei die Anzahl der betroffenen Frauen nach der Menopause zunimmt, andererseits zeigt sich auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied im Umgang mit der Krankheit: Männer sind häufiger im Unwissen über ihre Krankheit als Frauen (m: 22 %, f: 13 %) und lassen sich auch im Falle einer Diagnose seltener behandeln (m: 65 %, f: 79 %) [4]. Neben dem männlichen Geschlecht gelten auch das Körpergewicht und der sozioökonomische Status der PatientInnen als Risikofaktoren für Bluthochdruck [122<sup>172</sup>]. Ebenso wird eine Korrelation zwischen einem Vitamin D-Mangel und einer Häufung von Hypertonie vermutet [123, 124].

#### 3.2.1.2 Ätiologie

Die Einteilung der Schweregrade des Bluthochdrucks gliedert sich gemäß den aktuellen Hypertonie-Leitlinien der ESC wie folgt [2<sup>1960</sup>]:

Kategorie	RR - Systolisch (mmHg)		RR - Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120 - 129	und/oder	80 - 84
Hoch-normal	130 - 139	und/oder	85 - 89
Hypertonie Grad 1	140 - 159	und/oder	90 - 99
Hypertonie Grad 2	160 - 179	und/oder	100 - 109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Die vorhin angeführte Definition, laut der ein systolischer Blutdruck von  $\geq 140$  mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck von  $\geq 90$  mmHg als Hypertonie angesehen wird gilt ab 2018 nur mehr für den europäischen Raum. Die US-amerikanische Leitlinie definieren einen krankhaft erhöhten Blutdruck bereits ab einem systolischen Blutdruck von  $\geq 130$  mmHg und/oder einem diastolischen Blutdruck von  $\geq 80$  mmHg („*Hypertension Stage I*“) [125]. Die Senkung des Grenzwertes wurde deshalb durchgeführt, da „*eine steigende Anzahl von Einzelstudien und Metaanalysen von Beobachtungsstudien einen graduellen Anstieg des kardiovaskulären Risikos von normalem Blutdruck hin zu einem erhöhten Blutdruck der Stufe 1 zu zeigen scheinen.*“ [125<sup>e138</sup>] In dieser Arbeit werden fortlaufend die Grenzwerte der europäischen Leitlinien verwendet.

Generell unterscheidet man zwei Formen von Hypertonie: *primäre Hypertonie* und Formen der *sekundären Hypertonie* [121<sup>299-313</sup>, 126<sup>1000-1023</sup>].

- **Primäre (auch: essentielle bzw. idiopathische) Hypertonie**

Diese Form trifft auf ca. 90 % aller HypertonikerInnen zu, und wird definiert als Bluthochdruck ohne spezifische Ursache. Sie tritt in der Regel erst ab dem 30. Lebensjahr auf. Eine polygene Vererbung und ein multifaktorielles Entstehen der Erkrankung werden vermutet. Die Rolle der einzelnen Manifestationsfaktoren ist jedoch weitgehend unverstanden und um die Diagnose stellen zu können, müssen erst andere Krankheitsbilder (*metabolisches Syndrom* etc.) ausgeschlossen werden. Als begünstigende Faktoren für das Auftreten der Krankheit gelten Übergewicht, eine Insulinresistenz, ein erhöhter Alkoholkonsum, eine übermäßige Kochsalzaufnahme, Stressfaktoren, Rauchen, zunehmendes Alter, Immobilität, ein niedriger sozioökonomischer Status, sowie eine erniedrigte Kalium- und Kalziumaufnahme.

- **Sekundäre Hypertonie**

Sie betrifft ca. 10 % der HypertonikerInnen und lässt sich auf eine *sekundäre organische Ursache* (vor allem entzündliche Nierenerkrankungen wie die *Glomerulonephritis* und endokrine Erkrankungen wie den *Hyperaldosteronismus*) zurückführen. Auch der Bluthochdruck in der Schwangerschaft wird zu dieser Form gezählt.

Wenn nicht explizit eine andere Form der Hypertonie erwähnt wird, dann ist in dieser Arbeit ausschließlich die *primäre Form der arteriellen Hypertonie* gemeint, da bei der sekundären Hypertonie vorwiegend die kausale Ursache (die organische Veränderung welche die Krankheit bedingt) im Fokus der Therapie steht. Im, dieser Arbeit zugrunde liegenden, Cochrane-Review-Update sind Personen mit sekundären Formen der Hypertonie per Definition ausgeschlossen.

### **3.2.1.2.1 Physiologie und Pathophysiologie**

Grundsätzlich entsteht der Blutdruck über das Produkt von *Herzzeitvolumen* ( $HZV = \text{Schlagvolumen} \times \text{Herzfrequenz}$ ) und dem *totalen peripheren Gefäßwiderstand* ( $TPR$ ). Ist die Blutdruckerhöhung auf ein erhöhtes  $HZV$  zurückzuführen, spricht man vom „*hyperdynamischen Hochdruck*“. Der systolische Blutdruck ( $P_{\text{syst.}}$ ) ist hier stärker erhöht als der diastolische Blutdruck ( $P_{\text{diast.}}$ ). Ist die Erhöhung hingegen auf einen erhöhten  $TPR$  zurückzuführen, spricht man vom „*Widerstandshochdruck*“.  $P_{\text{diast.}}$  ist gleich stark erhöht wie  $P_{\text{syst.}}$ , oder falls der erhöhte  $TPR$  den Auswurf des Schlagvolumens verzögert, ist  $P_{\text{diast.}}$  stärker erhöht als  $P_{\text{syst.}}$  [1<sup>222</sup>].

Der *hyperdynamische Hochdruck* fußt auf einer gesteigerten Herzfrequenz oder auf einem erhöhten Schlagvolumen. Die erhöhte Herzfrequenz kann dabei aus einer *erhöhten Sympathikusaktivität* und/oder einer *erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Katecholaminen* resultieren. Letzteres kann etwa durch Cortisol oder freigesetzte Schilddrüsenhormone hervorgerufen werden. Das erhöhte Schlagvolumen ist das Ergebnis eines erhöhten venösen Rückstroms zum Herzen, welcher über den *Frank-Starling Mechanismus* zu einem erhöhten Schlagvolumen führt [1<sup>222</sup>].

Der *Widerstandshochdruck* kann neben einer *erhöhten Viskosität* des Blutes (erhöhter Hämatokrit etc.) eine *erhöhte periphere Vasokonstriktion* als Ursache haben. Die kann die Folge einer *erhöhten Sympathikusaktivität* aber auch einer *erhöhten Empfindlichkeit auf Katecholamine* oder durch eine *erhöhte Ausschüttung von Angiotensin-II* sein.

Die beiden Formen der Hypertonie (hyperdynamischer Hochdruck und Widerstandshochdruck) dürfen aber nicht nur getrennt voneinander betrachtet werden. Denn durch autoregulatorische Maßnahmen (Organe wie Magen-Darm-Trakt oder Niere „schützen“ sich durch Vasokonstriktion vor einem zu hohen und damit schädlichen Blutdruck) und durch hyperten-bedingte Gefäßschäden führt der *hyperdynamische Hochdruck* zu einer Hypertrophie der Gefäßmuskulatur und infolge auch zu einem fixierten *Widerstandshochdruck*.

### 3.2.1.2.2 *Übergewicht und Bluthochdruck*

Übermäßige Gewichtszunahme steht ebenso im Zusammenhang mit Bluthochdruck wie die Gewichtskontrolle hin zum Bereich des Normalgewichts mit der Senkung des Blutdrucks [127]. Der Zusammenhang lässt sich bereits ab einem Alter von 8 - 11 Jahren feststellen [128], und betrifft somit nicht nur die ältere Bevölkerung. Übergewichtige Jungen und Mädchen in diesem Alter haben etwa ein 3-fach erhöhtes Risiko über den altersüblichen Blutdruck-Grenzwerten zu liegen [128]. Außerdem scheint ein bereits erhöhter BMI oder Blutdruck im Kindesalter weitreichende Konsequenzen für die Prognose im Erwachsenenalter zu haben [129]. So zeigte etwa eine große Kohortenstudie (1,5 Millionen männliche Teilnehmer), dass ein hoher BMI und eine niedrige körperliche Betätigung in der späten Adoleszenz mit einem höheren Hypertonierisiko im Erwachsenenalter assoziiert ist [130].

Im Altersbereich 20-39 scheint die Häufigkeit von Bluthochdruck bei Übergewichtigen doppelt so hoch zu sein wie bei gleichaltrigen Normalgewichtigen [131].

Eine Hypertonie zu entwickeln ist, unabhängig vom Alter, mit Übergewicht ca. 1,5-fach wahrscheinlicher [132]. Generell haben übergewichtige im Vergleich mit normalgewichtigen adulten PatientInnen ein ca. 3,5-fach erhöhtes Risiko eine Hypertonie zu entwickeln und ca. 60 % der übergewichtigen PatientInnen haben zusätzlich eine Hypertonie [133].

*Übergewicht* ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) und *Fettleibigkeit/Adipositas* ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) scheinen beide auch beim Erwachsenen in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Todesursachen und einer generell erhöhten Mortalität zu stehen. Fettleibige Menschen sind dabei noch gefährdeter für eine Hypertonie als Übergewichtige [134].

Zur generellen Empfehlung der Gewichtskontrolle kommt die Empfehlung für übergewichtige und adipöse hypertensive PatientInnen metabolische Risikofaktoren regelmäßig zu kontrollieren. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da die klinische Evidenz darzulegen scheint, dass eine Kontrolle von Risikofaktoren wichtiger für das Outcome der PatientInnen ist, als die Gewichtsabnahme per se [129]. Auch die aktuellen Leitlinien [2] gehen davon aus, dass es sinnvoll ist, nicht nur die negativen Auswirkungen des erhöhten Gewichts auf den Blutdruck, sondern auch die direkte Beeinflussung des kardiovaskulären und metabolischen Risikos durch den erhöhten Blutdruck in den Blick zu nehmen und sich bei der Therapie der Hypertonie am kardiovaskulären Risiko zu orientieren.

Jedoch wird dort auch betont, dass die komplexe Interaktion zwischen Bluthochdruck und Übergewicht als Faktoren für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko noch nicht vollständig geklärt ist. Gleiches gilt für die Bedeutung dieser Interaktion für die praktische klinische Erhebung des kardiovaskulären Risikos [13<sup>1048</sup>].

Die Empfehlungen hinsichtlich der Gewichtsnormalisierung der Leitlinien sprechen sich für einen Ziel BMI von 20 - 25 kg/m<sup>2</sup> für PatientInnen unter 60 Jahren (darüber auch höher), und einen Hüftumfang von < 94 cm für Männer und < 80 cm für Frauen aus [2<sup>1983</sup>]. Diese Empfehlungen richten sich sowohl an PatientInnen mit normalem Blutdruck, um Bluthochdruck vorzubeugen als auch an hypertensive PatientInnen zur Reduktion ihres Blutdrucks. Neben der direkten Wirkung der Blutdrucksenkung kann eine Gewichtsreduktion auch die Wirkung einer blutdrucksenkenden Medikation und das kardiovaskuläre Risikoprofil der PatientInnen zusätzlich günstig beeinflussen [135]. Umgekehrt spielt Übergewicht eine wichtige Rolle bei der therapieresistenten Hypertonie [13<sup>1049</sup>]. So haben übergewichtige und adipöse PatientInnen nicht nur einen Hang zur Hypertonie, sondern benötigen auch eine höher dosierte antihypertensive Medikation und neigen eher zu einer therapieresistenten Hypertonie als normalgewichtige PatientInnen. Und obwohl in den aktuellen Hypertonie-Leitlinien [2] die Gewichtsreduktion, den europäischen Leitlinien zur Minderung des kardiovaskulären Risikos [135] folgend, als Möglichkeit beschrieben wird, metabolische Risikofaktoren zu mindern [2<sup>1983</sup>], wird dort weder eine konkrete evidenzbasierte Therapie bzw. eine spezifische Diät zur Gewichtsreduktion für adipöse hypertensive PatientInnen vorgeschlagen, noch wird auf übergewichtige oder adipöse hypertone PatientInnen im Speziellen eingegangen. Dabei sind die Eigenheiten bei übergewichtigen PatientInnen in Bezug auf die Hypertonie vielfältig.

So resultiert die *Adipositas-medierte Hypertonie* primär nicht aus einem erhöhten TPR, sondern aus einem erhöhten HZV, welches sich auf eine erhöhte Volumen-Expansion und eine erhöhte Natrium-Retention zurückführen lässt [13<sup>1048</sup>]. Es konnte gezeigt werden, dass bei übergewichtigen bzw. fettleibigen PatientInnen eine erhöhte Pulsfrequenz, ein erhöhter kardialer Output, primär verminderte periphere Widerstände und ein erhöhter Pulsdruck vorliegen [136] und in weiterer Folge eine über längere Zeit andauernde maligne Hypertonie mit einer Hypertrophie des linken Ventrikels, einer schlechteren linksventrikulären Funktion sowohl in der Systole als auch in Diastole einhergeht und ein Gewichtsverlust eine Besserung dieser Werte zur Folge hat [137].

Generell ist die Pathogenese der Adipositas-mediierten Hypertonie multifaktoriell. Die gängigste Erklärung für die mit dem Übergewicht bzw. der Fettleibigkeit einhergehenden Veränderungen in Bezug auf den Blutdruck ist die Hypothese, dass die erhöhte Menge an Körpergewebe einen erhöhten O<sub>2</sub>-Bedarf mit sich bringt, und so zu einer erhöhten Herzfrequenz, einem erhöhten kardialen Output und zu einer hyperdynamischen Zirkulation bei primär verminderten peripheren Widerständen führt, mit dem Versuch des Körpers diesen erhöhten Bedarf zu decken [129].

Weiters scheint einerseits eine mögliche Dysregulation des Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> Haushaltes eine Rolle zu spielen, andererseits aber auch ein Ungleichgewicht von Adipokinen und eine übermäßige Aktivierung des sympathischen wie auch des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) [129]. So zeigen übergewichtige HypertonikerInnen eine erhöhte sympathische Aktivität mit sowohl kardialen als auch renalen Auswirkungen [138]. Bei normalgewichtigen PatientInnen hingegen gibt es in der Regel keine erhöhte kardiale Sympathikus-Aktivität. Eine erhöhte Sympathikusaktivität findet sich übrigens auch bei normotensiven übergewichtigen PatientInnen [127, 139, 140]. Vermutet wird hier eine Coping-Strategie des Körpers, um sich dem erhöhten Gewicht mit einem erhöhten Energieverbrauch durch eine Katecholaminausschüttung anzupassen [129].

Wie bereits erwähnt ist bei Übergewichtigen entgegen der physiologischen Regulierung durch negatives Feedback das *Renin-Antiotensin-Aldosteron-System (RAAS)* übermäßig aktiviert [133]. Dieses sollte sich eigentlich in Anwesenheit eines erhöhten Volumens und einer erhöhten Salz-Konzentration nicht aktivieren<sup>3</sup>. Zusätzlich zu dieser mangelnden Hemmung scheinen übergewichtige PatientInnen zu einem höheren Kochsalzkonsum zu tendieren [129].

Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen Übergewicht bzw. Fettleibigkeit und Hypertonie scheint aber noch nicht vollständig geklärt zu sein. Jedoch scheinen die bereits erwähnte Flüssigkeits- und Natriumretention sowie eine gesteigerte Insulin-Unempfindlichkeit, verschiedene durch Adipozyten medierte Effekte auf die Angiotensin-II- sowie auf die ANP-Ausschüttung und eine Leptin-medierte, erhöhte Sympathikusaktivität zu diesem Zusammenhang beizutragen [133]. Ebenso spielt die direkte

---

<sup>3</sup> Die physiologische RAAS-Aktivierung durch den juxtaglomerulären Apparat findet normalerweise nur aufgrund einer verminderten Durchblutung des Glomerulums, eines erniedrigten Drucks im Vas afferens (durch erniedrigten Salzgehalt oder erniedrigtes Volumen), eine verminderte GFR oder eine verminderte Cl<sup>-</sup>-Konzentration im Harn (gemessen durch die Macula Densa) statt.

Freisetzung von Adipokinen (also Zytokine aus dem Fettgewebe wie z.B. Angiotensinogen, AT-II, Prostaglandine, ACE) aus dem weißen Fettgewebe eine Rolle [141].

Wie bereits erwähnt ist der optimale BMI noch nicht festgelegt worden. Und das, obwohl man sich darauf geeinigt hat, eine Empfehlung auszusprechen, die das Anstreben eines „gesunden Gewichts“ (siehe Kapitel 0 „*Therapieformen*“) fordert, um eine Senkung des kardiovaskulären Risikos durch die Kontrolle von metabolischen Risikofaktoren zu erreichen. Diese Empfehlung wird zwar durch Studienergebnisse [142] untermauert (hier scheint die Mortalität bei PatientInnen mit einem BMI von 22,5 - 25 kg/m<sup>2</sup> am niedrigsten zu sein), jedoch durch aktuellere Ergebnisse widerlegt [143, 144] (hier scheint die Mortalität am geringsten bei PatientInnen mit einem BMI von über 25 kg/m<sup>2</sup> zu sein). Was durch die aktuelle Studienlage bis jetzt kontraintuitiv erscheint, ist als sogenanntes „*Obesity-Paradoxon*“ bekannt. So auch in *Uretsky et al, 2007* [145]: die 22.576 untersuchten PatientInnen mit der Hauptdiagnose der koronaren Herzkrankheit wurden entweder mit *Verapamil-SR* oder *Atenolol* ihrer Hypertonie wegen behandelt. Und obwohl bei den PatientInnen mit Übergewicht der Blutdruck mit der gleichen Medikation weniger gesenkt werden konnte, erlitten sie weniger häufig einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder verstarben gar seltener als die normalgewichtigen PatientInnen. Dabei war das Ergebnis der primären Endpunkte nicht nur bei übergewichtigen PatientInnen (25 – 30 kg/m<sup>2</sup>) signifikant besser als bei PatientInnen mit einem niedrigeren BMI, sondern auch bei adipösen (30 – 35 kg/m<sup>2</sup>) und bei schwer adipösen ( $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) PatientInnen. Im Vergleich mit normalgewichtigen PatientInnen waren übergewichtige oder fettleibige PatientInnen jünger, hatten häufiger Diabetes oder eine Hypercholesterinämie, rauchten seltener und hatten seltener eine kardiovaskuläre Begleit- oder eine Krebserkrankung [129]. Untergewichtige PatientInnen waren im Vergleich mit Normalgewichtigen eher älter, hatten häufiger kardiovaskuläre Komplikationen, hatten häufiger einen Herzinfarkt oder ein Nierenversagen und waren öfter Raucher [129]. Andere Studien scheinen ebenfalls ähnliche protektive Effekte in Bezug auf kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Tode [146, 147], das Auftreten von Schlaganfällen [148] und der Rate der Gesamtmortalität [149] zu zeigen.

Manche Autoren geben aber zu bedenken, dass Studien die einen derartigen protektiven Effekt durch Übergewicht zu zeigen scheinen, ausschließlich den BMI als Marker für Übergewicht nutzen [150]. So zeigte auch eine Metaanalyse mit insgesamt 15.923 inkludierten PatientInnen, dass eine zentrale also abdominelle Fettleibigkeit bei

KHK-PatientInnen mit einer höheren Mortalität assoziiert war, wohingegen der Body-Mass-Index invers mit der Mortalitätsrate assoziiert ist [151].

Zusätzlich zur Verteilung des Körperfettes scheint auch die kardiorespiratorische Fitness das Obesity-Paradoxon zu beeinflussen bzw. zu relativieren. So wurde bei 12.417 männlichen Patienten mittleren Alters die genannten Auswirkung untersucht und gezeigt, dass die protektive Eigenschaft von Übergewicht stark an einen hohen Grad an Fitness verknüpft ist [152]. Die Wichtigkeit von körperlicher Fitness in diesem Zusammenhang konnte auch für ältere PatientInnen gezeigt werden [153].

Jedoch weisen Studien, die das Obesity-Paradoxon zeigen, methodische Limitierungen auf: es handelt sich meist um retrospektive Analysen, die es oft unmöglich machen, die Auswertung aller Confounder entsprechend anzupassen, das Obesity-Paradoxon war nie ein primärer Endpunkt der Studien, es wurde nicht immer zwischen gewolltem und ungewolltem Gewichtsverlust unterschieden etc. [129] Weiters scheint sich auch zu zeigen, dass eine positive Beeinflussung von PatientInnen-relevanten Endpunkten durch ihr Übergewicht weniger evident oder gar nicht mehr vorhanden ist, wenn PatientInnen im Gegensatz zur subkutanen Fettleibigkeit die viszerale Form aufweisen [129].

### **3.2.1.3 Klinik der Hypertonie**

[121<sup>299-313</sup>, 126<sup>1000-1023</sup>]

Da in der Frühphase der Erkrankung meist typische Symptome fehlen, oder sich nur allgemeine Symptome wie eine sich schleichend etablierende, rasche Ermüdbarkeit oder eine schnelle Erschöpfung manifestieren, die die PatientInnen nicht auf ihren erhöhten Blutdruck zurückführen, ist es aus ärztlicher Sicht oft schwierig, sie von der Tragweite ihrer Erkrankung und der Notwendigkeit einer adäquaten lebenslangen Therapie verständlich in Kenntnis zu setzen. Andere typische Symptome wären der frühmorgendlich auftretende Kopfschmerz (v.a. im Hinterkopfbereich), Schlafstörungen bei nächtlicher Hypertonie, Schwindel, Ohrensausen, Nervosität, Präkordialschmerz, Herzklopfen, vasomotorische Labilität, Nasenbluten oder Belastungsdyspnoe. Ein möglichst früher Beginn der Therapie ab Diagnosestellung ist von Vorteil, da die organischen Schäden und Folgeerkrankungen nach Jahren ohne erfolgte adäquate Therapie gravierend in Erscheinung treten können. Als betroffene Organsysteme sind hier Herz, Nieren, Gehirn, Augen, sowie generell die Blutgefäße zu nennen. In den meisten Fällen sind die Folgeerkrankungen auf eine

hypertoniebedingte Arteriosklerose verschiedener Gefäßabschnitte zurückzuführen. Gegliedert nach den oben erwähnten Organsystemen wären das unter anderem folgende:

- **Herz:** *Linksherzhypertrophie* und *-insuffizienz*, sowie die *koronare Herzkrankheit (KHK)* stellen hier die wichtigsten kardialen Störungen dar. Etwa 50 [126<sup>1009</sup>] bis 66% [121<sup>301</sup>] der hypertensiven PatientInnen versterben an einer Herzerkrankung. Hinweise auf eine Hypertrophie des Herzens sind bei 50 % der HypertonikerInnen mittels Ultraschalles erkennbar. Die KHK tritt bei Hypertonie 2 – 3 mal häufiger auf, als bei einem Blutdruck im normalen Bereich. Alle negativen Folgen des Bluthochdrucks auf das Herz werden als „*hypertensive Herzkrankheit*“ zusammengefasst [121<sup>301</sup>].
- **Nieren:** Hier stellt die *hypertensive Nephropathie* das zentrale Krankheitsbild dar. Sie äußert sich durch eine gelegentlich auftretende Mikroalbuminurie. Im weiteren Verlauf kann weiters eine Proteinurie auftreten. Eine langjährige unbehandelte Hypertonie kann schließlich in ein terminales Nierenversagen münden. Besonders bei vorbestehender Niereninsuffizienz beschleunigt eine Hypertonie das Eintreten eines vollständigen Funktionsversagens erheblich.
- **Gehirn:** 90 % der PatientInnen, die einen Insult erleiden, leiden auch unter einer Hypertonie. Die effiziente Minderung des Blutdrucks auf ein normales Maß hin kann hingegen die Wahrscheinlichkeit des Schlaganfalls deutlich reduzieren. Im Allgemeinen ist auch anzunehmen, dass ein krankhaft erhöhter Blutdruck das Risiko, im späteren Verlauf an einer Form der Demenz zu leiden, erhöht.
- **Blutgefäße:** Gemeint sind hier krankhafte Veränderungen sowohl kleiner als auch großer Blutgefäße. Beispielhaft für eine durch Hypertonie bedingte Schädigung kleiner Gefäße wäre die Arteriosklerose retinaler Gefäße, die sich im sog. *Fundus hypertonicus* äußern kann, und sich, v.a. in höheren Stadien ( $\geq$  III von IV), eindeutig auf die Folgen des hohen Blutdrucks zurückführen lässt. Beispiele für krankhafte Veränderungen an großen Gefäßen wären das *Bauchaortenaneurysma* (10 % aller männlichen Hypertoniker  $>$  65 Jahre [121<sup>302</sup>]), die *Aortendissektion* und die *periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)*.

### 3.2.1.4 Diagnostik – richtig messen

Die Diagnosestellung der Hypertonie erfolgt neben der Anamnese über die Messung des Blutdrucks. Da in den im Cochrane Review inkludierten Studien ausschließlich die Methode der Blutdruckmessung durch den Arzt/die Ärztin verwendet wurde, soll auf den Themenbereich der Messung selbst und auf die verschiedenen Messmethoden mit ihren Vor- und Nachteilen etwas näher eingegangen werden. Auf die (blutige) Methode der Messung mit *Statham-Druckwandler* wird nicht eingegangen.

Die gängigste Messmethode des Blutdrucks durch die Ärztin bzw. den Arzt („*conventional office blood pressure measurement*“ [2<sup>1964</sup>]) ist die unblutige konventionelle Methode nach *Riva-Rocci*. Bei ihr kann durch abhören der „*Korotkow-Geräusche*“ über einem arteriellen Gefäß, sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck ermittelt werden [126<sup>111f</sup>]. Dabei sollte vor allem bei der Fremdmessung durch den Arzt/die Ärztin auf ein genaues, standardisiertes Prozedere [2<sup>1964</sup>] geachtet werden, da sonst relativ leicht falsche Blutdruckwerte erhoben werden können. Beachtung sollten dabei auch die äußeren Umstände der Messung finden. So soll die/der PatientIn bereits 5 Minuten vor der Messung in einer ruhigen und für sie/ihn angenehmen Umgebung Platz genommen haben. Es sollten drei Messungen im Abstand von 1 - 2 Minuten durchgeführt werden. Weitere Messungen sollten folgen, wenn sich die ersten beiden um mehr als 10 mmHg unterscheiden. Der schlussendliche Blutdruckwert, der zu Protokoll gebracht werden sollte, sollte aus dem Durchschnitt der letzten beiden Messungen errechnet werden. Möchte man den Schweregrad einer Hypertonie bestimmen, so sind mindestens 3 *Blutdruckmessungen an zwei verschiedenen Tagen* notwendig [121<sup>303</sup>]. Die Messungen sollten an einem Arm durchgeführt werden, wobei an dem Arm mit den initial höheren Werten gemessen werden sollte. Um den zu messenden Arm zu eruieren, ist also beim ersten PatientInnenkontakt ein vergleichendes Messen an beiden Armen notwendig [2<sup>1964</sup>].

Die Blutdruckmanschette sollte sowohl der PatientInnengröße entsprechen (Standard: 12 - 13 cm breit, 35 cm lang), als auch richtig positioniert sein (auf Herzhöhe, bei der/dem PatientIn sollten Rücken und Arm unterstützt werden, um durch Muskelkontraktion verfälschte Blutdruckwerte zu vermeiden). Bei übergewichtigen PatientInnen (mit großem Armumfang) gestaltet sich die korrekte Messung als besonders schwierig: Die Gefahr einer falschen Messung steigt linear mit dem Armumfang, die Abweichung vom tatsächlichen Wert ist umso stärker, je kleiner die verfügbare Blutdruckmanschette ist [154]. Bei älteren

PatientInnen sollte außerdem zusätzlich (durch stehende Messungen) eine mögliche orthostatische Hypotension aufgezeigt werden [2<sup>1964</sup>].

Weiters besteht die Möglichkeit des „*out-of-office blood pressure measurements*“ [2<sup>1965</sup>]. Das Messen kann hier in Form von selbst durchgeführten, einzelnen Messungen (*HBPM, home blood pressure monitoring*), oder in Form von *ambulatem Blutdruck-Monitoring (ABPM)* durchgeführt werden. Letzteres bezeichnet eine 24 Stunden Blutdruckmessung, mit Messungen alle 15 - 30 Minuten und einem inkludierten kurzen Tagebuch des/der PatientIn über ihren/seinen Tagesablauf (v.a. körperliche Aktivität und Schlaf). Selbst durchgeführte Blutdruckmessungen weisen in der Regel niedrigere Blutdruckwerte auf (v.a. bei hypertensiven PatientInnen). Dementsprechend liegen die Grenzwerte für den zuhause gemessenen systolischen, sowie diastolischen Blutdruck um 5 mmHg niedriger ( $\leq 135/85$  mmHg) [2<sup>1965</sup>]. Beim ABPM liegen die Grenzwerte bei 135/85 mmHg (Tages-Durchschnitt), 120/70 mmHg (Nacht-Durchschnitt), 130/80 mmHg (24h-Durchschnitt, = Tag + Nacht).

Durch diese Messvarianten fallen auch bestimmte Formen der Hypertonie, wie der sogenannte „*Weißkittel-Hochdruck*“ (auch „*white-coat hypertension*“, „*isolierter Praxishochdruck*“ [121<sup>300</sup>]), weg oder werden demaskiert. Hier tritt der pathologische Blutdruck nur bei Messungen in der ärztlichen Praxis auf, bei HBPM- oder ABPM-Messungen jedoch nicht [155].

Eine weitere Sonderform der Hypertonie, die durch HBPM oder ABPM demaskiert wird, ist quasi das Gegenteil des Weißkittelhochdrucks: der „*maskierte Hypertonus*“ (auch: „*isolierter ambulanter Hypertonus*“ [121<sup>300</sup>]). Hier treten erhöhte Blutdruckwerte nicht bei der Messung des Arztes/der Ärztin auf, sondern nur bei ambulanten (ABPM) oder häuslichen Messungen (HBPM). Das kardiovaskuläre Risiko von PatientInnen mit „Weißkittel-Hochdruck“ oder „maskiertem Hypertonus“ ist zwar niedriger als jenes von PatientInnen mit einer anhaltenden Hypertonie („*sustained hypertension*“ [2<sup>1966</sup>]), jedoch deutlich erhöht gegenüber jenem von normotensiven PatientInnen [2<sup>1966f</sup>].

Ebenso korrelieren selbst gemessene Blutdruckwerte (HBPM) besser mit der Prognose der/des PatientIn (kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität [156]) und den hypertoniemediierten Organveränderungen der/des PatientIn, besonders mit der Hypertrophie des linken Ventrikels [2<sup>1965</sup>]. Auch liegt die Adhärenz der PatientInnen bei der für die antihypertensive Therapie relevanten Medikamenteneinnahme beim HBPM höher [157, 158].

Ähnliches gilt für über 24 Stunden aufgezeichnete Blutdruckwerte (ABPM) [159]: Sie zeigen ebenfalls eine engere Korrelation für Folgeerkrankungen im Bereich der Koronararterien und eignen sich auch besser zur Bestimmung des Schlaganfallrisikos [160].

Ein weiterer Vorteil von ABPM gegenüber HBPM und der konventionellen Blutdruckmessung ist die Möglichkeit den Blutdruck im Schlaf zu messen. Die nächtliche Messung ist insofern wichtig, da sie zeigt, ob ein physiologischer Blutdruckabfall („*dip*“) von > 10 % (und < 20 %) des Tagesmittelwertes stattfindet. Falls dies nicht der Fall ist, also ein gestörter Tag-/Nachtrhythmus vorliegt [121<sup>304</sup>], handelt es sich bei der/dem PatientIn um eine/n sog. „*Non-Dipper*“, dessen/deren kardiovaskuläres Risiko zusätzlich erhöht ist [161], und bei der/dem der Verdacht auf eine sekundäre Hypertonie besteht [121<sup>304</sup>]. Betrachtet man Messungen des Blutdrucks während des Tages und in der Nacht getrennt voneinander, so haben die nächtlich erhobenen Werte sogar eine höhere Aussagekraft über das Outcome der/des PatientIn [162].

HBPM weist weiters den Vorteil auf, dass Messungen über einen längeren Zeitraum (mehrere Tage oder sogar länger) möglich sind, was den wesentlichen Vorteil mit sich bringt, dass ein durchschnittlicher Blutdruckwert errechnet werden kann, der unabhängig von der tagesabhängigen Blutdruck-Variabilität ist und somit einen besonderen prognostischen Wert hat [163].

Für die Einschätzung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität des/der PatientIn eignet sich somit am besten die Messung des nächtlichen Blutdrucks und die Errechnung des Durchschnittwertes der durch das ABPM erhobenen Werte. Die konventionelle Messung eignet sich am wenigstens [121<sup>304</sup>].

Jedoch bleibt trotz der offensichtlichen Vorteile der „*out-of-office*“-Blutdruck-Messmethoden (ABPM: Integration von Tagesroutine; HBPM: Unabhängigkeit von Tagesverfassung; ABPM + HBPM: Desmaskierung eines Weißkittelhypertonus) die entscheidende Frage der Auswirkung dieser Messmethoden auf den Krankheitsverlauf und die Sterblichkeit der PatientInnen noch ungeklärt [2<sup>1966</sup>].

### 3.2.1.5 Therapieformen

Generell weist eine adäquate antihypertensive Therapie einen direkten Zusammenhang mit der Reduktion des kardiovaskulären Risikos auf. So hat bereits eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg (oder des diastolischen Blutdrucks um 5 mmHg) eine Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden

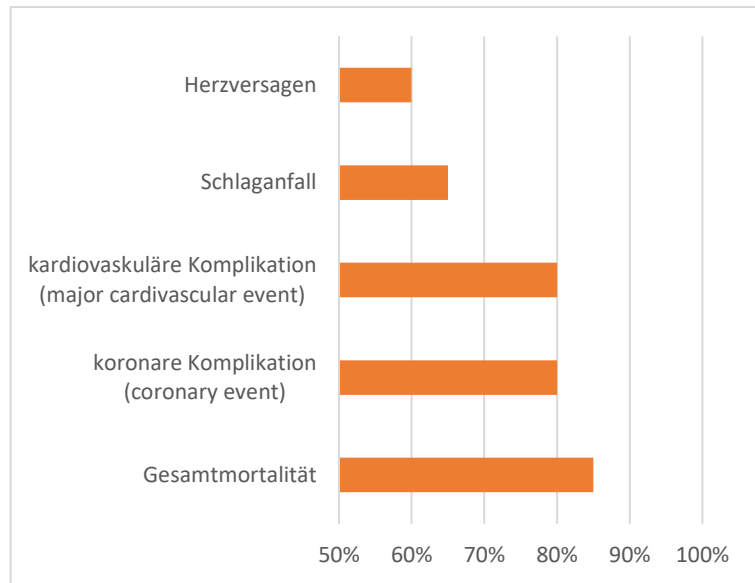


Abbildung 7: Risikoreduktion durch BD-Senkung (10 mmHg syst. oder 5 mmHg diast.)

kardiovaskulären Komplikation um 20 %, die Reduktion der Gesamtmortalität um 10 - 15%, eine Reduktion des Schlaganfallrisikos um 35 %, eine Reduktion des Risikos von koronaren Komplikationen um 20 % und eine Reduktion des Risikos eines Herzversagens um 40 % zur Folge [2<sup>1976</sup>, 164, 165].

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es zwei etablierte therapeutische Wege zur Reduktion des Blutdrucks (siehe *Abbildung 8*): sogenannte „Lifestyle-Interventions“ und die *medikamentöse Therapie* der Hypertonie [2<sup>1976</sup>].

Das therapeutische Vorgehen bei essentieller Hypertonie bzw. die entsprechenden Behandlungsstrategien finden sich auch in den aktuellen *ESH-Guidelines* [2] wieder und werden dort wie folgt beschrieben:

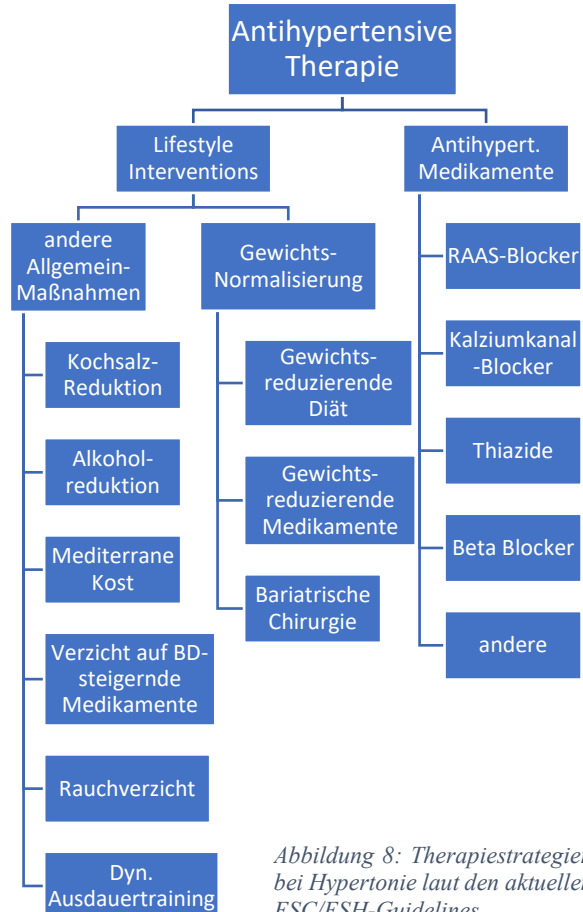


Abbildung 8: Therapiestrategien bei Hypertonie laut den aktuellen ESC/ESH-Guidelines

### 3.2.1.5.1 Medikamentöse blutdrucksenkende Therapie

Die medikamentöse Gewichtsreduktion zur Senkung des Blutdrucks wird eher als eine unterstützende Maßnahme den Lifestyle-Interventionen und nicht primär der medikamentösen antihypertensiven Therapie zugerechnet. Der medikamentösen antihypertensiven Therapie im engeren Sinne zugehörig sind die Wirkstoffe, die den Blutdruck direkt beeinflussen und auch bei normalgewichtigen PatientInnen zu dieser Wirkung führen.-Zum aktuellen Zeitpunkt haben sich die folgenden Pharmaka als Mittel der Wahl herausgestellt [2<sup>1985-1991</sup>]:

- **Blocker des Renin-Angiotensin-Systems**

- **ACE-Hemmer (engl. „angiotensin converting enzyme inhibitors“)**

Durch die Hemmung des Angiotensin-umwandelnden-Enzyms kommt es zu einer Hemmung der Umwandlung von Angiotensin-I in das vasokonstringierende Angiotensin-II. Dies führt in weiterer Folge unter anderem zur Senkung des peripheren Widerstandes, zur Drosselung der Aldosteron- ( $\text{Na}^+$ -Retention↓,  $\text{H}_2\text{O}$ -Retention↓ → leichte Diurese) und ADH-Sekretion (→Diurese), zur Hemmung der Angiotensin-II induzierten Katecholaminfreisetzung (→Sympathikotonus↓) und zu einer Senkung des Abbaus des vasodilatierenden Bradykinins (→synergetische RR-senkende Wirkung) [121<sup>307f</sup>, 166<sup>37-39</sup>].

- **AT<sub>1</sub>-Hemmer (engl. “angiotensin receptor blockers“)**

Durch die Blockierung des Angiotensin-II-Rezeptorsubtyps „AT<sub>1</sub>“ wird die Wirkung von Angiotensin-II an diesem Rezeptortyp verhindert. Dies führt in weiterer Folge zu einer Vasodilatation, zu vermehrter Diurese, zu einer Hemmung des Gefäßremodelings und in letzter Konsequenz zu einer Senkung des Blutdrucks [121<sup>308f</sup>, 166<sup>39f</sup>].

- **Kalziumkanal-Blocker**

Durch die Blockierung der L-Typ- $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle, vorkommend in Zellwänden von Myokardzellen und glatten Muskelzellen der Gefäßmuskulatur, wird der  $\text{Ca}^{2+}$  Einstrom vermindert, was eine arterielle Vasodilatation (peripherer Widerstand↓) als auch eine negative ino-, chrono-, dromo- und bathmotrope Wirkung am Herzen (HZV↓) mit einer daraus resultierenden Senkung des Blutdrucks zur Folge hat. Man

unterscheidet gefäßselektive *Dihydropyridine* (Nifedipin etc.) von an Gefäßen und Herz wirkenden *Non-Dihydropyridinen* (Verapamil [Phenylalkylamine], Diltiazem [Benzothiazine] u.a.) [121<sup>309</sup>, 166<sup>41-43</sup>].

- **Thiazide /"Thiazid-Like"-Diuretika**

Wirkstoffe wie *Chlortalidon*, *Indapamid* u.a. werden zur Klasse der Thiazide gezählt und bewirken über eine Blockierung am Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Cotransporters am frühdistalen Tubulus eine verminderte Na<sup>+</sup>- als auch Ka<sup>+</sup>-Retention, was zu einer vermehrten Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>- und Wasser-Ausscheidung und somit zu einer Blutdrucksenkung führt [121<sup>216-219</sup>, 166<sup>41</sup>].

- **Beta Blocker**

Durch eine Blockade von  $\beta_1$ -Rezeptoren am Herzen (negativ inotrope Wirkung → HZV↓) und an der Niere (Reninfreisetzung↓ → peripherer Widerstand↓) wird der Blutdruck gesenkt. Aufgrund ihrer guten Verträglichkeit werden  $\beta_1$ -selektive Antagonisten (*Metoprolol* u.a.) bevorzugt eingesetzt. Beta Blocker mit einer zusätzlichen Wirkung am  $\alpha_1$ -Rezeptor (*Carvedilol* u.a.) haben eine zusätzlich vasodilatierende und somit blutdrucksenkende Wirkung [121<sup>266-267, 307</sup>, 166<sup>40f</sup>].

- **Andere Antihypertensiva**

- **$\alpha_1$ -Blocker**

Durch eine Blockade der  $\alpha_1$ -Rezeptoren in den Muskelzellen kommt es zu einer Vasodilatation und folglich zu einer Senkung des Blutdrucks [121<sup>310</sup>, 166<sup>43</sup>].

Andere antihypertensive Wirkstoffe, als jene der fünf vorhin genannten Klassen, werden nicht länger für die Routine-Therapie der Hypertonie empfohlen und sind für die „Add-on“- oder Reservetherapie bei *therapieresistenter Hypertonie* (eine tatsächlich durchgeführte, leitliniengerechte 3-fache Therapie, führt nicht zu ausreichender Senkung des Blutdrucks [121<sup>307</sup>]) verfügbar.

Obwohl es einige Unterschiede in den Outcomes gibt (geringere präventive Wirkung für Schlaganfälle bei Beta Blockern, geringere präventive Wirkung für Herzversagen bei Calciumkanal-Blockern) [165, 167–169] und abhängig von Begleiterkrankungen der/des PatientIn, dem Wirkmechanismus des Pharmakons entsprechend, das am besten geeignete

Präparat ausgewählt werden muss, zeigen alle fünf der vorhin angeführten Medikamenten-Klassen ähnliche Mortalitätsraten und kardiovaskuläre Outcomes bezüglich der Initialtherapie mit den jeweiligen Wirkstoffen [2<sup>1985</sup>].

Es ist jedoch zu bedenken, dass aufgrund der teilweise unterschiedlichen Pathophysiologie der Hypertonie bei Übergewichtigen und Normalgewichtigen (siehe Kapitel 3.2.1.2.1 „*Physiologie und Pathophysiologie*“) nicht alle Formen der medikamentösen Therapie gleich wirksam zu sein scheinen, und es einige Besonderheiten zu beachten gilt:

- Die meisten übergewichtigen PatientInnen benötigen zwei oder mehrere antihypertensive Medikamente zur adäquaten Behandlung [13<sup>1047</sup>].
- RAAS-Inhibitoren sind dabei als die besten verfügbaren antihypertensiven Wirkstoffe für die Behandlung von Bluthochdruck bei übergewichtigen PatientInnen zu sehen [13<sup>1047</sup>].
- Die optimale Kombination von Möglichkeiten zur Gewichtsreduktion und antihypertensiven Medikamenten in Bezug auf das bestmögliche Outcome des/der PatientIn ist weiterhin ungewiss [13<sup>1047</sup>].

### 3.2.1.5.2 *Lebensstilveränderungen*

(„Lifestyle changes“) [2<sup>1982-1984</sup>]

Veränderungen des Lebensstils können die Notwendigkeit einer medikamentösen Blutdrucksenkung bei PatientInnen mit einer Hypertonie ersten Grades hinauszögern oder sogar verhindern. Ebenso können sie zur Verstärkung der medikamentösen Wirkung beitragen. Jedoch sollten sie niemals den Beginn der Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten bei PatientInnen mit hypertensiv bedingten Organschäden oder PatientInnen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko verzögern. Ein gravierender Nachteil des therapeutischen Ansatzes der Lebensstilveränderungen scheint die geringe Beständigkeit des therapeutischen Erfolges über einen längeren Zeitraum zu sein. Unter dem Begriff „Lebensstilveränderungen“ werden folgende Maßnahmen subsummiert:

#### 3.2.1.5.2.1 Kochsalzreduktion („Dietary sodium restriction“)

Die optimale Menge für die tägliche Salz- und somit Natriumaufnahme ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar definiert. Von einer „normalen“ Natriumaufnahme spricht man derzeit bei unter 209 mmol/d [170] bzw. unter 100 mmol/d [171] oder auch unter 87 mmol/d [172]. Generell spricht sich die WHO dafür aus, die Natriumaufnahme unter 2 g/d zu halten.

1 mmol Na <sup>+</sup>	= 23 mg Na <sup>+</sup>
1 g Na <sup>+</sup>	= 43.5 mmol Na <sup>+</sup>
1 g Salz (NaCl)	= 390 mg Na <sup>+</sup>

Abbildung 9: Umrechnungstabelle  
(U.S. Department of Health & Human Services, 2016)

Fest steht, dass die aktuelle Evidenzlage für einen kausalen Zusammenhang zwischen Natriumaufnahme und Blutdruck zu sprechen scheint. Erhöhte Mengen an zugeführtem Natrium (> 5 g/d) haben einen erhöhenden Effekt auf den Blutdruck, sie sind assoziiert mit einer höheren Prävalenz einer Hypertonie und einem Anstieg des systolischen Blutdrucks mit zunehmendem Alter.

Einen besonders positiven Effekt auf die Senkung des Blutdrucks scheint die Natriumreduzierung bei alten PatientInnen und bei PatientInnen mit Diabetes, einem metabolischen Syndrom oder einer chronischen Nierenerkrankung zu haben [173].

Der Zusammenhang zwischen einer verminderten Aufnahme an Natrium und kardiovaskulären Komplikationen scheint aber noch unklar [174]. Zwar weisen laut einer aktuellen Metaanalyse [175] PatientInnen mit einer geringeren Natriumaufnahme (66 mmol/d = 1,5 g/d; entspricht 3,9 g Salz) gegenüber PatientInnen mit einer höheren Aufnahme (201 mmol/d = 4,6 g/d; entspricht 11,9 g Salz) einen niedrigeren Blutdruck auf, die Differenz beläuft sich dabei bei weißen normotensiven PatientInnen auf 1/0 mmHg

(syst./diast.) (1 %), bei weißen hypertensiven PatientInnen auf 5,5/2,9 mmHg (3,5 %). Für normotensive PatientInnen wird aufgrund des einhergehenden Anstieges des Plasma-Cholesterins und der Plasma-Triglyzeride die Salzreduktion nicht empfohlen, bei hypertensiven PatientInnen kann die Salzreduktion als zusätzliche Therapiemaßnahme dienen.

*Die Empfehlung laut Leitlinie lautet daher: tägliche Salzaufnahme unter 5 g/d (entspricht 2 g Na<sup>+</sup> pro Tag).*

### **3.2.1.5.2.2 Alkoholreduktion („Moderation of alcohol consumption“)**

Ebenso gibt es eine ziemlich eindeutige Evidenzlage für einen linearen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum, Blutdruck und kardiovaskulärem Risiko [2<sup>1983</sup>]. Der erwähnte Zusammenhang beschreibt aber lediglich die Assoziation zwischen Alkoholkonsum und einem dadurch verursachten Anstieg des Blutdrucks. Die *PATH-Studie* (Prevention and Treatment of Hypertension Study) [176] konnte für die Reduktion des Alkoholkonsums bei nichtabhängigen, moderaten Trinkern (< 29 Einheiten bzw. < 294 g Alkohol pro Woche) als alleinige Maßnahme zur Prävention einer Hypertension keine eindeutige Evidenz liefern.

Der IQWiG-Bericht *Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Reduktion des Alkoholkonsums* zieht das Fazit, dass zu diesem Zeitpunkt keine Studien zu einer „...Nutzenbewertung einer Intervention zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse“ vorliegen [177<sup>36</sup>].

Die ESH-Leitlinie [2] spricht eine Empfehlung für hypertensive, männliche Patienten aus: Diese sollten nicht mehr als 14 Einheiten Alkohol, weibliche, hypertensive Patientinnen nicht mehr als 8 Einheiten Alkohol pro Woche konsumieren. Eine Einheit entspricht laut Leitlinie 125 ml Wein bzw. 250 ml Bier bzw. 7,9 g [178] reinem Alkohol<sup>4</sup>. Weiters sollte „Bingedrinking“ (Konsum von > 50 g Alkohol in kurzer Zeit an zumindest einem Tag in der Woche) vermieden werden und auch an manchen Tagen ganz auf Alkohol verzichtet werden. Die Leitlinie bezieht sich dabei auf die Conclusio eines Reviews [178] mit Mendel'scher Randomisierung, welche besagt, dass das kardiovaskuläre Risiko bei Alkohol-Abstinenz am

---

<sup>4</sup> Die Anzahl (britische) Einheiten eines alkoholhaltigen Getränks lassen sich dabei durch die Formel  $\frac{ml \times \text{Volumsprozent}}{1000}$  berechnen. Eine Einheit entspricht so 200 ml eines 5 prozentigen bzw. 250 ml eines 4 prozentigen Bieres [179].

geringsten sei (und somit der protektiven Wirkung von Alkohol in moderaten Dosen durch einen HDL-Anstieg widerspricht) [135<sup>2349</sup>].

*Die Empfehlung laut Leitlinien lautet daher: Konsum von  $\leq 14$  Einheiten / Woche (Männer),  $\leq 8$  Einheiten / Woche (Frauen). „Bingedrinking“ sollte vermieden werden.*

### **3.2.1.5.2.3 Andere Änderungen der Ernährung („Other dietary changes“)**

Hier wird in den aktuellen Leitlinien konkret eine *mediterrane Ernährung* (Gemüse, Hülsenfrüchte, frisches Obst, Lebensmittel mit niedrigem Fettanteil, Vollkorn, Fisch, ungesättigte Fettsäuren [v.a. Olivenöl], wenig rotes Fleisch, wenig gesättigte Fettsäuren) empfohlen. Studien und Metaanalysen scheinen eine Assoziation der mediterranen Ernährung mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko sowie einer niedrigeren Gesamtmortalität zu zeigen [180, 181]. Koffeinkonsum hat zwar eine blutdrucksteigernde Wirkung, jedoch ist er auch mit einem positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko assoziiert [182].

*Die Empfehlung laut Leitlinien lautet daher: Ernährung vermehrt durch Gemüse, frische Früchte, Fisch, Nüsse, ungesättigte Fettsäuren und das Meiden von rotem Fleisch und stark fetthaltigen Milchprodukten.*

### **3.2.1.5.2.4 Rauchen einstellen („Smoking cessation“)**

Neben der Tatsache, dass das Rauchen einen großen Risikofaktor für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen darstellt, hat es auch eine blutdrucksteigernde Wirkung, sowohl bei unbehandelten HypertonikerInnen, als auch bei normotensiven PatientInnen, wenn ambulant erhobene Blutdruckwerte (siehe „ABPM“ im Kapitel 3.2.1.4 „Diagnostik – richtig messen“) als Messwerte herangezogen werden [183].

Die Rauchentwöhnung ist wohl, als einzeln gesetzte Maßnahme, die wirksamste Lebensstilmodifikation in Bezug auf das Risiko der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen (Schlaganfall, Herzinfarkt, pAVK) [184, 185].

Neben der Beratung der PatientInnen durch den Arzt bzw. die Ärztin, werden in der Leitlinie [2] eine *Vareniclin-* oder *kombinierte Nikotinersatztherapie* empfohlen. Diese verdreifachen, laut einem Cochrane Review, die Chance, mit dem Rauchen aufhören zu können, verglichen mit Placebo [186]. Im Vergleich zur alleinigen ärztlichen Beratung der/des PatientIn („*brief advice*“, „*counselling*“) kann eine Kombination aus ärztlicher

Beratung und Pharmako-Ersatztherapie laut einem weiteren Review den Erfolg, mit dem Rauchen aufzuhören um 70-100 % erhöhen [187].

Studien deren Ergebnisse jedoch auf, durch konventionelle, ärztliche Messungen (siehe „*conventional office blood pressure measurement*“ im Kapitel 3.2.1.4 „*Diagnostik – richtig messen*“) erhobene, Blutdruckwerte zurück zu führen sind [188], können keine blutdrucksenkende Wirkung einer Rauchentwöhnung feststellen [2<sup>1984</sup>].

Ein ähnliches Fazit zieht auch der IQWiG Bericht „Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Rauchverzicht“. Laut ihm „liegen keine Studien vor<sup>5</sup>, die Daten liefern für eine Nutzenbewertung einer Intervention zum Rauchverzicht bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinsichtlich der patienten-relevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Morbidität, terminale Niereninsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Auch lassen sich Effekte auf die antihypertensive Medikation oder hinsichtlich des Surrogatparameters Blutdruck nicht bewerten.“ [189<sup>17</sup>] Jedoch wird anschließend ebenso betont: „Der grundsätzliche, d. h. von der Behandlung der Hypertonie unabhängige, Nutzen eines Rauchverzichts wird mit dem Ergebnis des vorliegenden Berichtes keineswegs infrage gestellt.“ [189<sup>17</sup>] Obwohl es also für eine rein hypertensive Studienpopulation keine klare Evidenz für eine Rauchentwöhnung zur Senkung des Blutdrucks bei hypertensiven PatientInnen, unabhängig von der Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos, gibt, ist die Stellungnahme in der Leitlinie eindeutig:

*Die Empfehlung laut Leitlinie lautet, mit dem Rauchen aufzuhören.*

### **3.2.1.5.2.5 Gesteigerte körperliche Aktivität („Regular physical activity“)**

Sowohl für die Prävention, als auch für die Behandlung von maligner Hypertonie scheint sich regelmäßige körperliche Aktivität (dynamische Aerobic-Übungen wie gehen, joggen, Rad fahren oder schwimmen) zu eignen. Besonders „*dynamisches Ausdauertraining*“ („*dynamic aerobic endurance exercises*“) („*Dynamic aerobic endurance exercise involves large muscle groups in dynamic repetitive activities that result in substantial increases in heart rate and energy expenditure.*“ [190<sup>2</sup>]; also ein Training welches größere Muskelgruppen in dynamischen, sich wiederholenden Übungen beansprucht, mit dem

---

<sup>5</sup> Von 11 themenrelevanten Publikation erwies sich keine für die Inklusion in den Bericht als geeignet da jede dieser 11 Publikationen entweder Ergebnisse von nicht ausschließlich hypertensiven PatientInnen berichtete (7), keine adäquate Vergleichsbehandlung vorlag (2), oder es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelte (2) [189].

Resultat einer wesentlich erhöhten Pulsfrequenz und eines erhöhten Energieverbrauchs) scheint dabei bei hypertensiven PatientInnen zu einer Blutdrucksenkung (-8,3 mmHg syst. / - 5,3 mmHg diast.) beizutragen [190]. Körperliche Aktivität mit höherer Intensität scheint dabei einen höheren blutdrucksenkenden Effekt zu haben, als Aktivitäten mit niedriger Intensität.

*Die Empfehlung laut Leitlinie lautet daher: regelmäßige Aerobic-Übungen ( $\geq 30$  min./d moderate dynamische Übungen und dies an 5 - 7 Tagen in der Woche).*

### **3.2.1.5.2.6 Gewichtsreduktion („Weight reduction“)**

Die Gewichtsreduktion kann dabei primär durch *eine Änderung der Ernährung* (siehe *Abbildung 8*), im Einzelfall auch durch *gewichtsreduzierende Medikamente* oder durch *bariatrische Chirurgie* erreicht werden. Gewichtsreduzierende Medikamente oder bariatrische Chirurgie werden dabei aber ausschließlich zur Wirkungsverstärkung der Lebensstilveränderungen verwendet und stellen für sich eigentlich keine alleinstehende Therapie dar. Chirurgische Interventionen kommen dabei ausschließlich bei schwer adipösen PatientInnen zum Einsatz, wenn alle konservativen Maßnahmen nicht zum erwünschten Behandlungserfolg führten.

Während der optimale BMI noch nicht definiert wurde, wird empfohlen, ein „gesundes Körpergewicht“ (BMI von 20 - 25 kg/m<sup>2</sup> bei Personen unter 60 Jahren [höher bei älteren PatientInnen]) und einen Bauchumfang < 94 cm bei Männern und < 80 cm bei Frauen [2<sup>1982f</sup>] [siehe auch Kapitel 3.2.1.2.2 „Übergewicht und Bluthochdruck“]) anzustreben. Dieses „gesunde Gewicht“ scheint sich zur Prävention als auch zur Behandlung von maligner Hypertonie zu eignen [135].

*Die Empfehlung laut Leitlinie lautet daher, ein „gesundes Körpergewicht“ anzustreben.*

Lifestyle-Interventions spielen mit Sicherheit eine wichtige Rolle in der Therapie der Hypertonie und der Reduktion des kardiovaskulären Risikos. So lassen sich dadurch etwa 25 % der leichten Hypertonien (Schweregrad 1) normalisieren [121<sup>305</sup>]. Jedoch benötigen die meisten hypertensiven PatientInnen zusätzlich eine medikamentöse Therapie [2<sup>1976</sup>]. Besonders bei adipösen PatientInnen haben Lifestyle-Interventions eine wichtige Funktion in der positiven Beeinflussung des kardiovaskulären Outcomes. Dabei stehen die Gewichtsnormalisierung/ -reduktion und andere Lifestyle-Interventions (im Deutschen oft

auch „Allgemeinmaßnahmen“ [121<sup>305</sup>, 126<sup>1016</sup>]) nicht als Alternativen nebeneinander, sondern ergänzen sich gegenseitig.

### 3.2.1.5.2.6.1 Medikamentöse Gewichtsreduktion

Sollte die gewünschte Gewichtsreduktion durch Änderungen des Lebensstils allein nicht erreicht werden können, so kann die Gewichtsreduktion durch Medikamente unterstützt werden.

1998 wurde zu diesem Zweck **Orlistat** (*Xenical*, *Orlistat GSK* [später *Alli*] im Jahr 2007 in Europa zugelassen [191]. Die Zulassung von Orlistat (*Xenical*) erfolgte in den USA 1999 (*Alli*: 2007) [192].

Der Wirkstoff **Sibutramin** (ein Reuptakehemmer von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin) wurde zwar 1997 in den USA durch die *FDA* (*US Food and Drug Administration*) und 1999 in Europa durch die *EMA* (*European Medicines Agency*) zugelassen, wurde aber 2010 in den USA und in Europa wieder vom Markt genommen. Grund dafür waren die Ergebnisse der *SCOUT-Studie* [193], die zeigten, dass die Einnahme von Sibutramin bei PatientInnen mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen zu einem erhöhten Risiko von Komplikation wie zum Auftreten eines Herzinfarktes oder eines Schlaganfalles führt.

**Rimonabant** wurde 2006 in einigen europäischen Ländern zugelassen, 2009 jedoch aufgrund seiner (psychiatrischen und neurologischen) Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen.

Nachdem nun mehrere vielversprechende Wirkstoffe aufgrund ihrer schweren toxischen Wirkungen (*Aminorex* [pulmonale Hypertension], *Fenfluramin* bzw. *Dexfenfluramin* [Valvulopathie], *Phenylpropanolamin* [Schlaganfall], *Rimonabant* [erhöhte Suizidalität], *Sibutramin* [Herzinfarkt, Schlaganfall]) von der *FDA* vom Markt genommen wurden, war Orlistat als einziger Wirkstoff zur Langzeitbehandlung von Übergewicht und Fettleibigkeit am Markt übriggeblieben. Um dem Bedarf von sicheren Medikamenten zur Gewichtsreduktion nachzukommen hat die *FDA* neue Wirkstoffe für diese Indikation zugelassen [194]: So sind seit 2012 in den USA (*FDA*) die Wirkstoffe **Lorcaserin**, und **Phentermin/Topiramamat** für die Behandlung von Fettleibigkeit ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) und Übergewicht ( $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) zugelassen worden. Bei Übergewicht wird jedoch vorausgesetzt, dass mindestens eine mit Übergewicht verbundene Komorbidität vorliegt (Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertonie, obstruktive Schlafapnoe). Seit 2014 ist ebenso der Wirkstoff **Liraglutid** [195], sowie die Wirkstoffkombination **Naltrexon/Bupropion** [196] zugelassen. In Europa wurden ebenfalls *Liraglutid* (auch in geringerer Dosierung zur

Behandlung von Diabetes mellitus zugelassen) und *Naltrexon/Bupropion* von der EMA zugelassen. 2013 wurde der Antrag auf Zulassung vom Hersteller von *Lorcaserin* bei der EMA aufgrund von Sicherheitsbedenken zurückgezogen, und die Zulassung von *Phentermin/Topiramate* von der EMA abgelehnt.

Eine kurze Zusammenfassung für die in Europa zurzeit zugelassenen Wirkstoffe:

#### - **Liraglutid**

- in Europa zurzeit zugelassenes Präparat:  
Saxenda [197] (Injektionslösung: 3,0 mg/Tag für die Behandlung von Übergewicht); derselbe Wirkstoff ist unter dem Handelsnamen *Victoza* (1,8 mg/Tag) zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ II zugelassen;
- Wirkmechanismus:  
Der Wirkstoff *Liraglutid* ist ein „*Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptoragonist*“ und wird primär zur Blutzuckersenkung bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Die genaue Wirkweise von Saxenda im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion ist nicht vollständig erforscht. Es scheint jedoch den Appetit zu regulieren, indem es zentral an *GLP-1-Rezeptoren* bindet und dadurch ein Sättigungsgefühl induziert.
- Nebenwirkungen, sehr häufig (mehr als 1 von 10 Personen) (*Saxenda*): Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung;

#### - **Naltrexon/Bupropion**

- in Europa zurzeit zugelassenes Präparat:  
Mysimba [198] (Retardtablette [7,2 mg Naltrexon / 78 mg Bupropion], max. Tagesdosis: 2 Tabletten 2x täglich [insgesamt 28,8 mg Naltrexon / 312 mg Bupropion/Tag])
- Wirkmechanismus:  
Der Wirkstoff *Naltrexon* ist ein hochwirksamer *Opioidantagonist*, der Wirkstoff *Bupropion* zählt hingegen zur Gruppe der *Noradrenalin- und Dopamin-Reuptakeinhibitoren (NDRI)*. Beide Wirkstoffe scheinen in Bereichen des Gehirns zu wirken, welche die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch kontrollieren. Es wird die Genusswirkung gemindert, die in Zusammenhang mit dem Essen entsteht. Zusammen verabreicht wird der Appetit und die Menge an

zugewonnener Nahrung reduziert und gleichzeitig der Energieverbrauch der PatientInnen gesteigert, was PatientInnen hilft sich kalorienbewusst zu ernähren und ihr Gewicht zu reduzieren.

- Nebenwirkungen, sehr häufig (mehr als 1 von 10 Personen) (*Mysimba*): Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung; häufig (bis zu 1 von 10 Personen): Schwindel, Mundtrockenheit;

## - **Orlistat**

- in Europa zurzeit zugelassene Präparate:
  - Alli (früher *Orlistat GSK*) [191] (Kapsel [60 mg], Kautablette [27 mg]; Einnahme: 1 Kapsel oder Kautablette vor jeder Mahlzeit, es sollten 3 Mahlzeiten über den Tag verteilt stattfinden, die Kalorien jeder Mahlzeit sollten zu ca. 30 % aus Fett stammen; Einnahme nicht länger als 6 Monate empfohlen);
  - Xenical [199] (Kapsel [120 mg]; Einnahme: vor, während oder bis zu einer Stunde nach jeder Hauptmahlzeit, die Kalorien jeder Hauptmahlzeit sollten zu ca. 30 % aus Fett stammen;)
- Wirkmechanismus:

Der Wirkstoff *Orlistat* hemmt gastrointestinale Lipasen. Durch diese Wirkung werden oral aufgenommene Fette nicht abgebaut und auch nichtaufgenommen und so ca. 25 % (*Alli*) – 30 % (*Xenical*) der zugeführten Fette unverdaut über den Stuhl ausgeschieden. Durch die geringere Fettaufnahme erfolgt eine Gewichtsabnahme.
- Nebenwirkungen, sehr häufig (mehr als 1 von 10 Personen) (*Alli*): ölige Flecken am After, Flatus (Winde) mit Stuhlabgang, Stuhldrang, fettiger/ölicher Stuhl, Abgang von öligem Sekret (Darmentleerung von Öl, ohne Stuhl), Flatulenz (Winde), weiche Stühle;
- Nebenwirkungen, sehr häufig (mehr als 1 von 10 Personen) (*Xenical*): Influenza, Hypoglykämie, Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, ölige Flecken am After, abdominale Schmerzen bzw. Beschwerden, Flatus (Winde) mit Stuhlabgang, Stuhldrang, fettiger/ölicher Stuhl, Flatulenz (Winde), flüssige Stühle, Abgang öligen Sekrets (Fäzes) und vermehrter Stuhlgang. Diese Symptome treten in der Regel zu Behandlungsbeginn auf und lassen nach einiger Zeit nach.

Zurzeit in den USA zusätzlich zugelassene Wirkstoffe (jedoch nicht in Europa):

- **Lorcaserin**

- in den USA zurzeit zugelassene Präparate:  
Belviq [200, 201] (Tablette [10 mg]; Einnahme: zweimal täglich eine Tablette);  
Belviq XR [202, 203] (Retard-Tablette [20 mg]; Einnahme: einmal täglich eine Tablette);
- Wirkmechanismus:  
Der Wirkstoff Lorcaserin ist ein relativ selektiver Agonist des *5HT2c-Rezeptors*. Das heißt, er führt zur Aktivierung dieses Rezeptors. Die Aktivierung dieses Rezeptors führt anschließend im Gehirn zu einer Regelung bzw. Minderung des Appetits.
- Nebenwirkungen:  
Sehr häufig (mehr als 1 von 20 Personen; nicht-DiabetikerInnen) (*Belviq/BelviqXR*): Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation;  
Sehr häufig (mehr als 1 von 20 Personen; DiabetikerInnen) (*Belviq/BelviqXR*): Hypoglykämie, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Husten, Müdigkeit;  
Sowohl *Belviq* als auch *Belviq XR* sollten nicht während einer Schwangerschaft eingenommen werden. Die Präparate sind nicht geeignet für die gemeinsame Einnahme mit anderen serotonergen oder antidopaminergen Wirkstoffen, da ansonsten die Gefahr eines *Serotonin-Syndroms* besteht. *Belviq/Belviq XR* können das Risiko für die Entwicklung einer kardialen Valvulopathie erhöhen und sind bei entsprechenden Symptomen abzusetzen.

- **Phentermin/Topiramate**

- in den USA zurzeit zugelassene Präparate:  
Qsymia [204, 205] (Kapsel [3,75 mg / 23 mg, 7,5 mg / 46 mg, 11,25 mg / 69 mg, 15 mg / 92 mg]; Einnahme: einmal täglich morgens eine Kapsel [abendliche Einnahme vermeiden, um Schlafstörungen zu verhindern], 3,75 mg / 23 mg pro Tag für die ersten 14 Tage danach soll die Dosierung auf 7,5 mg / 46 mg erhöht werden);

- Wirkmechanismus:

Der Wirkstoff *Phentermin* verursacht als Sympathomimetikum u.a. zentral eine Erhöhung der Neurotransmitterkonzentration (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin) im synaptischen Spalt, und führt so zu einer zentralen Stimulation und Appetithemmung durch die teilweise Unterdrückung des Hungersignals. Die Wirkung schwächt sich bei fortgesetzter Therapie ab, deshalb ist für eine gleichbleibende Wirkung eine kontinuierliche Dosiserhöhung notwendig (Gewöhnugseffekt).

Der Wirkstoff *Topiramate* wirkt u.a. als Inhibitor der Carboanhydrase, und bewirkt u.a. die Erhöhung des Neurotransmitters *GABA*. Dadurch kommt es wahrscheinlich zu einer Unterdrückung des Hungergefühls, sowie zur Steigerung des Sättigungsgefühls. Der genaue Wirkmechanismus von Topiramate bei der Gewichtsreduktion ist allerdings noch nicht geklärt [206].

- Nebenwirkungen:

Sehr häufig (mehr als 1 von 20 Personen) (*Qsymia*): Parästhesien, Benommenheit, Dysguesie (Schmeckstörung), Schlafstörungen, Obstipation, Mundtrockenheit;

*Qsymia* sollte nicht in der Schwangerschaft, bei Vorliegen eines Glaukoms, einer Schilddrüsenüberfunktion oder gleichzeitiger Einnahme eines MAO-Hemmers eingenommen werden. Da *Qsymia* zu einer Erhöhung der Herzfrequenz führen kann, ist diese vor allem bei PatientInnen mit einer Herz- oder cerebrovaskulären Erkrankung zu überwachen. Ebenso ist das Medikament nicht geeignet, wenn Symptome einer Depression oder gar Suizidalität vorliegt. Weiters ist Phentermin ein Amphetamin-Derivat und kann, ähnlich wie Amphetamine eine psychische Abhängigkeit hervorrufen und ist somit suchtfördernd.

Die medikamentöse Gewichtsreduktion ist Hauptgegenstand dieser Arbeit. Die aktuellen Ergebnisse der medizinischen Forschung zu diesem Thema werden ausführlich im Ergebnisteil besprochen. Da der Blutdruck durch diese Form der medikamentösen Therapie nicht direkt, sondern erst über die Reduktion des Gewichts beeinflusst wird, fällt sie nicht in die Schiene der „eigentlichen“ blutdrucksenkenden medikamentösen Therapie, sondern stellt eine eigene Therapieform im Rahmen der Gewichtsreduktion dar (siehe auch Kapitel 3.2.1.5.1 „Medikamentöse blutdrucksenkende Therapie“).

### 3.3 Systematischer Review zur medikamentösen Gewichtsreduktion bei hypertonen PatientInnen

#### 3.3.1 Suchergebnisse

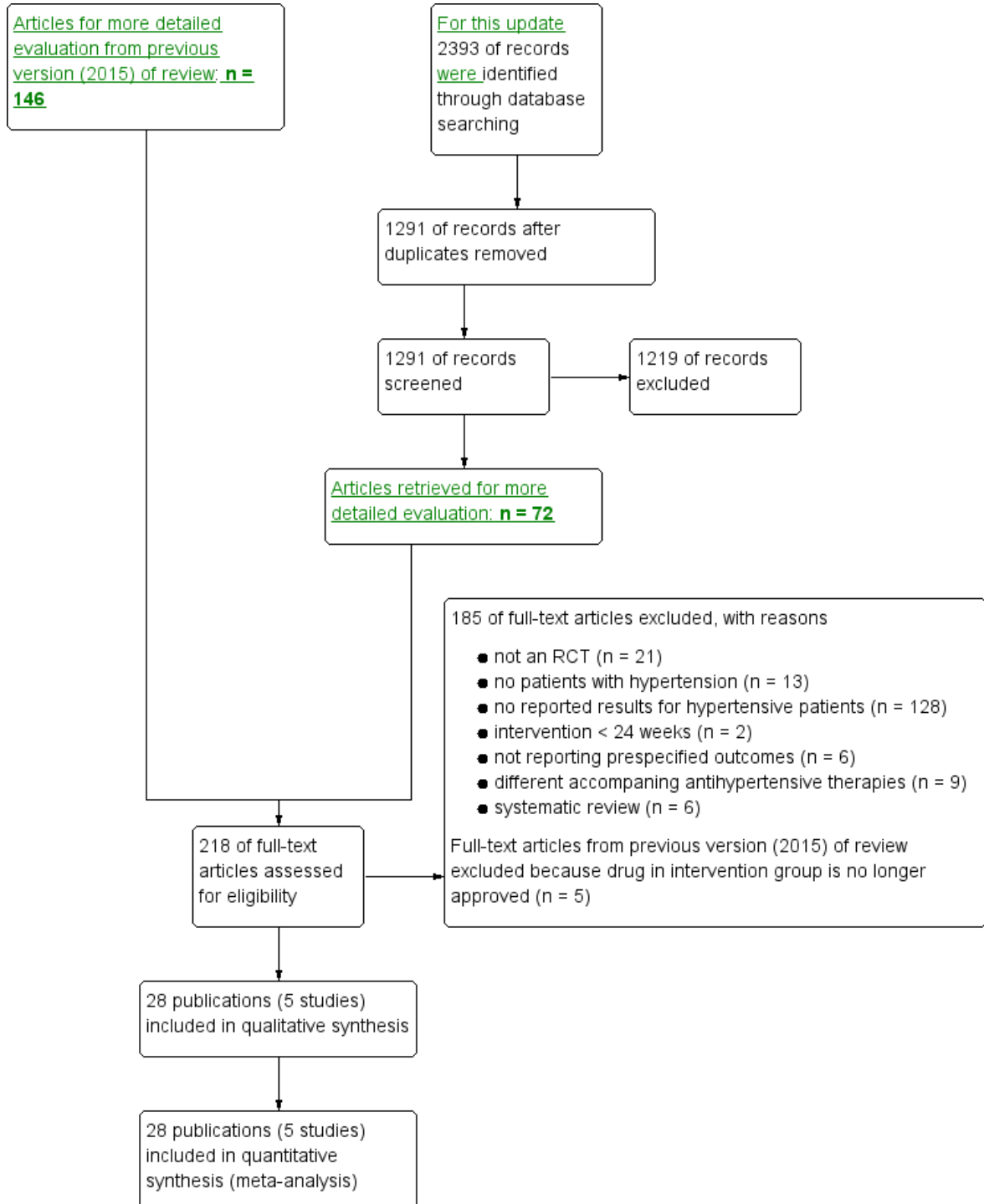


Abbildung 10: Flow-Diagramm zum Ergebnis der Literatursuche

Die Recherche in den angegebenen elektronischen Datenbanken ergab, abzüglich von Duplikaten, 1291 Treffer. Davon waren auf Abstract-Ebene 1219 nicht für den Review

relevant. Durch die Handsuche konnten keine weiteren relevanten Publikationen identifiziert werden. Damit verblieben insgesamt 72 Publikationen zur weiteren Begutachtung im Volltext.

Da es sich bei diesem Review um ein Update eines früheren Reviews handelt, konnte auf die 146 relevanten Publikationen der vorherigen Version [58] zurückgegriffen werden. Unter diesen Publikationen befand sich auch ein *IQWiG-Bericht* [59], aus welchem Daten zu einer nicht publizierten Subgruppenanalyse von hypertensiven PatientInnen der *XENDOS-Studie* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61] entnommen werden konnten.

Zusammengenommen wurden also 218 Publikation auf Titel-/Abstract-Ebene für diesen Review als potentiell geeignet beurteilt. Auf Volltext-Ebene wurden davon 185 Publikationen ausgeschlossen. Für das Review-Update wurden außerdem jene 5 Publikationen der früheren Review-Version ausgeschlossen, welche den Effekt des Wirkstoffes *Sibutramin* untersuchten, da dieser Wirkstoff für die untersuchte Indikation nicht mehr zugelassen ist, und daher zum jetzigen Zeitpunkt als nicht mehr relevant erscheint. Hingegen wurden 3 neue Publikationen aus den aktuellen Suchergebnissen hinzugefügt. So setzen sich die schlussendlich inkludierten 28 Publikationen, welche insgesamt 5 Studien beschreiben, aus 25 Publikationen aus der vorhergehenden Version des Reviews, sowie aus 3 Publikationen der aktuellen Recherche zusammen. Alle inkludierten Publikationen wurden nach dem Jahr 2000 veröffentlicht, und bis auf den *IQWiG-Bericht* [59], welcher in deutscher Sprache veröffentlicht wurde, lagen alle Publikationen in englischer Sprache vor.

In der folgenden Auflistung werden die inkludierten Studien angeführt, welche einerseits den Wirkstoff *Orlistat* mit Placebo verglichen, nachfolgend jene, welche die Wirkstoffkombination *Phentermin/Topiramate* mit Placebo verglichen. Es konnten keine relevanten Studien identifiziert werden, welche die Wirkstoffe *Liraglutid*, *Lorcaserin* oder die Kombination aus *Naltrexon/Bupropion* bei hypertensiven PatientInnen untersuchten.

### 3.3.2 Orlistat vs. Placebo

#### 3.3.2.1 Inkludierte Studien

Alle vier inkludierten Studien (*Bakris 2002* [207], *Cocco 2005* [208], *Guy-Grand 2004* [209], *XENDOS 2011-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61]) wiesen ein paralleles, doppelblindes Studiendesign auf. Lediglich einer Studie (*Cocco 2005* [208]) war kein industrielles Sponsoring zu entnehmen. Ebenso wies diese Studie kein multi-zentrisches Design auf, sondern wurde nur an einem einzelnen Studienzentrum durchgeführt.

Insgesamt waren in diesen vier Studien 3182 hypertensive PatientInnen inkludiert. Diese wiesen einen Altersdurchschnitt von 46 bis 55 Jahren und einen Blutdruck zu Studienbeginn von 142 bis 154 mmHg (systolisch) zu 85 bis 98 mmHg (diastolisch) auf. Die mittlere Behandlungsdauer der PatientInnen betrug 6 bis 48 Monate. Dabei erhielten die PatientInnen entweder 120 mg des Wirkstoffes *Orlistat* (Interventionsgruppe) oder *Placebo* (Kontrollgruppe). Die Verabreichung der Präparate erfolgte dabei dreimal pro Tag.

Keine Studie untersuchte die Gesamtmortalität oder die Auswirkungen auf kardiovaskuläre Erkrankungen als vordefinierten primären Endpunkt. Nebenwirkungen bzw. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurden hingegen von allen Studien untersucht. Ebenso beschrieben alle Studien die durchschnittliche Änderung, sowohl des systolischen, als auch des diastolischen Blutdrucks, sowie die durchschnittliche Änderung des Körpergewichts.

Durchgeführte AutorInnenanfragen lieferten keine weiteren Informationen zu noch nicht publizierten Ergebnissen.

### 3.3.2.2 Risk of Bias

Bei allen Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien. In Bezug auf den Selektionsbias wurde bei drei Studien (*Cocco 2005* [208], *Guy-Grand 2004* [209], *XENDOS 2001-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61]) das Risiko als gering („low“) eingestuft. Bei *Bakris 2002* [207] konnte das Bias-Risiko nur als unklar („unclear“) eingestuft werden, da die Methode der Randomisierung der PatientInnen nicht angegeben wurde.

Die Verblindung aller inkludierten Studien wurde als doppelblind beschrieben, jedoch wurde diese in drei Studien (*Bakris 2002* [207], *Cocco 2005* [208], *Guy-Grand 2004* [209]) hinsichtlich der konkreten Verblindung der StudienteilnehmerInnen und des involvierten Studienpersonals nicht ausreichend dargestellt. Eine Verblindung für die gesamte Dauer der Studie konnte anhand von zusätzlichen AutorInnen-Informationen nur im Falle der Studie *Cocco 2005* [208] angenommen werden. Da bei allen inkludierten Studien jedoch keine eindeutigen Anhaltspunkte vorlagen, dass die Verblindung der StudienteilnehmerInnen bzw. des involvierten Studienpersonals nicht gebrochen wurde, wurde bei einer möglichen Beeinflussung des jeweiligen Endpunktes durch eine unzureichende Verblindung das Biasrisiko als unklar („unclear“) bewertet. Insofern keine Beeinflussung des jeweiligen Endpunktes durch methodische Mängel bei der Verblindung möglich erschien, wurde das Biasrisiko als niedrig („low“) bewertet.

Bezüglich des Attrition Bias lagen in zwei Studien (*Cocco 2005* [208], *Bakris 2002* [207]) vollständige Ergebnisdaten für die Endpunkte *Gesamtmortalität*, *unerwünschte Ereignisse*, *Änderung des Blutdrucks* sowie *Änderung des Körpergewichts* vor. In diesen zwei Studien war entweder kein „Loss-to-follow-up“ vorhanden, d.h. für alle randomisierten PatientInnen lagen zum Studienende auch Ergebnisse vor (*Cocco 2005* [208]), oder es wurden alle Gründe für Studienabbrüche oder für ein „Loss-to-follow-up“ angegeben und nachvollziehbar beschrieben (*Bakris 2002* [207]). Das Biasrisiko aufgrund fehlender Daten konnte für die Studien *Cocco 2005* [208][208] und *Bakris 2002* [207][207] für die genannten Endpunkte als niedrig („low“) bewertet werden. Für den Endpunkt *kardiovaskuläre Morbidität* wurde das Verzerrungspotenzial hingegen als hoch („high“) eingeschätzt. Einzelne Ergebnisse waren nur im Rahmen von unerwünschten Ereignissen angeführt, und es konnte nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass diese Angaben vollständig waren. In einer Studie wurden die Studienabbrüche zwar für die gesamte Studienpopulation angegeben, jedoch nicht für die hypertensive Subgruppe (*Guy-Grand 2004* [209]). In den Publikationen zur *XENDOS-Studie* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61] waren die Angaben über die Gründe für einen Studienabbruch nicht vollständig. Weiters wurde in den Publikationen über die

*XENDOS-Studie* die *kardiovaskuläre Morbidität* nur im Kontext des Auftretens von unerwünschten Ereignissen beschrieben, also ist nicht klar ob es sich hier um vollständige Daten handelt. Das Biasrisiko wurde deswegen als hoch („*high*“) eingestuft.

Das Risiko für Reporting Bias wurde für alle Studien als unklar („*unclear*“) eingestuft, da entweder kein Studienprotokoll einsehbar war (*Bakris 2002* [207], *Cocco 2005* [208], *Guy-Grand 2004* [209], oder keine vollständige Publikation einer Studie vorhanden war (*XENDOS 2001-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61]). Auch kam es vor, dass Ergebnisse zu Endpunkten berichtet wurden, die nicht vorab festgelegt waren (*Bakris 2002* [207]).

Keine der inkludierten Studien wies einen signifikanten Unterschied bezüglich der Hauptcharakteristika der StudienteilnehmerInnen der unterschiedlichen Gruppen auf Baseline-Niveau auf. In Publikationen zu zwei Studien (*Bakris 2002* [207], *XENDOS 2001-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61]) kam es jedoch zu dem Umstand, dass, aufgrund der hohen Abbruchrate der StudienteilnehmerInnen und der nicht bekannten Verbleibdauer der StudienteilnehmerInnen, das Bias-Risiko, trotz der *LOCF-Methode* („*Last observation carried forward*“) in den Analysen, als erhöht angesehen wurde. Auch fanden sich widersprüchliche Angaben innerhalb einer Publikation bezüglich der Zahl der StudienteilnehmerInnen (*Bakris 2002* [207]).

### 3.3.2.3 Effekt der untersuchten Intervention

Drei von vier Studien (*Bakris 2002* [207], *Cocco 2005* [208], *XENDOS 2001-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61]) berichteten über die Mortalität (siehe *Abbildung 11*). Davon wurde in zwei Studien (*Bakris 2002* [207], *Cocco 2005* [208]) von keinem Todesfall berichtet, und in einer Studie (*XENDOS 2001-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61]) gab es insgesamt drei Todesfälle (zwei in der erste Subgruppe [diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg] bzw. ein Todesfall in der zweiten Subgruppe [systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg], jeweils in der Interventionsgruppe mit Orlistat). In der Placebogruppe kam es zu keinen Todelfällen.

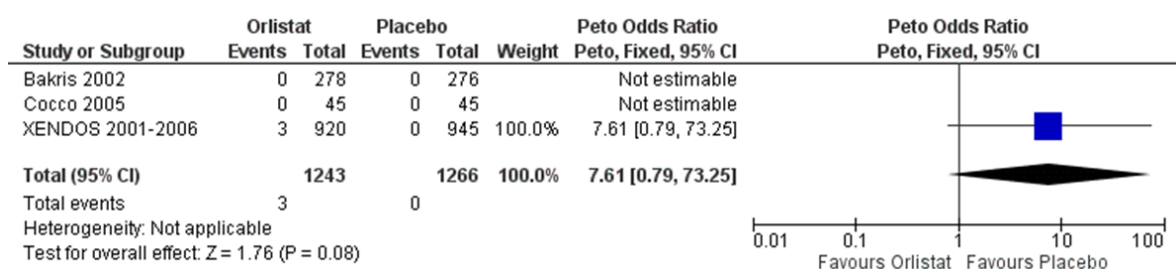


Abbildung 11: Orlistat gegen Placebo (gesamte Mortalität)  
(Forest Plot-Diagramm), Metanalyse mit 3 betroffenen von insgesamt 2509 inkludierten PatientInnen

Ergebnisse zu kardiovaskulären Ereignissen wurden in drei Studien (*Bakris 2002* [207], *Cocco 2005* [208], (*XENDOS 2001-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61][59<sup>19-119</sup>, 60, 61]) im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet.

In einer Studie (*Bakris 2002* [207]) erlitten zwei PatientInnen in der Orlistat-Gruppe eine Herzinfarkt, zwei weitere TeilnehmerInnen klagten über Brustschmerz und eine Person erlitt eine Vorhofflimmerarrhythmie. In der Placebogruppe, erlitt eine Person einen Herzinfarkt, eine Person eine Verschlechterung der koronaren Herzkrankheit und zwei PatientInnen litten unter Brustschmerz.

In der zweiten Studie (*Cocco 2005* [208]) wurde berichtet, dass bei PatientInnen mit einer Ejektionsfraktion der linken Herzkammer (LVEF) von unter 50 %, diese sich unter Placebo nicht änderte, sich in der Orlistat Gruppe jedoch um 4,3 % besserte ( $P < 0,001$ ).

In den Publikationen zur *XENDOS-Studie* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61] traten sowohl in der Subgruppe 1 (diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg), als auch in der Subgruppe 2 (systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg) bei 17 % der Orlistat- und bei 19 % der Placebogruppe unerwünschte vaskuläre Ereignisse auf.

Generell wurde in zwei Studien (*Bakris 2002* [207], *XENDOS 2001-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61]) Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen berichtet, wobei die Metaanalyse keinen Unterschied zwischen Interventions- (Orlistat) und Kontrollgruppe (Placebo) zeigte (siehe *Abb. 12* und *Tab. 2*).

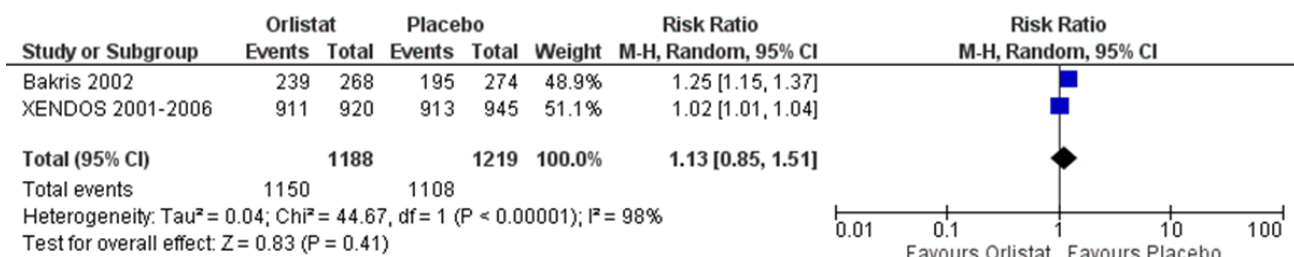


Abbildung 12: Orlistat vs. Placebo (gesamte unerwünschte Ereignisse)  
(Forest Plot-Diagramm), Metaanalyse mit 2258 betroffenen von insgesamt 2407 inkludierten PatientInnen

Über schwere unerwünschte Ereignisse (serious adverse events [SAEs]) wurde in drei Studien (*Bakris 2002* [207], *Cocco 2005* [208], *XENDOS 2001-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61]) berichtet. Die Metaanalyse zeigte dabei, dass insgesamt signifikant mehr SAEs bei PatientInnen mit Orlistat als bei jenen mit Placebo auftraten (siehe *Abb. 13*).

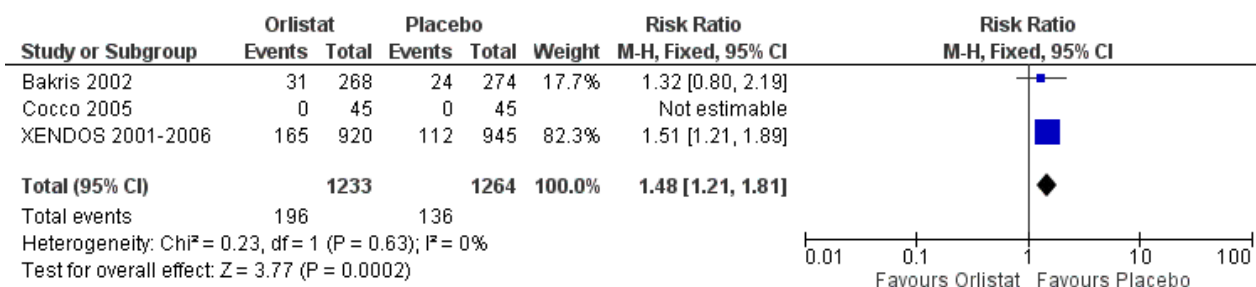


Abbildung 13: Orlistat vs. Placebo (schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs) (Forest Plot-Diagramm), Metaanalyse mit 332 betroffenen von insgesamt 2497 inkludierten PatientInnen

In *Bakris 2002* [207] traten unerwünschte Ereignisse signifikant öfter bei PatientInnen der Orlistatgruppe (89 %) als in der Placebogruppe (71 %) auf [P-Wert < 0,001]. Von diesen betroffenen PatientInnen brachen deshalb sowohl in der Orlistat-, als auch in der Placebogruppe jeweils ca. 7 % die weitere Teilnahme an der Studie ab.

Adverse event	Orlistat (%)	Placebo (%)	P value
Overall	89	71	< 0.001
Leading to withdrawal	6.7	7.3	
Serious	11.7	8.6	
Possibly related to Rx	0.0	0.0	
Leading to withdrawal	0.4	1.5	
Necessitating reduced dose	3.0	3.4	
Death	0	0	
Gastrointestinal	72.5	43.6	< 0.001
Leading to withdrawal	7.5	5.0	
Other body systems			
Infectious	46.1	37.7	
Musculoskeletal	22.8	15.5	< 0.05
All other systems	61.4	50.6	< 0.05
Leading to withdrawal	1.1	5.3	< 0.01

Abbildung 14: Orlistat vs. Placebo (unerwünschten Ereignisse) in BAKRIS 2002

In dieser Studie wurden von den gesamten unerwünschten Ereignissen 12 % in der Orlistat- und 9 % in der Placebogruppe als *schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs)* eingestuft. Keine von ihnen wurde mit der Studienmedikation direkt in Verbindung gebracht.

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten in der Interventionsgruppe mit Orlistat (73 %) signifikant öfter auf als in der Placebogruppe (44 %) [P-Wert < 0,001], was bei 8 % der betroffenen PatientInnen in der Orlistatgruppe und bei 5 % in der Placebogruppe zu einem vorzeitigen Studienabbruch führte.

Ebenso kamen muskuloskeletale Nebenwirkungen signifikant öfter in der Orlistat- (23 %), als in der Placebogruppe (16 %) vor [P-Wert: < 0,05].

In *Cocco 2005* [208] wurden keine Ergebnisse zu schweren Nebenwirkungen und auch keine gesamten unerwünschten Ereignisse berichtet (siehe *Tab. 2*). Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden in beiden Gruppen als die häufigsten Nebenwirkungen angegeben.

Von milden gastrointestinalen Nebenwirkungen in den ersten vier Wochen der Studie waren in der Orlistatgruppe 36 % und in der Placebogruppe 24 % der StudienteilnehmerInnen betroffen.

Für die Studie *Guy-Grand 2004* [209] konnten keine Daten zu unerwünschten Ereignissen für die hypertensive Subgruppe identifiziert werden. Hier wurden lediglich Nebenwirkungen beschrieben, die die ganze Population, bestehend aus Personen mit und ohne Bluthochdruck, betrafen.

In den Publikationen zur *XENDOS-Studie* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61] wurden unerwünschte Ereignisse für beide Subgruppen beschrieben (siehe *Tab. 2*):

<i>Studie</i>	<b>Intervention vs. Vergleich</b>	<b>Alle unerwünschten Ereignisse (n [%])</b>	<b>Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (n [%])</b>	<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (n [%])</b>
<i>Bakris 2002</i>	Orlistat	239 [89]	18 [6,7]	31 [11,7]
	Placebo	195 [71]	20 [7,3]	24 [8,6]
<i>Cocco 2005</i>	Orlistat	-	-	0 [0]
	Placebo	-	-	0 [0]
<i>Guy-Grand 2004</i>	Orlistat	-	-	-
	Placebo	-	-	-
<i>XENDOS 2001-2006</i>	Orlistat (SG 1)	403 [99]	37 [9]	73 [18]
	Placebo (SG 1)	420 [96]	17 [4]	52 [12]
	Orlistat (SG 2)	508 [99]	46 [9]	92 [18]
	Placebo (SG 2)	493 [97]	20 [4]	60 [12]

*Tabelle 2: Orlistat vs. Placebo (gesamte unerwünschte Ereignisse) und schwere Nebenwirkungen (Fehlende Daten wurden entweder nicht angegeben oder sind nicht für eine Auswertung verwertbar gewesen) SG: Subgruppe, n: Anzahl, unerwünschte Ereignisse = Nebenwirkungen*

### Subgruppe 1 (diastolischer Blutdruck $\geq$ 90 mmHg):

Hier wurden bei 99 % der TeilnehmerInnen in der Orlistatgruppe unerwünschte Ereignisse angegeben und bei 96 % der Placebogruppe. Von den TeilnehmerInnen in der Orlistatgruppe traten bei 18 % schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs) auf, in der Placebogruppe hingegen bei 12 %. Gastrointestinale Nebenwirkungen waren bei StudienteilnehmerInnen, welche Orlistat erhielten, häufiger (90 %), als in der Placebogruppe (70 %). Muskuloskeletale, neurologische, dermatologische und vaskuläre Nebenwirkungen traten hingegen in beiden Gruppen ca. gleich häufig auf. Aufgrund der unerwünschten Ereignisse beendeten mehr Personen in der Orlistatgruppe (9 %), als Personen in der Placebogruppe (4 %) frühzeitig die Teilnahme an der Studie, wobei hier nicht klar war, ob diese Nebenwirkungen tatsächlich auf die Studienmedikation zurückzuführen waren.

Subgruppe 2 (systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg):

Für diese Subgruppe wurden unerwünschte Ereignisse öfter in der Orlistatgruppe (99 %), als in der Placebogruppe (97 %) berichtet. Schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs) traten ebenso öfter in der Orlistat- (18 %) als in der Placebogruppe (12 %) auf. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten häufiger bei PatientInnen auf, die Orlistat erhielten (93 %), als bei PatientInnen, die ein Placebo erhielten (71 %). Muskuloskelettale, neurologische, dermatologische und vaskuläre Nebenwirkungen traten dagegen in beiden Gruppen ca. gleich häufig auf. Aufgrund der unerwünschten Ereignisse beendeten mehr Personen in der Orlistatgruppe (9 %), als Personen in der Placebogruppe (4 %), frühzeitig die Teilnahme an der Studie.

Es wurde für den Endpunkt Änderung des Körpergewichts festgestellt, dass der Wirkstoff Orlistat das Körpergewicht der PatientInnen signifikant stärker senkt als Placebo. Dieser Effekt zeigte sich in allen inkludierten Studien (*Bakris 2002* [207], *Cocco 2005* [208], *Guy-Grand 2004* [209], *XENDOS 2001-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61]). Eine Metaanalyse ergab, dass Orlistat das Gewicht der PatientInnen im Schnitt um 3,7 kg stärker senken konnte als Placebo (95 % Konfidenzintervall, -4,7 kg bis -2,8 kg) (siehe *Abb. 15* und *Tab. 3*).

Der Heterogenitätstest ergab einen P-Wert von 0,03 ( $I^2 = 66$  %). Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen zu den Studienqualitäten, zu Unterschieden hinsichtlich Studiendesign und -dauer, Sample Größe, der Interventionen oder den Charakteristika der inkludierten PatientInnen ergaben keine Hinweise auf mögliche Gründe für die Heterogenität der Studienergebnisse.

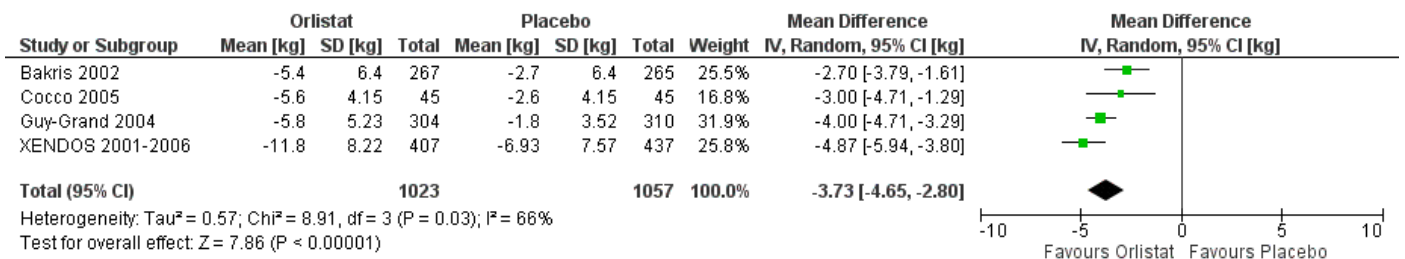


Abbildung 15: Orlistat vs. Placebo (Beeinflussung des Körpergewichts);  
 (Forest Plot-Diagramm), Metaanalyse mit 2110 inkludierten PatientInnen

<b>Studie</b>	<b>Intervention vs. Vergleich</b>	<b>Baseline (BL) (Ø kg /Std.Abw.)</b>	<b>Nach 6 Monaten (Ø kg /Std.Abw.)</b>	<b>Nach 12 Monaten (Ø kg /Std.Abw.)</b>	<b>Nach 48 Monaten (Ø kg /Std.Abw.)</b>	<b>Änderung: BL zu Studienende (ØΔ kg /Std.Abw.)</b>
<b>Bakris 2002<sup>3</sup></b>	Orlistat	101,2 [1,0] <sup>1</sup>	-	-	-	-5,4 [6,4] / P < 0,001
	Placebo	101,5 [1,0] <sup>1</sup>	-	-	-	-2,7 [6,4]
<b>Cocco 2005</b>	Orlistat	106,9 [5,7]	101,6 [4,5]	-	-	-5,42 <sup>2</sup> / P < 0,001
	Placebo	105,9 [5,9]	103,5 [5,3]	-	-	-2,5 <sup>2</sup>
<b>Guy-Grand 2004</b>	Orlistat	93,9 [0,8] <sup>1</sup>	-	-	-	-5,8 [0,3] / P < 0,0001
	Placebo	93,5 [0,8] <sup>1</sup>	-	-	-	-1,8 [0,2]
<b>XENDOS 2001-2006</b>	Orlistat (SG 1)	117 [18]	106 [17]	105 [18]	110 [19]	-6,6 [8,6] / P < 0,001
	Placebo (SG 1)	115 [18]	108 [18]	108 [19]	111 [20]	-3,8 [7,8]
	Orlistat (SG 2)	117 [17]	106 [17]	105 [17]	110 [18]	-6,8 [8,7] / P < 0,001
	Placebo (SG 2)	116 [18]	109 [18]	110 [19]	113 [19]	-3,2 [7,4]

Tabelle 3: Orlistat vs. Placebo (Ø Δ Körpergewicht)

(durchschnittliche Änderung des Körpergewichts)

(Fehlende Daten wurden entweder nicht angegeben oder sind nicht für eine Auswertung verwertbar gewesen)

<sup>1</sup> Wert wurde in Studie als Standardabweichung angegeben, aufgrund der kleinen Zahl handelt es sich aber wahrscheinlich um den Standardfehler.

<sup>2</sup> Die publizierten Werte sind nicht ident, die Daten wurden nach persönlicher Rücksprache mit dem Studienautor korrigiert.

<sup>3</sup> Dieser Studie waren nur die Daten von 267 der 278 PatientInnen der Orlistatgruppe und von 265 der 276 PatientInnen der Placebogruppe zu entnehmen.

Ø: Durchschnitt, Δ: Änderung, BL: Baseline, Std.Abw.: Standardabweichung, SG: Subgruppe;

Alle vier inkludierten Studien (*Bakris 2002* [207][207], *Cocco 2005* [208][208], *Guy-Grand 2004* [209][209], *XENDOS 2001-2006* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61]) berichteten über die Änderungen des Blutdrucks.

Die Metaanalyse zur Änderung des systolischen Blutdrucks ergab, dass Orlistat den Blutdruck signifikant stärker senkt als Placebo (siehe *Abb. 16* und *Tab. 4*). Im Schnitt konnte Orlistat den Blutdruck um 2,58 mmHg stärker senken als Placebo (95 % Konfidenzintervall, -3,8 mmHg bis -1,4 mmHg). Der Heterogenitätstest ergab einen P-Wert von 0,2 (I<sup>2</sup>= 36 %). Bei der *XENDOS-Studie* [59<sup>19-119</sup>, 60, 61] wurden für die Metaanalyse die Ergebnisse nach 12 Monaten Studiendauer aus der Subgruppe 1 verwendet.

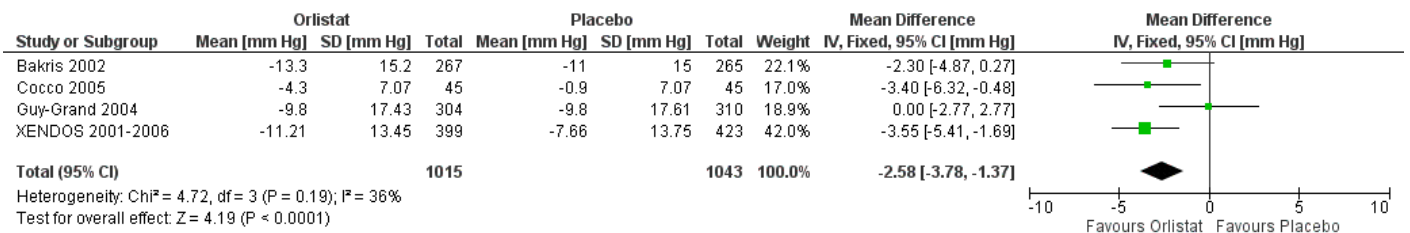


Abbildung 16: Orlistat vs. Placebo (Beeinflussung des systolischen Blutdrucks)  
 (Forest Plot-Diagramm), Metaanalyse mit insgesamt 2110 inkludierten PatientInnen

Studie	Intervention vs. Vergleich	Baseline (BL) (Ø syst. BD /Std.Abw.)	Nach 6 Monaten (Ø syst. BD /Std.Abw.)	Nach 12 Monaten (Ø syst. BD /Std.Abw.)	Nach 48 Monaten (Ø syst. BD /Std.Abw.)	Änderung: BL zu Studienende <sup>3</sup> (Ø Δ mmHg /Std.Abw.)
<b>Bakris 2002<sup>4</sup></b>	Orlistat	154 [13]	-	-	-	-13,3 [15,2] / ns
	Placebo	151 [13]	-	-	-	-11,0 [15,0]
<b>Cocco 2005</b>	Orlistat	145,8 [9,8]	141,5 [12,5]	-	-	-4,3 / P = 0,025
	Placebo	142,1 [6,2]	141,2 [8,8]	-	-	-0,9
<b>Guy-Grand 2004</b>	Orlistat	150,0 [0,8] <sup>1</sup>	-	-	-	-9,8 [1] / ns
	Placebo	152,2 [0,9] <sup>1</sup>	-	-	-	-9,8 [1]
<b>XENDOS 2001-2006</b>	Orlistat (SG 1)	146 [13]	135 [14]	135 [14]	137 [15]	-8,8 [14,8] / P = 0,024
	Placebo (SG 1)	146 [12]	136 [15]	138 [16]	139 [16]	-6,4 [15,1]
	Orlistat (SG 2)	149 [10]	125 [14]	135 [14]	138 [15]	-11,5 [14,9] / P < 0,002
	Placebo (SG 2)	149 [8]	138 [14]	140 [14]	140 [15]	-8,6 [14,3]

Tabelle 4: Orlistat vs. Placebo (Ø Δ syst. BD)  
 (durchschnittliche Änderung des systolischen Blutdrucks)  
 (Fehlende Daten wurden entweder nicht angegeben oder sind nicht für eine Auswertung verwertbar gewesen)

<sup>1</sup> Wert wurde in Studie als Standardabweichung angegeben, aufgrund der kleinen Zahl handelt es sich aber wahrscheinlich um den Standardfehler.

<sup>2</sup> Die publizierten Werte sind nicht ident, die Daten wurden nach persönlicher Rücksprache mit dem Studienautor korrigiert.

<sup>3</sup> Hier ist die durchschnittliche Änderung des systolischen Blutdrucks gemeint, wenn nicht explizit anders angeführt.

<sup>4</sup> Dieser Studie waren nur die Daten von 267 der 278 PatientInnen der Orlistatgruppe und von 265 der 276 PatientInnen der Placebogruppe zu entnehmen. Ø: Durchschnitt, Δ: Änderung, BL: Baseline, Std.Abw.: Standardabweichung, SG: Subgruppe; syst. BD: systolischer Blutdruck, ns: nicht signifikant

Die Metaanalyse zur Änderung des diastolischen Blutdrucks ergab, dass Orlistat den Blutdruck signifikant stärker senkt als Placebo (siehe Abb.17 und Tab.5). Im Schnitt konnte Orlistat den Blutdruck um 1,97 mmHg stärker senken als Placebo (95 % Konfidenzintervall, -2,7 mmHg bis -1,2 mmHg). Der Heterogenitätstest ergab einen P-Wert von 0,1 (I<sup>2</sup> = 47 %). Bei der XENDOS-Studie [59<sup>19-119</sup>, 60, 61] wurden für die Metaanalyse die Ergebnisse nach 12 Monaten Studiendauer aus der Subgruppe 1 verwendet.

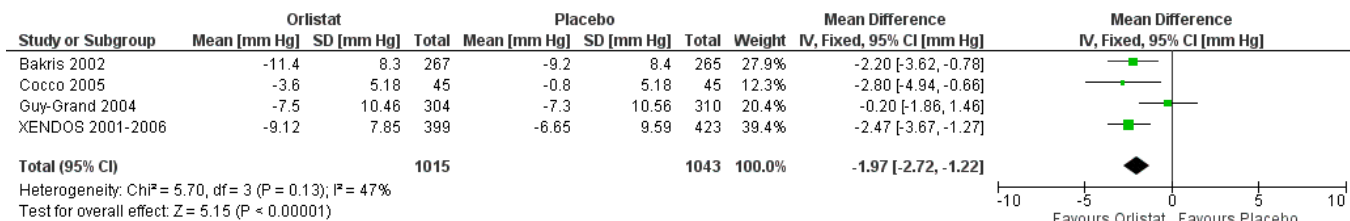


Abbildung 17: Orlistat vs. Placebo (Beeinflussung des diastolischen Blutdrucks)  
 (Forest Plot-Diagramm), Metaanalyse mit insgesamt 2058 inkludierten PatientInnen

Studie	Intervention vs. Vergleich	Baseline (BL) (Ø diast. BD [Std.Abw.])	Nach 6 Monaten (Ø diast. BD [Std.Abw.])	Nach 12 Monaten (Ø diast. BD [Std.Abw.])	Nach 48 Monaten (Ø diast. BD [Std.Abw.])	Änderung: BL zu Studienende <sup>3</sup> (ØΔ mmHg [Std.Abw.])
<b>Bakris 2002<sup>4</sup></b>	Orlistat	98,4 [3,7]	-	-	-	-11,4 [8,3] / P = 0,002
	Placebo	98,3 [3,5] <sup>1</sup>	-	-	-	-9,2 [8,4]
<b>Cocco 2005</b>	Orlistat	87,8 [7,3]	84,2 [8,6]	-	-	-3,6 / P = 0,012
	Placebo	85,3 [5,6]	84,5 [7,3]	-	-	-0,8
<b>Guy-Grand 2004</b>	Orlistat	96,9 [0,3] <sup>2</sup>	-	-	-	-7,5 [0,6] / ns
	Placebo	97,0 [0,3] <sup>2</sup>	-	-	-	-7,3 [0,6]
<b>XENDOS 2001-2006</b>	Orlistat (SG 1) <sup>5</sup>	95 [6]	86 [8]	86 [8]	87 [9]	-8,1 [9,3] / P < 0,006
	Placebo (SG 1) <sup>5</sup>	95 [5]	88 [9]	88 [10]	89 [10]	-6,2 [9,9]
	Orlistat (SG 2) <sup>5</sup>	91 [9]	84 [9]	85 [9]	86 [9]	-5,0 [9,9] / P < 0,001
	Placebo (SG 2) <sup>5</sup>	91 [8]	87 [9]	88 [10]	88 [10]	-3,0 [10,4]

Tabelle 5: Orlistat vs. Placebo (Ø Δ diast. BD)  
 (durchschnittliche Änderung des diastolischen Blutdrucks)  
 (Fehlende Daten wurden entweder nicht angegeben oder sind nicht für eine Auswertung verwertbar gewesen)  
<sup>1</sup> Die publizierte Standardabweichung betrug 35, sollte jedoch 3,5 betragen.  
<sup>2</sup> Wert wurde in Studie als Standardabweichung angegeben, aufgrund der kleinen Zahl handelt es sich aber wahrscheinlich um den Standardfehler.  
<sup>3</sup> Hier ist die durchschnittliche Änderung des diastolischen Blutdrucks gemeint, wenn nicht explizit anders angeführt.  
<sup>4</sup> Dieser Studie waren nur die Daten von 267 der 278 PatientInnen der Orlistatgruppe und von 265 der 276 PatientInnen der Placebogruppe zu entnehmen.  
<sup>5</sup> basierend auf den durch die LOCF-Methode entstandenen Ergebnissen: 399 (Orlistat, Subgruppe 1), 423 (Placebo, Subgruppe 1), 493 (Orlistat, Subgruppe 2), 504 (Placebo, Subgruppe 2) Ø: Durchschnitt, Δ: Änderung, BL: Baseline, Std.Abw.: Standardabweichung, SG: Subgruppe; diast. BD: systolischer Blutdruck, ns: nicht signifikant

### **3.3.3 Phentermin/Topiramate vs. Placebo**

#### **3.3.3.1 Inkludierte Studien**

Für die Fragestellung des Reviews konnte lediglich eine Studie (*CONQUER 2013* [20–30, 210–220]) als geeignet eingestuft, und somit inkludiert werden. Bei dieser randomisierten kontrollierten Studie handelt es sich um eine vom Hersteller initiierte Parallelstudie mit doppelblindem Studiendesign.

Insgesamt waren 2487 PatientInnen in dieser Studie inkludiert. Die Population bestand aus übergewichtigen und adipösen PatientInnen mit zwei oder mehr Komorbiditäten (Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes/Prädiabetes oder abdominale Adipositas).

Die hypertensive Subgruppe inkludierte 1305 PatientInnen mit einem durchschnittlichen Alter von 53 Jahren und einem durchschnittlichen Blutdruck (Baseline) von 134/84 mmHg. Ca. 90 % der PatientInnen der inkludierten Studie nahmen eine antihypertensive Medikation ein. In der hypertensiven Subgruppe befanden sich 216 PatientInnen mit unkontrollierter Hypertonie (Baseline). Die Interventionsphase der Studie betrug 52 Wochen.

In der Studie waren weder die Gesamtmortalität, noch die Auswirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen als primäre Endpunkte festgelegt. In den Publikationen fanden sich Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, im Rahmen derer auch Todesfälle und kardiovaskuläre Ereignisse berichtet wurden. Ebenso untersuchte die Studie die durchschnittliche Änderung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks, sowie die durchschnittliche Änderung des Körpergewichts.

Durchgeführte AutorInnenanfragen lieferten keine weiteren Informationen zu noch nicht publizierten Ergebnissen.

### 3.3.3.2 Risk of Bias

Hinsichtlich des Selection Bias wurde sowohl die Methode der Randomisierung sowie die der verblindeten Gruppenzuteilung (Allocation) adäquat beschrieben.

Die Verblindung der Studie wurde als doppelblind beschrieben. MitarbeiterInnen der Studie, StudienteilnehmerInnen und SponsorInnen wussten nicht, ob ein/e PatientIn ein Medikament oder ein Placebo bekam. Die verabreichten Präparate glichen sich in Größe und Form. Da aufgrund der publizierten Informationen anzunehmen ist, dass keine Beeinflussung der jeweiligen Endpunkte durch mangelnde Verblindung stattfand, wurde das Biasrisiko als niedrig („low“) eingestuft.

Bezüglich der Bewertung der Studie nach Gesichtspunkten eines möglichen Attrition Bias ist festzuhalten, dass die Anzahl der Studienabbrüche nur für die gesamte Studienpopulation angegeben wurde, nicht jedoch für die hypertensive Subgruppe. Für diese wurden nur die Studienabbrüche aufgrund von aufgetretenen Nebenwirkungen angegeben. Die Information über die Gründe für Studienabbrüche ist deshalb nicht vollständig. In weiterer Folge wurden alle Endpunkte in Bezug auf Attrition Bias mit unklar („unclear“) bewertet. Da in der Studie über kardiovaskuläre Morbidität nur im Kontext von unter der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen berichtet wurde und unklar blieb, ob die berichteten Ergebnisse vollständig waren, ist dieser Endpunkt mit einem hohen Biasrisiko („high“) bewertet worden.

Es stand kein einsehbares Studienprotokoll für eine Bewertung zur Verfügung, deshalb wurde die Studie in der Kategorie Reporting Bias mit unklar („unclear“) bewertet.

### 3.3.3.3 Effekt der untersuchten Intervention

Zur Gesamtmortalität wurde berichtet, dass eine Person in der Placebogruppe (Dyslipidämie-Subgruppe) im Laufe der Studie verstarb. In der hypertensiven Subgruppe kam es zu keinem Todesfall im Studienzeitraum.

In Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität war der Studie zu entnehmen, dass von den hypertensiven TeilnehmerInnen 2,3 % (7,5/46 mg Phen/Top) bzw. 3,7 % (15/92 mg Phen/Top) unter behandlungsbedingten kardiovaskulären Nebenwirkungen litten, dazu im Vergleich 1,7 % in der Placebogruppe. Palpitationen traten bei 0,8 % (7,5/46 mg Phen/Top), 1,2 % (15/92 mg Phen/Top) bzw. 0,6 % (Placebo) der hypertensiven PatientInnen auf. Schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen traten bei 6 und schwere vaskuläre Nebenwirkungen bei 2 hypertensiven PatientInnen auf. Ihre Gruppenzugehörigkeit wurde jedoch nicht berichtet.

Im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse wurde in Publikationen zur *CONQUER-Studie* [20–30, 210–220] berichtet, dass diese in der hypertensiven Subgruppe bei 85,4 % (7,5/46 mg Phen/Top), 88,8% (15/92 mg Phen/Top) bzw. bei 77,3 % (Placebo) der PatientInnen auftraten (siehe *Tab. 6*). Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 3,4 % (7,5/46 mg Phen/Top), 3,7 % (15/92 mg Phen/Top) bzw. 4,2 % (Placebo) der hypertensiven PatientInnen auf (siehe *Tab. 6*). Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren Mundtrockenheit (14,2 % [7,5/46 mg Phen/Top], 22,7 % [15/92 mg Phen/Top]) und Parästhesien (14,2 % [7,5/46 mg Phen/Top], 22,3 % [15/92 mg Phen/Top]), im Vergleich dazu jeweils 2,3 % (Placebo).

<i>Studie</i>	<b>Intervention vs. Vergleich</b>	<b>Alle unerwünschten Ereignisse (n [%])</b>	<b>Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (n [%])</b>	<b>Schwere Unerwünschte Ereignisse (n [%])</b>
<i>CONQUER 2013</i>	Phen/Top [7,5/46 mg]	223 [85,4]	31 [11,9]	9 [3,4]
	Phen/Top [15/92 mg]	462 [88,8]	103 [19,8]	19 [3,7]
	Placebo	405 [77,3]	51 [9,7]	22 [4,2]

*Tabelle 6: Phen/Top vs. Placebo (gesamte unerwünschte Ereignisse) und schwere Nebenwirkungen (Fehlende Daten wurden entweder nicht angegeben oder sind nicht für eine Auswertung verwertbar gewesen)  
n: Anzahl, Phen/Top: Phentermin/Topiramate, unerwünschte Ereignisse = Nebenwirkungen*

In Hinsicht auf die Gewichtsreduktion bei PatientInnen der hypertensiven Subgruppe ist festzuhalten, dass laut der *CONQUER-Studie* [20–30, 210–220] das Gewicht signifikant stärker durch die Einnahme von Phentermin/Topiramamat gesenkt wurde (-8,1 % [7,5/46 mg Phen/Top], -10,1 % [15/92 mg Phen/Top]) als durch die Einnahme von Placebo (-1,9 %) (P-Wert < 0,0001) (siehe *Tab. 7*). Weiters erreichten signifikant mehr PatientInnen der hypertensiven Subgruppe eine Gewichtsreduktion um  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$  und  $\geq 15\%$  durch die Einnahme von Phentermin/Topiramamat als durch die Einnahme von Placebo.

<i>Studie</i>	<b>Intervention vs. Vergleich</b>	<b>Baseline (BL) (<math>\bar{O}</math> kg [Std.Abw.])</b>	<b>Nach 6 Monaten</b>	<b>Nach 12 Monaten</b>	<b>Nach 48 Monaten</b>	<b>Änderung: BL zu Studienende (<math>\bar{O}\Delta</math> % [Konfidenz-Intervall])</b>
<i>CONQUER 2013</i>	Phen/Top [7,5/46mg]	104 [18] <sup>1</sup>	-	-	-	-8,2% [95% KI 7,3; 9,0] / P < 0,0001
	Phen/Top [15/92mg]		-	-	-	-10,1% [95% KI 9,5; 10,7] / P < 0,0001
	Placebo		-	-	-	-1,9% [95% KI 1,3; 2,6]

*Tabelle 7: Phen/Top vs. Placebo ( $\bar{O}\Delta$  Körpergewicht) (durchschnittliche Änderung des Körpergewichts) nach 56 Wochen Studiendauer*

*(Fehlende Daten wurden entweder nicht angegeben oder sind nicht für eine Auswertung verwertbar gewesen)*

<sup>1</sup> *Daten wurden nur kombiniert für alle drei Studiengruppen (Interventionsgruppe mit niedriger Dosierung, Interventionsgruppe mit hoher Dosierung, Placebogruppe) angegeben.*

*$\bar{O}$ : Durchschnitt,  $\Delta$ : Änderung, BL: Baseline, Std.Abw.: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall;*

In Bezug auf die Änderung des systolischen Blutdrucks wurde in der Studie berichtet, dass durch Phentermin/Topiramamat der Blutdruck signifikant stärker gesenkt werden konnte als durch Placebo. Die Gewichtsreduktion betrug nach 56 Wochen -6,9 % (7,5/46 mg Phen/Top), -9,1 % (15/92 mg Phen/Top), -4,9 % (Placebo) ([7,5/46 mg Phen/Top] vs. Placebo: P = 0,0475, [15/92 mg Phen/Top] vs. Placebo: P < 0,0001) (siehe *Tab. 8*). Im Vergleich zu Placebo konnten zudem prozentuell mehr PatientInnen mit unkontrollierter Hypertonie ( $\geq 140/90$  mmHg, Baseline) das Blutdruckziel von unter 140/90 mmHg erreichen:

- Phen/Top [7,5/46 mg]: 40 PatientInnen mit unkontrollierter Hypertonie, nach 56 Wochen 62,5 % unter 140/90 mmHg; (P-Wert = 0,2996)
- Phen/Top [15/92 mg]: 72 PatientInnen mit unkontrollierter Hypertonie, nach 56 Wochen 75,0 % unter 140/90 mmHg; (P-Wert = 0,0034)
- Placebo: 104 PatientInnen mit unkontrollierter Hypertonie, nach 56 Wochen 52,9 % unter 140/90 mmHg;

<b>Studie</b>	<b>Intervention vs. Vergleich</b>	<b>Baseline (BL) (Ø syst. BD [Std.Abw.])</b>	<b>Nach 6 Monaten</b>	<b>Nach 12 Monaten</b>	<b>Nach 48 Monaten</b>	<b>Änderung: BL zu Studienende (ØΔ mmHG [Std.Abw.])</b>
<b>CONQUER 2013</b>	Phen/Top [7,5/46mg]	134,3 [-]	-	-	-	-6,9 [1,6] / P = 0,0475
	Phen/Top [15/92mg]	133,1 [-]	-	-	-	-9,1 [1,2] / P < 0,0001
	Placebo	135,2 [-]	-	-	-	-4,9 [1,2]

Tabelle 8: Phen/Top vs. Placebo (Ø Δ syst. BD)

(durchschnittliche Änderung des systolischen Blutdrucks)

(Fehlende Daten wurden entweder nicht angegeben oder sind nicht für eine Auswertung verwertbar gewesen)

Ø: Durchschnitt, Δ: Änderung, BL: Baseline, Phen/Top: Phentermin/Topiramamat, Std.Abw.: Standardabweichung, syst. BD: systolischer Blutdruck;

Durch Phentermin/Topiramamat konnte auch der diastolische Blutdruck bei hypertensiven PatientInnen signifikant stärker gesenkt werden (-5,2 mmHg [7,5/46 mg], P-Wert= 0,04; -5,8 mmHg [15/92 mg], P-Wert= 0,0003) als durch Placebo (-3,9 mmHg) (siehe Tab.9).

<b>Studie</b>	<b>Intervention vs. Vergleich</b>	<b>Baseline (BL) (Ø diast. BD [Std.Abw.])</b>	<b>Nach 6 Monaten</b>	<b>Nach 12 Monaten</b>	<b>Nach 48 Monaten</b>	<b>Änderung: BL zu Studienende (ØΔ mmHG [Std.Abw.])</b>
<b>CONQUER 2013</b>	Phen/Top [7,5/46mg]	83,4 [-]	-	-	-	-5,2 [1,1] / P = 0,04
	Phen/Top [15/92mg]	83,2 [-]	-	-	-	-5,8 [0,7] / P = 0,0003
	Placebo	84,5 [-]	-	-	-	-3,9 [0,7]

Tabelle 9: Phen/Top vs. Placebo (Ø Δ diast. BD)

(durchschnittliche Änderung des diastolischen Blutdrucks)

(Fehlende Daten wurden entweder nicht angegeben oder sind nicht für eine Auswertung verwertbar gewesen) Ø:

Durchschnitt, Δ: Änderung, BL: Baseline, Phen/Top: Phentermin/Topiramamat, Std.Abw.: Standardabweichung, diast. BD: diastolischer Blutdruck;

## 4 Diskussion

---

Ziel des Cochrane Review-Updates war es, den Langzeiteffekt der medikamentösen Gewichtsreduktion auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität (z.B. Schlaganfall, Myokardinfarkt) zu untersuchen. Es wurde trotz systematischer Recherche kein RCT gefunden, der designt wurden, um exakt diese Fragestellung zu beantworten. Die systematische Literatursuche lieferte lediglich Publikationen, welche sich im Kern mit den Auswirkungen der medikamentösen Gewichtsreduktion auf das Körpergewicht, den Blutdruck sowie mit dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen beschäftigten. Die relevante Ausbeute der Literatursuche gestaltet sich daher in diesem Update des Reviews eher überschaubar: Vier Studien, die den Wirkstoff *Orlistat* untersuchten, sowie eine Studie, die die Wirkstoffkombination *Phentermin/Topiramate* untersuchte, waren schon in der vorhergehenden Version des Reviews 2015 inkludiert. Der Neuigkeitswert in puncto aktuellere relevante Publikationen beläuft sich daher auf drei zusätzliche Publikationen [22, 216, 220], welche dem RCT zur Wirkstoffkombination *Phentermin/Topiramate* zugeordnet werden konnten. Diese drei Publikationen lieferten jedoch keine neuen relevanten Ergebnisse für die betrachtete hypertensive Subgruppe.

Zu den Wirkstoffen *Liraglutid*, *Lorcaserin* bzw. *Naltrexon/Bupropion* konnten leider weiterhin keine Studien inkludiert werden, da in den gefundenen Publikationen keine relevanten Daten zu PatientInnen mit Hypertonie vorlagen. Im Vergleich zur letzten Version des Reviews wurden hingegen jene Studien exkludiert, welche die Wirkstoffe *Sibutramin* bzw. *Rimonabant* untersuchten, da diese Wirkstoffe schon seit fast 10 Jahren nicht mehr für die Indikation der medikamentösen Gewichtsreduktion zugelassen sind (siehe auch 3.2.1.5.2.6.1 „Medikamentöse Gewichtsreduktion“).

Die Metaanalysen für **Orlistat** zeigten, dass durch eine der Medikation zuzuordnenden Wirkung eine signifikant stärkere Gewichts- und Blutdrucksenkung erzielt werden konnte als durch Placebo. Diese Ergebnisse zeigen, dass Orlistat grundsätzlich eine *wirksame, zusätzliche Option zur Unterstützung einer Gewichtsreduktion* darstellen und in diesem Zusammenhang auch *als ergänzende Maßnahme einer antihypertensiven Therapie* eingesetzt werden könnte. Eine Einschränkung der Therapie, die vor allem in einem Setting außerhalb einer Studie relevant werden könnte, ist jedoch das in den Studien gezeigte vermehrte Auftreten von unerwünschten Ereignissen (vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen). Es bleibt zudem auch unklar, ob die durch die Medikation erzielte

Gewichtsreduktion und die damit verbundene Blutdrucksenkung auch über einen *mehrjährigen Zeitraum* bestehen bleiben, vor allem dann, wenn die Medikation zur Gewichtsreduktion wieder abgesetzt wird. Einige Publikationen zeigten nämlich, dass nach einem Jahr das Körpergewicht der PatientInnen wieder zunahm, unabhängig davon, ob die Therapie mit Orlistat weitergeführt wurde oder nicht (auch wenn die erneute Gewichtszunahme unter weitergeführter Orlistateinnahme in geringerem Ausmaß stattfand) [221, 222].

Für die Wirkstoffkombination **Phentermin/Topiramate** konnte durch die inkludierte Studie (*CONQUER 2013*) [20–30, 210–220] ebenfalls gezeigt werden, dass sowohl die Gewichtsreduktion, als auch die Blutdrucksenkung durch diese Wirkstoffkombination *signifikant stärker war*, als mit Placebo. Die Gewichtsreduktion in der *CONQUER-Studie* belief sich nach 56 Wochen Studiendauer bei hypertensiven PatientInnen auf -8,2 %, -10,1 %, -1,9 % (niedrige Dosis, hohe Dosis, Placebo). Dies entspricht einer Gewichtsreduktion um ca. 8,5 kg (niedrige Dosis) bzw. 10,5 kg (hohe Dosis).

In einer anderen 56 Wochen dauernden Studie (*EQUIP 2012* [223]), die zwar nicht in den Review inkludiert wurde, da sie keine Ergebnisse zu einer hypertensiven Subgruppe berichtete, wurden die Auswirkungen von zwei verschiedenen Dosierungen von Phentermin/Topiramate (3,75/23 mg bzw. 15/92 mg) an adipösen PatientInnen mit einem systolischen Blutdruck von unter 140/90 mmHg untersucht. In dieser Studie belief sich die Gewichtsabnahme auf -5,1 %, -10,9 %, -1,9 % (sehr niedrige Dosis, hohe Dosis, Placebo), was einer Gewichtsreduktion von 6 kg (sehr niedrige Dosis), 12 kg (hohe Dosis) bzw. 2,2 kg (Placebo) entspricht.

Die Gewichtsabnahme durch Phentermin/Topiramate (ca. 6 % bis 8 % bzw. 6,4 bis 8,4 kg [je nach Dosierung] in 56 Wochen) ist also generell *stärker als jene durch die Einnahme von Orlistat* (3,6 % bzw. 3,7 kg in 52 Wochen).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Phentermin/Topiramate bei hypertensiven PatientInnen lag je nach Konzentration bei -2 bzw. -4,2 mmHg. Dies entspricht in etwa der Größenordnung der Blutdrucksenkung in den Studien mit Orlistat (ca. 2,6 mmHg). Die antihypertensive Wirkung der untersuchten Wirkstoffe ist somit *vergleichbar*.

Nach der Beendigung der *CONQUER-Studie* konnten ihre TeilnehmerInnen in einer weiteren, 52 Wochen dauernden, Studie (*SEQUEL 2014*) [224–228] teilnehmen. Auch diese Studie wurde nicht im Review inkludiert, da sie keine Ergebnisse zu einer hypertensiven Subgruppe berichtet. Außerdem passierte die PatientInnenrekrutierung auf die Anfrage der PatientInnen hin. Die Studie stellt daher keinen RCT dar. Diese Studie zeigte jedoch eine *signifikant verlängerte Gewichtsreduktion* in der Interventionsgruppe (Phentermin/Topiramate) im Vergleich zur Placebogruppe. Nach 52 Wochen unterschieden sich die Blutdruckwerte der beiden Gruppen jedoch *nicht signifikant* voneinander (*SEQUEL 2014*) [225, 226].

Im Gegensatz zu den USA, in welchen die FDA Phentermin/Topiramate für eine Langzeittherapie von Fettleibigkeit zugelassen hat [229], verweigerte die EMA die Zulassung in Europa aufgrund von potentiellen Langzeitschäden an Herz und Blutgefäßen durch das Medikament. Bekannt ist, dass Phentermin die Herzfrequenz erhöht (Siehe auch: Kapitel 3.2.1.5.2.6.1 „*Medikamentöse Gewichtsreduktion*“). Ebenso bestanden Bedenken bezüglich der Langzeitbeeinflussung von Kognition und Psyche durch den Bestandteil Topiramate [230].

Für die drei weiteren Wirkstoffe (*Liraglutid, Natrexon/Bupronion, Lorcaserin*), die sowohl von der FDA, als auch von der EMA, für eine gewichtsreduzierende Langzeittherapie zur Gewichtsreduktion zugelassen sind, lagen zum aktuellen Zeitpunkt nur Studien bzw. Publikationen vor, deren Populationen sich aus normotensiven PatientInnen bzw. normo- und hypertensiv gemischten PatientInnen zusammensetzt, für die dann jedoch keine Ergebnisse für hypertensive Subgruppen berichtet wurden. Bezüglich der Ergebnisse dieser somit nicht inkludierten Studien folgt nun eine kurze Zusammenfassung:

Drei große Phase-III-Studien haben die Wirksamkeit und Sicherheit von **Lorcaserin** bei übergewichtigen PatientInnen mit oder ohne gewichtsbedingten Komorbiditäten untersucht (*BLOOM 2010* [231, 232], *BLOOM-DM 2012* [233–235], *BLOSSOM 2011* [236]).

Die *BLOSSOM-Studie* („*Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management*“) beinhaltete 4008 TeilnehmerInnen, welche randomisiert drei unterschiedlichen Gruppen zugeteilt wurden. Zwei Gruppen erhielten jeweils eine unterschiedliche Dosis von Lorcaserin, eine Gruppe erhielt ein Placebo [236]. Ungefähr jede/r vierte StudienteilnehmerIn (24 % der Studienpopulation) war dabei HypertonikerIn.

Die *BLOOM-Studie* [231, 232] („*Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management*“) untersuchte an 3182 übergewichtigen oder adipöse PatientInnen mit Normotonie den Effekt von 10 mg, zweimal täglich verabreichtem Lorcaserin im Vergleich mit Placebo [232]. Die *BLOOM-DM-Studie* [233–235] („*Behavioral Modification and Lorcaserin for Obesity and Overweight Management in Diabetes mellitus*“) untersuchte hingegen den Effekt von zwei unterschiedlichen Dosierungen Lorcaserin im Vergleich mit Placebo an 604 übergewichtigen oder adipösen PatientInnen mit Diabetes mellitus. Die PatientInnen bekamen in letztgenannter Studie jeweils entweder zweimal täglich 10 mg Lorcaserin, einmal täglich 10 mg Lorcaserin und einmal täglich Placebo oder zweimal täglich Placebo [235].

In allen drei Studien wurde der Effekt von Lorcaserin in Kombination mit einer kalorienreduzierten Diät (negative Kalorienbilanz von 600 kcal) und erhöhter körperlicher Aktivität (30min täglich) untersucht. Alle drei Studien zeigten nach 52 Wochen eine *signifikant höhere Gewichtsreduktion* durch Lorcaserin (durchschnittlich 3-4 kg höher) im Vergleich zu Placebo.

Der Blutdruck konnte in dieser Zeit jedoch weder in der *BLOSSOM-* noch in der *BLOOM-DM-Studie* signifikant stärker durch Lorcaserin als durch Placebo gesenkt werden. In der *BLOOM-Studie* (nur normotensive StudienteilnehmerInnen) wurden hingegen sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck (sowie die Herzfrequenz) der PatientInnen zwar gering, jedoch *signifikant stärker* in der Interventionsgruppe gesenkt (-0,6/-0,5 mmHg, nach einem Jahr) [232].

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei Lorcaserin waren Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege und Übelkeit. Außerdem brachen insgesamt etwa 50 % der PatientInnen (44,6 % in der Interventionsgruppe und 54,9 % in der Placebogruppe) die Teilnahme an der Studie vorzeitig ab [237].

Obwohl durch diese Studien und durch Untersuchungen der FDA kein erhöhtes Aufkommen einer Valvulopathie durch die Einnahme von Lorcaserin bestätigt werden konnte, forderte die FDA eine post-approval Studie um die kardialen Langzeiteinflüsse von Lorcaserin zu untersuchen [194, 238].

2013 äußerte auch die EMA ihre Bedenken bezüglich potentieller Risiken von psychischen Auswirkungen, Valvulopathien und einem potentiellen Tumorrisiko durch die langzeitige Einnahme von Lorcaserin [239]. Lorcaserin ist derzeit nicht in Europa zugelassen.

Die beiden Wirkstoffe **Naltrexon** und **Bupropion** sind in Kombination sowohl in Europa (Handelsname: *Mysimba*, seit 2015 [198]), als auch in den USA (Handelsname: *Contrave*, seit 2014 [240]), zur langfristigen Gewichtsreduktion zugelassen.

Untersucht wurde diese Wirkstoffkombination in den jeweils 56 Wochen dauernden Studien des „*Contrave Obesity Research*“ (*COR*)-Programms (*COR-I* 2010 [241–244], *COR-II* 2013 [245–249], *COR-BMOD* 2011 [250, 251], *COR-Diabetes* 2013 [252]). Insgesamt nahmen an diesen Studien 4536 PatientInnen teil, alle waren übergewichtig oder adipös, waren entweder normo- oder hyperten (ca. 20 % in *COR-I* und *COR-II* in *COR-BMOD* und *COR-Diabetes* nicht berichtet [243, 245, 251, 252]), und wiesen eine Dyslipidämie oder Diabetes mellitus Typ 2 auf.

In diesen Studien wurde berichtet, dass durch Naltrexon/Bupropion (16 mg langwirksames Naltrexon + 180 mg langwirksames Bupropion, 2 mal täglich) in Kombination mit einer Diät (negativ bilanziert [-500 kcal] [243, 245, 252]) und Verhaltensänderungen (Ratschläge und Beratung z.B. zu erhöhter körperlicher Aktivität [ca. 30 min pro Tag]) [243, 245, 252] bzw. in Kombination mit einer intensiven Verhaltensmodifikation im Rahmen von Gruppensitzungen (*BMOD*) (negative Kalorienbilanz [1200-2000 kcal pro Tag, je nach Körpergewicht] + 180 – 360 Minuten körperliche Aktivität pro Woche) [251], eine *signifikante Gewichtsreduktion* von 4 - 5 kg (in 56 Wochen) im Vergleich mit Placebo erzielt wurde.

Hinsichtlich der Änderung des Blutdrucks ergaben sich für Naltrexon/Bupropion jedoch *keine* signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo. Die gilt sowohl für den systolischen [243, 245, 251], als auch den diastolischen Blutdruck [243, 251].

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den Interventionsgruppen (Naltrexon/Bupropion) der Studien waren Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation [243, 245, 251, 252], die Raten an Studienabbrüchen beliefen sich auf 42-50 %.

**Liraglutid** wurde 2009 (Europa [253]) bzw. 2010 (USA [254]) zur Blutzuckersenkung bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Ein *Cochrane Review* [255] zu GLP-1 Rezeptoragonisten für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 zeigt, dass durch Liraglutid (1,8 mg) nach 24 Wochen eine *signifikant stärkere Gewichtsreduktion* (1,33 kg, P-Wert: < 0,0001) möglich war als mit Placebo.

Die Reduktion des systolischen Blutdrucks belief sich auf eine um 2,42 mmHg stärkere Senkung in der Interventionsgruppe im Vergleich mit Placebo (P-Wert: 0,05) im

gleichen Zeitraum für die gleiche Dosierung. Bei der Senkung des diastolischen Blutdrucks konnte kein Unterschied zwischen Liraglutid und einem Placebo festgestellt werden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei der Einnahme von Liraglutid scheinen laut dem Cochrane Review gastrointestinalen Ursprungs (Übelkeit und Erbrechen) zu sein. Durch die Einnahme von Liraglutid scheint es ebenfalls zu einem erhöhten Auftreten einer Pankreatitis zu kommen. Dazu veröffentlichte die FDA einen Warnhinweis, demnach Liraglutid eine Pankreatitis oder gar die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms fördern könnte [256].

Die *LEADER-Studie* [257–263] untersuchte 2016 mit einem doppelt verblindetem, RCT-Design an 9349 Diabetes mellitus Typ 2 PatientInnen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko den Langzeiteffekt von 1,8 mg Liraglutid im Vergleich mit Placebo. Im Fokus der Untersuchungen standen kardiovaskuläre Endpunkte, das Auftreten von Neoplasien sowie von anderen unerwünschten Ereignissen. Nach einem durchschnittlichen Follow-Up von 3,8 Jahren zeigten sich bei Liraglutid im Vergleich zu Placebo signifikant *weniger tödliche kardiale Ereignisse, nicht tödliche Myokardinfarkte bzw. nicht tödliche Schlaganfälle*. Jedoch war die Häufigkeit von *Pankreaskarzinommanifestationen* in der Interventionsgruppe *doppelt so hoch* wie in der Placebogruppe und es brachen auch mehr PatientInnen in der Liraglutidgruppe die Teilnahme an der Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Im Rahmen der *LEADER-Studie* wurden jedoch keine Ergebnisse für eine hypertensive Subgruppe veröffentlicht.

Zusätzlich zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 wurde der Wirkstoff Liraglutid im Jahr 2014 [264] bzw. 2015 [265] zur medikamentösen Gewichtsreduktion bei vorliegender Adipositas zugelassen. Die Dosierung des Wirkstoffes beträgt für diese Indikation 3 mg.

Die *SCALE-Studien* (*SCALE diabetes 2014* [53–57], *SCALE maintenance 2013* [266–268], *SCALE obesity and prediabetes 2014* [31–52, 269–276], *SCALE sleep apnoea 2014* [15–19]) untersuchten die Wirkung von Liraglutid in der Dosierung von 3 mg bei 5358 übergewichtigen PatientInnen mit oder ohne Adipositas-assoziierten Komorbiditäten. Die Rate von HypertonikerInnen lag bei der Population dieser Studien zwar bei ca. 70 %, jedoch wurden keine Ergebnisse zu einer hypertensiven Subgruppe berichtet. Die Studiendauer betrug 32 (*SCALE sleep apnoea 2014*) bzw. 56 Wochen (*SCALE diabetes 2014, SCALE maintenance 2013, SCALE obesity and prediabetes 2014*).

Die PatientInnen wurden randomisiert entweder der Interventionsgruppe (3,0 mg Liraglutid + negative Kalorienbilanz [-500 kcal/d] + mindestens 150 Minuten körperliche Bewegung pro Woche) oder der Placebogruppe (Placebo + negative Kalorienbilanz [-500 kcal/d] + mindestens 150 Minuten körperliche Bewegung pro Woche) zugeteilt.

In der *SCALE obesity-Studie* gab es zwei Interventionsgruppen deren PatientInnen jeweils unterschiedliche Dosierung von Liraglutid erhielten (3 mg oder 1,8 mg).

In der *SCALE maintenance Studie* gab es für alle PatientInnen eine Einleitungsphase (4 - 12 Wochen), in der durch diätische Maßnahmen mindestens 5 kg abgenommen werden mussten. Erst nach diesem Schritt wurden die PatientInnen in dieser Studie randomisiert entweder der Interventions- oder der Placebogruppe zugeteilt. In der Interventionsgruppe wurde der Wirkstoff anfänglich mit einer Dosierung von 0,6 mg verabreicht, und wöchentlich um 0,6 mg erhöht, bis die endgültige Dosis von 3 mg erreicht war. Am Ende der Studien konnte das durchschnittliche Körpergewicht in der Interventionsgruppe *signifikant stärker* gesenkt werden:

- *SCALE sleep apnoe 2014*: -6,7 kg bzw. -5,7 % an Körpergewicht [Liraglutid 3 mg] vs. -1,9 kg bzw. -1,6 % an Körpergewicht [Placebo], [P-Wert < 0,0001], nach 32 Wochen [18];
- *SCALE obesity and prediabetes 2014*: -6,5 kg bzw. -6,1 % an Körpergewicht [Liraglutid 3 mg] vs. -2 kg bzw. -1,9 % an Körpergewicht [Placebo], [P-Wert < 0,0001], nach 56 Wochen [270];
- *SCALE maintenance 2013*: -6,2 % an Körpergewicht, entspricht ca. -5,8 kg [Liraglutid 3 mg] vs. -0,2 % an Körpergewicht, entspricht ca. -1,49 kg [Placebo], [P-Wert: < 0,0001], von Randomisierung bis Woche 56 [268];
- *SCALE diabetes 2014*: -6 % an Körpergewicht, entspricht ca. -6,3 kg [Liraglutid 3 mg], -4,7 % an Körpergewicht, entspricht ca. -4,9 kg [Liraglutid 1,8 mg] vs. -2 %, entspricht ca. -2 kg [Placebo], [P-Wert jeweils < 0,001], nach 56 Wochen [55];).

Auch der systolische Blutdruck konnte in den Interventionsgruppen *signifikant stärker gesenkt* werden als in den Placebogruppen:

- *SCALE sleep apnoe 2014*: -3,4 mmHg [Liraglutid 3 mg] vs.  $\pm 0$  mmHg [Placebo], [P-Wert: 0,0003], nach 32 Wochen [18];

- *SCALE obesity and prediabetes 2014*: -3,2 mmHg [Liraglutid 3 mg] vs -0,5 mmHg [Placebo], [P-Wert < 0,0001], nach 56 Wochen [270];
- *SCALE maintenance 2013*: +0,2 mmHg [Liraglutid 3mg] vs. +2,8 mmHg [Placebo], [P-Wert: 0,007], von Randomisierung bis Woche 56 [268];
- *SCALE diabetes 2014*: -2,8 mmHg [Liraglutid 3 mg], -3,5 mmHg [Liraglutid 1,8 mg] vs. -0,4 mmHg [Placebo], [P-Wert: 0,01 bzw. 0,02], nach 56 Wochen [55];

Für den diastolischen Blutdruck konnte *keine signifikant stärkere Senkung* in den Interventionsgruppen gezeigt werden. Die Dropout-Raten lagen bei etwa 23 % bis 34 %. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen. Das Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis war ebenfalls in den Interventionsgruppen höher als in den Placebogruppen.

Da die Wirkstoffe *Sibutramin* und *Rimonabant* seit ca. 10 Jahren nicht mehr für die Indikation der medikamentösen Gewichtsreduktion zugelassen sind, sollen sie in dieser Diplomarbeit nicht diskutiert werden, eine Zusammenfassung kann aber im Diskussionsteil des Cochrane Reviews nachgelesen werden.

Von den drei Wirkstoffen zur medikamentösen Gewichtsreduktion, die in der ersten Fassung dieses Reviews behandelt wurden, ist nur mehr *Orlistat* für diese Indikation zugelassen. Von den anschließend neu zugelassenen Medikamenten sind noch zwei in Europa und den USA am Markt (*Liraglutid* bzw. *Naltrexon/Bupropion*), zwei weitere (*Lorcaserin*, *Phentermin/Topiramate*) nur in den USA.

Studien, welche den Wirkstoff *Orlistat* untersuchten, haben gezeigt, dass bei PatientInnen mit essentieller Hypertonie eine signifikante zusätzliche Senkung des Blutdrucks durch eine zusätzliche pharmakologische Therapie möglich ist. Ebenso, wenn auch aufgrund von Sicherheitsbedenken der EMA und in weiterer Folge einer fehlenden Zulassung für den europäischen Raum zurzeit weniger relevant, konnte durch die einzige inkludierte Studie zur Wirkstoffkombination *Phentermin/Topiramate* eine signifikant stärkere Senkung des Blutdrucks bei hypertensiven PatientInnen im Vergleich mit Placebo gezeigt werden. Bei beiden Wirkstoffen ist jedoch gleichzeitig mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen, vor allem im gastrointestinalen Bereich, zu rechnen.

Gerade in Anbetracht der Nebenwirkungen ist zu betonen, dass der Einsatz von gewichtsreduzierenden Medikamenten trotz der gezeigten positiven Effekte im Hinblick auf das Körpergewicht und Blutdruck, immer einer individuellen Abwägung der behandelnden

Ärztin bzw. des behandelnden Arztes bedarf. Diese Abwägung muss dabei stets vor dem Hintergrund der individuellen Situation der Patientin bzw. des Patienten geschehen. Auch in der Präambel der ESH Leitlinien wird explizit auf die Wichtigkeit dieser individuellen Entscheidung durch die Ärztin bzw. den Arzt und die Notwendigkeit der ausreichenden ärztlichen Rücksprache mit der Patientin bzw. dem Patienten hingewiesen [2<sup>1956f</sup>].

Weiters muss erwähnt werden, dass zurzeit keine Evidenz durch Studien bezüglich der Langzeitmortalität bzw. -morbidity zu diesen Wirkstoffen vorliegt. Deshalb liegt ein großer Bedarf an Studien vor, da für die Senkung von Gewicht und Blutdruck zwar die Evidenzlage hinsichtlich einer positiven Wirkung für besagte Endpunkte klar ist, jedoch Blutdruck und Körpergewicht im konkreten Fall der medikamentösen Gewichtsreduktion nur Surrogat-Parameter darstellen und somit keine direkte Evidenz ersetzen können. Auch ist es anhand des Großteils der aktuell publizierten Studien, der dieser Arbeit zugrunde liegende Cochrane Review inklusive, nicht möglich, eine gendersensitive Aussage über die Wirkung der untersuchten medikamentösen Therapie zu treffen, da zurzeit keine genderspezifischen Studienergebnisse vorliegen.

## 5 Literatur

---

1. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 4., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Gerog Thieme Verlag; 2013.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(10):1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
3. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *The Lancet* 2017; 389(10064):37–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
4. Deutsche Hochdruckliga. Bluthochdruck-Zahlen-2017: Deutsche Hochdruckliga; 2017 [Stand: 28.09.2018]. Verfügbar unter: [https://www.hochdruckliga.de/tl\\_files/content/dhl/presse/Bluthochdruck-Zahlen-2017.pdf](https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/presse/Bluthochdruck-Zahlen-2017.pdf).
5. Statistik Austria. Österreichische Gesundheitsbefragung 2014: Hauptergebnisse des Austrian Health Interview Survey (ATHIS) und methodische Dokumentation; 2015.
6. Silverman ME, Hrsg. The quotable Osler. rev. paperback ed. Philadelphia: American College of Physicians; 2008.
7. Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(3):982–8. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b03928.
8. Sackett DL, Rosenberg WM. The need for evidence-based medicine. *J R Soc Med* 1995; 88(11):620–4.
9. Moor M, Abdulkadir A. Evidenzbasierte Medizin – Wie weiss ich, was wirkt?: GBS Schweiz; 2013 [Stand: 28.09.2013]. Verfügbar unter: <http://gbs-schweiz.org/blog/evidenzbasierte-medizin-wie-weiss-ich-was-wirkt/>.
10. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Seventh edition. New York, Oxford: Oxford University Press; 2013.
11. U.S. National Library of Medicine. MEDLINE PubMed Production Statistics; 2018 [Stand: 31.01.2019]. Verfügbar unter: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline\\_pubmed\\_production\\_stats.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline_pubmed_production_stats.html).
12. U.S. National Library of Medicine. Key MEDLINE® Indicators; 2018 [Stand: 31.01.2019]. Verfügbar unter: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html).
13. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30(6):1047–55. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283537347.
14. Higgins JPT, Green S, Hrsg. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0 [[updated March 2011]]; 2011. Verfügbar unter: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
15. Blackman A, Foster G, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T et al. Liraglutide 3.0 mg reduces severity of obstructive sleep apnea and body weight in obese individuals with moderate or severe disease: Scale sleep apnoea trial. *Sleep Medicine* 2015; Conference 6th World Congress on Sleep Medicine. Seoul South Korea. Conference Publication:S24. Verfügbar unter:

- <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed16&AN=72148407>.
16. Blackman A, Foster G, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T et al. Liraglutide 3.0 mg reduces severity of obstructive sleep apnoea and body weight in obese individuals with moderate or severe disease: SCALE sleep apnoea trial. *Diabetologia* 2014; Conference 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2014. Vienna Austria. Conference Publication:S85. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=71594834>.
  17. Blackman A, Foster G, Zammit G, Rosenberg R, Wadden T, Aronne L et al. Liraglutide 3.0 mg reduces severity of obstructive sleep apnea and body weight in individuals with obesity and moderate or severe disease: SCALE sleep apnoea trial. *Canadian Journal of Diabetes* 2015; Conference 4th National Obesity Summit. Toronto, ON Canada. Conference Publication:S35. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed16&AN=72016908>.
  18. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40(8):1310–9. doi: 10.1038/ijo.2016.52.
  19. Collier A, Blackman A, Foster G, Zammit G, Rosenberg R, Wadden T et al. Liraglutide 3.0 mg reduces severity of obstructive sleep apnoea and body weight in obese individuals with moderate or severe disease: Scale sleep apnoea trial. *Thorax* 2014; Conference British Thoracic Society Winter Meeting 2014. London United Kingdom. Conference Publication:A16-A17. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=71688686>.
  31. Astrup A, Fujioka K, Violante, Ortiz, R., Jensen CB, Lillerre SK, O'Neil P. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 Mg in adult overweight and obese weight loss responders without diabetes: Results of the 56-week randomised, controlled, scale obesity and prediabetes trial. *Obesity Facts* 2015; Conference 22nd Congress of the European Congress on Obesity, ECO 2015. Prague Czech Republic. Conference Publication:42. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed16&AN=71907401>.
  32. Astrup A, Greenway F, Krempf M, Le,Roux,C.W., Vettor R, Shapiro,Manning,L. et al. Weight loss and associated improvements in cardiometabolic risk factors with liraglutide 3.0 mg in the SCALE Obesity and Prediabetes randomised, double-blind, placebo-controlled 3-year trial. *Obesity Facts* 2016; Conference European Obesity Summit:182. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=72316004>.
  33. Fujioka K, Greenway FL, Krempf M, Le,Roux,C.W., Vettor R, Manning LS et al. Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight and prediabetes: the scale obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled 3-year trial. *Endocrine Reviews* 2016; Conference 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. United States. 37. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=613520086>.

34. Fujioka K, Wilding JPH, Astrup A, Greenway F, Halpern A, Krempf M et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management in overweight/obese adults: The SCALE obesity and prediabetes trial. *Diabetologia* 2014; Conference 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2014. Vienna Austria. Conference Publication:S368-S369. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=71595554>.
35. Krempf M, Astrup A, Le,Roux,C., Fujioka K, Greenway F, Halpern A et al. Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors in overweight/obese adults: The SCALE obesity and prediabetes randomised trial. *Diabetologia* 2014; Conference 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2014. Vienna Austria. Conference Publication:S368. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=71595553>.
36. Lau DC, Astrup A, Fujioka K, Greenway FL, Halpern A, Krempf M et al. Safety and tolerability of liraglutide 3.0 mg in overweight and obese adults: the scale obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled 56-week trial. *Endocrine Reviews* 2014; Conference 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2014. Chicago, IL United States. Conference Publication. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=72338382>.
37. Lau DC, Fujioka K, Astrup A, Greenway F, Halpern A, Krempf M et al. Liraglutide 3.0 Mg reduces body weight and improves HRQoL in overweight or obese adults without diabetes: Scale obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo controlled, 56-week trial. *Obesity Facts* 2015; Conference 22nd Congress of the European Congress on Obesity, ECO 2015. Prague Czech Republic. Conference Publication:185. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed16&AN=71907826>.
38. Lau DC, Krempf M, Astrup A, Le,Roux,C.W., Fujioka K, Greenway F et al. Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight/obesity: The SCALE obesity and prediabetes randomised trial. *Canadian Journal of Diabetes* 2015; Conference 4th National Obesity Summit. Toronto, ON Canada. Conference Publication:S48-S49. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed16&AN=72016947>.
39. Lau DCW, Blueher M, van Gaal L, Rubino D, Guerrero G, Manning LS et al. Characteristics of Individuals Developing Type 2 Diabetes in the SCALE Obesity and Prediabetes Randomized, Double-Blind, Liraglutide vs. Placebo Trial. *Diabetes* 2016; 65(Supplement 1):A510. doi: 10.2337/db16-1771-2041.
40. Le,Roux,C., Astrup A, Fujioka K, Greenway FL, Halpern A, Krempf M et al. Liraglutide 3.0 mg improves body weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese adults without diabetes: The scale obesity and prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled 56-week trial. *Endocrine Reviews* 2014; Conference 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2014. Chicago, IL United States. Conference Publication. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=72338390>.

41. Le,Roux,C., Lau DCW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A et al. Safety and tolerability of liraglutide 3.0 mg in overweight and obese adults: The SCALE obesity and prediabetes randomised trial. *Diabetologia* 2014; Conference 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2014. Vienna Austria. Conference Publication:S338. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=71595483>.
42. Le,Roux,C.W., Astrup A, Greenway F, Krempf M, Vettor R, Shapiro,Manning,L. et al. Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors: SCALE obesity and prediabetes randomised, double-blind, placebo-controlled 3-year trial. *Diabetologia* 2016; Conference 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2016. Germany. 59:S329. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=612314122>.
43. Madsbad S, Lieberman G, Skjoth TV, Lilleore SK, De,Fronzo,R.A. Comparable efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management across baseline BMI subgroups: Results from the SCALE obesity and prediabetes trial. *Diabetologia* 2016; Conference 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2016. Germany. 59:S40-S41. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=612313893>.
44. O'Neil P, Fujioka K, Ortiz RV, Claudius B, Jensen CB, Astrup A. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in adult overweight and obese weight loss responders without diabetes: Results of the randomised, double-blind, placebo-controlled 56-week scale obesity and prediabetes trial. *Endocrine Reviews* 2015; Conference 97th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2015. United States. 36. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed16&AN=613818371>.
45. Pi-Sunyer FX, Astrup A, Fujioka K, Greenway FL, Halpern A, Krempf M et al. Liraglutide 3.0 mg reduces the prevalence of prediabetes and delays onset of type 2 diabetes in overweight and obese adults: Results from scale obesity and prediabetes, a randomized, double-blind and placebo-controlled 56-week trial. *Endocrine Reviews* 2014; Conference 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2014. Chicago, IL United States. Conference Publication. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=72338378>.
46. Proietto J, Le,Roux,C.W., Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0mg for weight management in overweight and obese adults: The SCALE obesity and prediabetes, a randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Obesity Research and Clinical Practice* 2014; Conference 2014 Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Obesity Society in Conjunction with the Australian Lifestyle Medicine Association, ANZOS 2014. Sydney, NSW Australia. Conference Publication:117. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=71741424>.
47. Van,Gaal,L., Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DC, Ortiz RV et al. Liraglutide 3.0 mg reduced the risk of developing type 2 diabetes and decreased body weight in the SCALE Obesity and Prediabetes randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Obesity Facts*

- 2016; Conference European Obesity Summit:182. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=72316005>.
48. Vettor R, Le,Roux,C., Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau D et al. Reduction in the risk of developing type 2 diabetes with liraglutide 3.0 mg in people with prediabetes from the SCALE Obesity and Prediabetes randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Italian Journal of Medicine 2016; Conference 21st Congresso Nazionale della Societa Scientifica FADOI. Italy. 10:121. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=614931673>.
49. Wilding, Astrup, Fujioka, Greenway, Halpern, Krempf et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management in overweight and obese adults: The scale™ obesity and prediabetes, a randomised, doubleblind and placebo-controlled trial. Obesity Facts 2014; Conference 21st European Congress on Obesity, ECO 2014. Sofia Bulgaria. Conference Publication:15. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=71497901>.
50. Wilding J, Astrup A, Fujioka K, Greenway FL, Halpern A, Krempf M et al. Liraglutide 3.0 mg improves insulin secretion and action in overweight and obese adults without diabetes: Results from scale obesity and prediabetes, a randomized, double-blind and placebo-controlled 56-week trial. Endocrine Reviews 2014; Conference 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2014. Chicago, IL United States. Conference Publication. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=72338384>.
51. Wilding J, Lau D, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Krempf M et al. Safety and tolerability of liraglutide 3.0mg following 56 weeks of randomised treatment in overweight and obese adults: SCALE obesity and pre-diabetes trial. Diabetic Medicine 2015; Conference Diabetes UK Professional Conference 2015. London United Kingdom. Conference Publication:70. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed16&AN=71821004>.
52. Wittert G, Le,Roux,C.W., Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A et al. Liraglutide 3.0mg improves body weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese adults without diabetes: The SCALE Obesity and Prediabetes randomised, double-blind, placebo-controlled 56-week trial. Obesity Research and Clinical Practice 2014; Conference 2014 Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Obesity Society in Conjunction with the Australian Lifestyle Medicine Association, ANZOS 2014. Sydney, NSW Australia. Conference Publication:118. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=71741425>.
53. Bode B, DeFronzo R, Bergenstal R, Kushner R, Lewin A, Skjoth TV et al. Effect of liraglutide 3.0/1.8 mg on body weight and cardiometabolic risk factors in overweight/obese adults with type 2 diabetes: SCALE diabetes randomised, double-blind, 56-week trial. Diabetologia 2014; Conference 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2014. Vienna Austria. Conference Publication:S83. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=71594831>.

54. Davies MJ, DeFronzo RA, Bergenstal RM, Bode BW, Kushner R, Noctor M et al. Liraglutide 3.0mg results in significant weight loss and improvements in cardiometabolic risk factors compared with liraglutide 1.8mg or placebo: A randomised, double-blind, 56 week trial in overweight/ obese adults with Type 2 diabetes (SCALE diabetes). *Diabetic Medicine* 2015; Conference Diabetes UK Professional Conference 2015. London United Kingdom. Conference Publication:72. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed16&AN=71821008>.
55. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(7):687–99. doi: 10.1001/jama.2015.9676.
56. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Bode B, Kushner R, Lewin AJ, Skjøth TV et al. Effects of liraglutide 3.0 mg and 1.8 mg on body weight and cardiometabolic risk factors in overweight and obese adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM): the scale diabetes randomized, double-blind, placebo-controlled, 56-week trial. *Endocrine Reviews* 2014; Conference 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2014. Chicago, IL United States. Conference Publication. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=72338383>.
57. Pedersen S, DeFronzo RA, Bergenstal R, Bode B, Kushner R, Lewin A et al. Effects of Liraglutide 3.0 mg and 1.8 mg on Body Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes (T2D): The SCALE Diabetes Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 56-Week Trial. *Canadian Journal of Diabetes* 2015; 39:S36. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.01.141.
58. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD007654. doi: 10.1002/14651858.CD007654.pub4.
62. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312(7023):71–2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71.
63. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. Was ist EbM [Stand: 14.08.2018]. Verfügbar unter: <https://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen/>.
64. The Cochrane Collaboration. Evidenzbasierte Medizin [Stand: 14.08.2018]. Verfügbar unter: <https://www.cochrane.de/de/ebm>.
66. Ernst AL. Leitfaden zur Einführung von Qualitätsmanagement-Systemen in Arztpraxen nach DIN/ISO 9000. 1. Aufl. Bremen: Salzwasser-Verl.; 2008.
67. Sense About Science. Evidence based medicine matters; 2013 [Stand: 28.11.2018]. Verfügbar unter: <http://archive.senseaboutscience.org/data/files/resources/124/Evidence-Based-Medicine-Matters.pdf>.
68. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50(4):515–25.
69. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(1):11–25.
70. Heyl Stephanie. Die Geschichte hinter dem Cochrane-Logo; 2016 [Stand: 11.12.2018]. Verfügbar unter: <https://www.wissenwaswirkt.org/die-geschichte-hinter-dem-cochrane-logo>.

71. The Cochrane Collaboration. Wer ist Cochrane? [Stand: 14.08.2018]. Verfügbar unter: <https://www.cochrane.de/de/cochrane>.
72. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: Part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(39):663–8. doi: 10.3238/arztebl.2011.0663.
73. Röhrig B, Du Prel J-B, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: Part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(15):262–8. doi: 10.3238/arztebl.2009.0262.
74. International Conference on Harmonisation. ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. London; 2000. Verfügbar unter: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf) [Stand: 05.09.2018].
75. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. First edition; 1991.
76. Machin D, Campbell MJ. *The Design of Studies for Medical Research*. New York, NY: John Wiley & Sons; 2005.
77. Machin D. *Sample size tables for clinical studies*. 2. ed. Boston u.a.: Blackwell Scient. Publ; 1997.
78. Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. *J Chronic Dis* 1974; 27(7-8):365–75.
79. Ellenberg JH. *Intention to Treat Analysis*; 2005. (Major Reference Works).
80. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, Hrsg. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0; [updated March 2011]*; 2011.
81. Bleuer JP, Schoep-Chevalley M, Grossenbacher F, Matter-Walstra K. *Evidence-based Public Health: Bias*. Bundesamt für Gesundheit; 2001. Verfügbar unter: [http://www.henet.ch/ebph/09\\_bias/bias\\_091.php](http://www.henet.ch/ebph/09_bias/bias_091.php).
82. Hammer GP, Du Prel J-B, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: Part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(41):664–8. doi: 10.3238/arztebl.2009.0664.
83. Röhrig B, Du Prel J-B, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M. Sample size calculation in clinical trials: Part 13 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32):552–6. doi: 10.3238/arztebl.2010.0552.
84. International Conference on Harmonisation. ICH E6: Guideline for good clinical practice. London; 1996. Verfügbar unter: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf) [Stand: 05.09.2018].
85. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001; 323(7303):42–6. doi: 10.1136/bmj.323.7303.42.
86. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. *Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung*; 2016. Verfügbar unter: <https://www.cochrane.de/de/rob-manual>.
87. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. *Glossar zur Evidenzbasierten Medizin*; 2011 [Stand: 06.09.2018]. Verfügbar unter: <https://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/dnebm-glossar-2011.pdf>.
88. International Conference on Harmonisation. ICH E9: Statistical Principles For Clinical Trials; 1998 [Stand: 06.09.2018]. Verfügbar unter:

- [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf).
91. Chan A-W, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ* 2005; 330(7494):753. doi: 10.1136/bmj.38356.424606.8F.
  92. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects; 2008 [Stand: 06.09.2018]. Verfügbar unter: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
  93. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340:c332.
  94. Ressing M, Blettner M, Klug SJ. Systematic literature reviews and meta-analyses: Part 6 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(27):456–63. doi: 10.3238/arztebl.2009.0456.
  95. Cochrane-Glossar. Verfügbar unter: <http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar>.
  96. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Vergleich von traditionellen Reviews, Metaanalysen und gepoolten Analysen zur Bewertung von Risikofaktoren. In: Bauer P, Blettner M, Dudeck J, Hrsg. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie. Jena, Stuttgart: Gustav Fischer; Eugen Ulmer; 1997. S. 148–66 (Bd. 28).
  97. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, Hrsg. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0*; [updated March 2011]; 2011 Verfügbar unter: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
  98. Green S, Higgins JPT. Chapter 2: Preparing a Cochrane review. In: Higgins JPT, Green S, Hrsg. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0*; [updated March 2011]; 2011.
  99. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S, Hrsg. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0*; [updated March 2011]; 2011.
  100. The Cochrane Collaboration. Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL): The Cochrane Collaboration [Stand: 01.02.2019]. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>.
  101. U.S. National Library of Medicine. MEDLINE, PubMed, and PMC (PubMed Central): How are they different?; 2017 [Stand: 31.01.2019]. Verfügbar unter: [http://wayback.archive-it.org/org-350/20180312141605/https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/dif\\_med\\_pub.html](http://wayback.archive-it.org/org-350/20180312141605/https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/dif_med_pub.html).
  102. Universität Heidelberg. MeSH Terms [Stand: 01.02.2019]. Verfügbar unter: [https://www.umm.uni-heidelberg.de/bibl/fitmedma/extern/tipps/tipp\\_mesh/index.html](https://www.umm.uni-heidelberg.de/bibl/fitmedma/extern/tipps/tipp_mesh/index.html).
  103. Universität Münster. PubMed - Unterschiede zu Medline [Stand: 01.02.2019]. Verfügbar unter: <https://www.uni-muenster.de/ZBMed/aktuelles/wiki/pubmed-unterschiede-zu-medline>.
  104. Women and Newborn Health Service. Research Tips: What's the difference between PubMed, Medline & Embase?: Government of Western Australia, North Metropolitan Health Service; 2019 [Stand: 02.02.2019]. Verfügbar unter: [https://kemh.libguides.com/library/search\\_tips/faqs/difference\\_between\\_pubmed\\_medline\\_embase](https://kemh.libguides.com/library/search_tips/faqs/difference_between_pubmed_medline_embase).
  105. NLM [Stand: 02.02.2019]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
  106. PubMed [Stand: 02.02.2019]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/PubMed>.
  107. Higgins JPT, Deeks JJ. Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S, Hrsg. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0*; [updated March 2011]; 2011.

108. Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins JPT, Green S, Hrsg. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0; [updated March 2011]; 2011.*
109. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
110. Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ* 2001; 322(7300):1479–80.
111. Sterne JAC, Egger M, Moher D. Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S, Hrsg. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0; [updated March 2011]; 2011.*
113. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315(7109):629–34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629.
114. Villar J, Piaggio G, Carroli G, Donner A. Factors affecting the comparability of meta-analyses and largest trials results in perinatology. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997; 50(9):997–1002. doi: 10.1016/S0895-4356(97)00148-0.
115. Schwarzer G, Tülp JC, Antes G. Das Odds Ratio in Interventionsstudien. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 2004; (10) [Stand: 09.03.2019]. Verfügbar unter: <https://www.ebm-netzwerk.de/pdf/zahnsplitter/23.pdf>.
116. Schünemann HJ, Brožek J, Guyatt GH, Oxman AD. *GRADE Handbook: Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach.* Updated October 2013.; 2013. Verfügbar unter: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
117. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454):1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
118. Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JPT, Deeks JJ, Glasziou P et al. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins JPT, Green S, Hrsg. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0; [updated March 2011]; 2011.*
119. Brown P, Brunnhuber K, Chalkidou K, Chalmers I, Clarke M, Fenton M et al. How to formulate research recommendations. *BMJ* 2006; 333(7572):804–6. doi: 10.1136/bmj.38987.492014.94.
120. Higgins JPT, Green S, Scholten RJPM. Chapter 3: Maintaining reviews: updates, amendments and feedback. In: Higgins JPT, Green S, Hrsg. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0; [updated March 2011]; 2011.*
121. Herold G. *Innere Medizin 2014: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln: Selbstverl.; 2014.
122. Knopf H, Ellert U, Melchert H-U. *Sozialschicht und Gesundheit.* *Gesundheitswesen* 1999; (61 (Sonderheft 2)):169–77.
123. Jeong HY, Park KM, Lee MJ, Yang DH, Kim SH, Lee S-Y. Vitamin D and Hypertension. *Electrolyte Blood Press* 2017; 15(1):1–11. doi: 10.5049/EBP.2017.15.1.1.
124. Mehta V, Agarwal S. Does Vitamin D Deficiency Lead to Hypertension? *Cureus* 2017; 9(2):e1038. doi: 10.7759/cureus.1038.

125. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
126. Arastéh K, Baenkler H-W. *Innere Medizin*. 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. (Duale Reihe). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-5209>.
127. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: Interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116(6):991–1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
128. Falaschetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finer N, Whincup P et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children. *Eur Heart J* 2010; 31(24):3063–72. doi: 10.1093/eurheartj/ehq355.
129. Lechi A. The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension*. *Eat Weight Disord* 2017; 22(1):43–8. doi: 10.1007/s40519-016-0330-4.
130. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Interactive Effects of Physical Fitness and Body Mass Index on the Risk of Hypertension. *JAMA Intern Med* 2016; 176(2):210–6. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7444.
131. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240(15):1607–10.
132. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk. *Arch Intern Med* 2002; 162(16):1867. doi: 10.1001/archinte.162.16.1867.
133. Dentali F, Sharma AM, Douketis JD. Management of hypertension in overweight and obese patients: a practical guide for clinicians. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7(5):330–6.
134. Must A. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. *JAMA* 1999; 282(16):1523. doi: 10.1001/jama.282.16.1523.
135. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29):2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
136. Messerli FH. Obesity and Essential Hypertension. *Arch Intern Med* 1981; 141(1):81. doi: 10.1001/archinte.1981.00340010073016.
137. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, Cohen MV, Massey CV, Fan TM et al. Cardiac Morphology and Left Ventricular Function in Normotensive Morbidly Obese Patients With and Without Congestive Heart Failure, and Effect of Weight Loss. *The American Journal of Cardiology* 1997; 80(6):736–40. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00505-5.
138. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(8):1125–33.
139. Lambert E, Straznicki N, Schlaich M, Esler M, Dawood T, Hotchkin E et al. Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension. *Hypertension* 2007; 50(5):862–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094649.
140. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015; 116(6):976–90. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.

141. Merkel M, Schmid SM, Iwen KA. Physiologie und klinische Bedeutung von weißem, beigem und braunem Fettgewebe. *Internist (Berl)* 2019; 60(2):115–21. doi: 10.1007/s00108-018-0540-0.
142. Collaboration PS. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet* 2009; 373(9669):1083–96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
143. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1):71–82. doi: 10.1001/jama.2012.113905.
144. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Gonzalez AB de et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* 2016; 388(10046):776–86. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
145. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *The American Journal of Medicine* 2007; 120(10):863–70. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.05.011.
146. Stamler R, Ford CE, Stamler J. Why do lean hypertensives have higher mortality rates than other hypertensives? Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 1991; 17(4):553–64. doi: 10.1161/01.HYP.17.4.553.
147. Tuomilehto J. Body mass index and prognosis in elderly hypertensive patients: A report from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *The American Journal of Medicine* 1991; 90(3):S34-S41. doi: 10.1016/0002-9343(91)90434-Y.
148. Wassertheil-Smoller S. Relation of Low Body Mass to Death and Stroke in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 2000; 160(4):494. doi: 10.1001/archinte.160.4.494.
149. Shah RV, Abbasi SA, Yamal J-M, Davis BR, Barzilay J, Einhorn PT et al. Impaired fasting glucose and body mass index as determinants of mortality in ALLHAT: is the obesity paradox real? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16(6):451–8. doi: 10.1111/jch.12325.
150. Chrysant SG, Chrysant GS. New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7(1):85–94. doi: 10.1016/j.jash.2012.11.008.
151. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19):1877–86. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.058.
152. McAuley PA, Kokkinos PF, Oliveira RB, Emerson BT, Myers JN. Obesity paradox and cardiorespiratory fitness in 12,417 male veterans aged 40 to 70 years. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(2):115–21. doi: 10.4065/mcp.2009.0562.
153. Yerrakalva D, Mullis R, Mant J. The associations of "fatness," "fitness," and physical activity with all-cause mortality in older adults: A systematic review. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23(10):1944–56. doi: 10.1002/oby.21181.
154. Maxwell MH, Waks AU, Schroth PC, Karam M, Dornfeld LP. Error in blood-pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet* 1982; 2(8288):33–6.
155. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: Misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996; 14(9):1049–52.
156. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30(3):449–56. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834e4aed.

157. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): A randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; 376(9736):163–72. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60964-6.
158. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: The TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312(8):799–808. doi: 10.1001/jama.2014.10057.
159. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: Correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008; 26(10):1919–27. doi: 10.1097/HJH.0b013e32830c4368.
160. Saito I, Kario K, Kushiro T, Teramukai S, Zenimura N, Hiramatsu K et al. Rationale, study design, baseline characteristics and blood pressure at 16 weeks in the HONEST Study. *Hypertens Res* 2013; 36(2):177–82. doi: 10.1038/hr.2012.160.
161. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: Evidence and limits. *Circ Res* 2015; 116(6):1034–45. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303755.
162. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32(7):1359–66. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
163. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study. *Hypertension* 2008; 52(6):1045–50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620.
164. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32(12):2285–95. doi: 10.1097/HJH.0000000000000378.
165. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016; 387(10022):957–67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
166. Dellas C. *Crashkurs Pharmakologie: Repetitorium mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten*. 3. überarb. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2011.
167. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(6):603–15. doi: 10.1001/jama.2014.18574.
168. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35(11):2150–60. doi: 10.1097/HJH.0000000000001547.
169. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011; 123(15):1611–21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983874.
170. McCarron DA, Kazaks AG, Geerling JC, Stern JS, Graudal NA. Normal range of human dietary sodium intake: a perspective based on 24-hour urinary sodium excretion worldwide. *Am J Hypertens* 2013; 26(10):1218–23. doi: 10.1093/ajh/hpt139.
171. US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans; 2015 [Stand: 18.12.2018]. Verfügbar unter: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwim7O-f8KnfAhXwAxAIHaDSDIsQFjAAegQICChAC&url=https%3A%2F%2Fhealth.gov%2Fdietary>

- guidelines%2F2015%2Fresources%2F2015-2020\_Dietary\_Guidelines.pdf&usg=AOvVaw3nw3W9xFVILBJIhNzmSpzi.
172. WHO. Sodium Intake for Adults and Children. Geneva, Switzerland: WHO; 2012.
  173. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, Macgregor GA. Modest Salt Reduction Lowers Blood Pressure and Albumin Excretion in Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Trial. *Hypertension* 2016; 67(6):1189–95. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06637.
  174. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010; 362(7):590–9. doi: 10.1056/NEJMoa0907355.
  175. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD004022. doi: 10.1002/14651858.CD004022.pub4.
  176. 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):1197–207.
  177. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Reduktion des Alkoholkonsums. Köln; 2011. Verfügbar unter: [https://iqwig.de/download/A05-21E\\_Rapid\\_Report\\_Reduktion\\_des\\_Alkoholkonsums\\_bei\\_Hypertonie.pdf](https://iqwig.de/download/A05-21E_Rapid_Report_Reduktion_des_Alkoholkonsums_bei_Hypertonie.pdf).
  178. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014; 349:g4164. doi: 10.1136/bmj.g4164.
  179. National Health Service. Alcohol units: Department of Health and Social Care; 2018 [Stand: 11.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.nhs.uk/live-well/alcohol-support/calculating-alcohol-units/>.
  180. 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):215–33. doi: 10.1097/01.hjh.0000199800.72563.26.
  181. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14):1279–90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303.
  182. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; 129(6):643–59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005925.
  183. GropPELLI A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10(5):495–9.
  184. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309(6959):901–11.
  185. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012; 380(9859):2224–60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
  186. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5):CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.

187. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD008286. doi: 10.1002/14651858.CD008286.pub3.
188. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37(2):187–93.
189. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Rauchverzicht. Köln; 2011. Verfügbar unter: [https://iqwig.de/download/A05-21G-Rapid-Report\\_Nichtmedikamentose\\_Behandlungsstrategien\\_bei\\_Hypertonie\\_Rauchverzicht.pdf](https://iqwig.de/download/A05-21G-Rapid-Report_Nichtmedikamentose_Behandlungsstrategien_bei_Hypertonie_Rauchverzicht.pdf).
190. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(1):e004473. doi: 10.1161/JAHA.112.004473.
191. EMA. Alli (Orlistat): Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: EMA; 2012 [Stand: 02.01.2012]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/alli-epar-summary-public\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/alli-epar-summary-public_de.pdf).
192. FDA. Orlistat (marketed as Alli and Xenical) Information; 2015 [Stand: 24.02.2019]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm180076.htm>.
193. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, van Gaal LF, Maggioni AP et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; 363(10):905–17. doi: 10.1056/NEJMoa1003114.
194. Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med* 2012; 367(17):1577–9. doi: 10.1056/NEJMp1211277.
195. FDA. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Stand: 24.02.2019]. Verfügbar unter: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206321>.
196. FDA. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Stand: 24.02.2019]. Verfügbar unter: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=200063>.
197. EMA. Saxenda (Liraglutid): Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: EMA; 2015 [Stand: 02.01.2015]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/saxenda-epar-summary-public\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/saxenda-epar-summary-public_de.pdf).
198. EMA. Mysimba (Naltrexon/Bupropion): Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: EMA; 2015 [Stand: 02.01.2019]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/mysimba-epar-summary-public\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/mysimba-epar-summary-public_de.pdf).
199. EMA. Xenical (Orlistat): Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: EMA; 2008 [Stand: 02.01.2019]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/xenical-epar-summary-public\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/xenical-epar-summary-public_de.pdf).
200. Colman EC. Summary Review for Regulatory Action: Center For Drug Evaluation And Research; 2012 [Stand: 08.02.2019]. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/022529Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022529Orig1s000SumR.pdf).
201. FDA. Prescribing Information: Belviq (lorcaserin hydrochloride): FDA; 2014 [Stand: 08.02.2019]. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022529s0031bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022529s0031bl.pdf).

202. Smith JP. Summary Review for Regulatory Action: Center For Drug Evaluation And Research; 2016 [Stand: 08.02.2019]. Verfügbar unter:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/208524Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208524Orig1s000SumR.pdf).
203. FDA. Prescribing Information: Belviq XR (lorcaserin hydrochloride): FDA; 2016 [Stand: 08.02.2019]. Verfügbar unter:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208524s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208524s000lbl.pdf).
204. FDA. Prescribing Information: Qsymia (phentermine and topiramate extended-release): FDA; 2012 [Stand: 08.02.2019]. Verfügbar unter:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022580s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022580s000lbl.pdf).
205. Colman EC. Summary Review for Regulatory Action: Center For Drug Evaluation And Research; 2012 [Stand: 08.02.2019]. Verfügbar unter:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/022580Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022580Orig1s000SumR.pdf).
206. CenterWatch. Qsymia (phentermine + topiramate extended-release): CenterWatch [Stand: 09.02.2019]. Verfügbar unter: <https://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/drug/1210/qsymia-phentermine--topiramate-extended-release>.
221. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352(9123):167–72.
222. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281(3):235–42.
229. FDA. Qsymia (phentermine and topiramate extended-release) - Approval letter; 2012 [Stand: 24.02.2019]. Verfügbar unter:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/022580Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022580Orig1s000Approv.pdf).
230. EMA. Scientific conclusions and grounds for refusal presented by the European Medicines Agency; 2013 [Stand: 24.02.2019]. Verfügbar unter:  
[https://www.ema.europa.eu/documents/other/qsiva-epar-scientific-conclusions-grounds-refusal-marketing-authorisation-qsiva\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/qsiva-epar-scientific-conclusions-grounds-refusal-marketing-authorisation-qsiva_en.pdf).
237. Taylor JR, Dietrich E, Powell J. Lorcaserin for weight management. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6:209–16. doi: 10.2147/DMSO.S36276.
238. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311(1):74–86. doi: 10.1001/jama.2013.281361.
239. EMA. Withdrawal Assessment report: Belviq; 2013 [Stand: 24.02.2019]. Verfügbar unter:  
[https://www.ema.europa.eu/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-belviq\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-belviq_en.pdf).
240. FDA. Contrave (Naltrexone/Bupropion) - Approval letter; 2014 [Stand: 24.02.2019]. Verfügbar unter:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/200063Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/200063Orig1s000Approv.pdf).
241. Fujioka K, Billes SK, Burns C, Harris-Collazo R, Kim DD, Dunayevich E et al. Weight loss and improvements in markers of metabolic risk in overweight and obese subjects completing 56 weeks of treatment with naltrexone SR/bupropion SR. *Diabetes* 2011; Conference 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, CA United States. Conference Publication:A520-A521. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70629675>.
242. Fujioka K, Greenway FL, Rubino D, Clapper B, Burns C, Klassen P et al. Completion of 56 weeks of naltrexone SR/bupropion SR combination therapy increases likelihood of achieving improvements in markers of cardiometabolic risk associated with clinically meaningful weight

- loss. *Obesity* 2011; Conference 29th Annual Scientific Meeting of the Obesity Society, Obesity 2011. Orlando, FL United States. Conference Publication:S179. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70680330>.
243. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2010; 376(9741):595–605. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4.
244. Plutzky J, Buse J, Chilton R, Mignon L, Burns C, Harris-Collazo R et al. Response to NB at week 16 is a good predictor of significant week 56 weight loss and improvements in weight-related risk factors. *Diabetes* 2011; Conference 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, CA United States. Conference Publication:A700. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70630321>.
245. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(5):935–43. doi: 10.1002/oby.20309.
246. Hill JO, Wyatt H, Billes SK, Burns C, Harris-Collazo R, Dunayevich E et al. Naltrexone SR/bupropion SR combination therapy improves control of eating and reduces food cravings in overweight and obese subjects. *Diabetes* 2011; Conference 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, CA United States. Conference Publication:A506. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70629625>.
247. Kolotkin RL, Still C, Maier H, Burns C, Harris-Collazo R, Dunayevich E et al. Naltrexone SR/bupropion SR combination therapy reduced weight and improved weight-related quality of life and physical health in overweight and obese subjects. *Diabetes* 2011; Conference 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, CA United States. Conference Publication:A506-A507. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70629628>.
248. Plutzky J, Chilton R, Still C, Burns C, Kim D, Dunayevich E. Weight loss, blood pressure, pulse and circadian patterns with naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy for obesity. *J Am Coll Cardiol* 2011; Conference 60th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology and i2 Summit Innovation in Intervention, ACC.11. New Orleans, LA United States. Conference Publication:E517. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70400194>.
249. Rubino D, Apovian C, Mignon L, Burns C, Harris-Collazo R, Kim D. Effects of naltrexone sr/bupropion SR on weight and obesity-related health risks in overweight/obese women from the COR-II trial. *Diabetes* 2011; Conference 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, CA United States. Conference Publication:A504. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70629619>.
250. O'Neil PM, Wadden TA, Foreyt JP, Clapper B, Burns C, Klassen P et al. Naltrexone SR/bupropion SR and intensive behavioral modification combination increases the likelihood of achieving early and sustained weight loss and associated improvement in markers of

- cardiometabolic risk. Obesity 2011; Conference 29th Annual Scientific Meeting of the Obesity Society, Obesity 2011. Orlando, FL United States. Conference Publication:S179-S180.  
Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70680332>.
251. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. Obesity (Silver Spring) 2011; 19(1):110–20. doi: 10.1038/oby.2010.147.
252. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C et al. Effects of Naltrexone Sustained-Release/Bupropion Sustained-Release Combination Therapy on Body Weight and Glycemic Parameters in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2013;36:4022-4029. Diabetes Care 2014; 37(2):587. doi: 10.2337/dc14-er02.
253. EMA. Victoza: Liraglutide; 2017 [Stand: 28.02.2019]. Verfügbar unter:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/victoza-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/victoza-epar-summary-public_en.pdf).
254. FDA. Victoza (Liraglutide [rDNA]) - Approval Letter; 2010 [Stand: 28.02.2019]. Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022341s000approv.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022341s000approv.pdf).
255. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011; (10):CD006423. doi: 10.1002/14651858.CD006423.pub2.
256. NEJM Journal Watch. FDA Reminds Clinicians of Liraglutide's Risks for Pancreatitis and Cancer; 2011 [Stand: 01.03.2019]. Verfügbar unter:  
<https://www.jwatch.org/fw201106140000002/2011/06/14/fda-reminds-clinicians-liraglutides-risks>.
257. Petrie JR, Marso SP, Bain SC, Franek E, Jacob S, Masmiquel L et al. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: baseline data from the LEADER randomized trial. J Hypertens 2016; 34(6):1140–50. doi: 10.1097/HJH.0000000000000890.
258. Bain SC, Petrie J. Liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER™) trial: Rationale and study design. Diabetic Medicine 2012; Conference Diabetes UK Professional Conference 2012. Glasgow United Kingdom. Conference Publication:68. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=70695949>.
259. Bergenstal R, Daniels G, Mann J, Nissen S, Pocock S, Zinman B et al. Liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER™) trial: Rationale and study design. Diabetes 2011; Conference 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, CA United States. Conference Publication:A612-A613. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70630008>.
260. Consoli A, Bergenstal R, Daniels G, Mann J, Nissen S, Pocock S et al. Liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (leader) trial: Rationale and study design. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention 2012; Conference National Congress of the Italian Society for Cardiovascular Prevention, SIPREC 2012. Naples Italy. Conference Publication(2):104. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=71397964>.

261. Mannucci E, Bergenstal R, Daniels G, Mann J, Nissen S, Zinman B et al. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADERT ) Trial: Rationale and study design. *Italian Journal of Medicine* 2012; Conference 17th Congresso Nazionale FADOI. Rimini Italy. Conference Publication:86. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=70799751>.
262. Marre M, Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B et al. Design of the Liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER trial). [French]. *Medecine des Maladies Metaboliques* 2015; 9(3):316–28. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed16&AN=606252289>.
263. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *American Heart Journal* 2013; 166(5):823-830.e5. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed14&AN=52799167>.
264. FDA. Saxenda (liraglutide) - Approval letter; 2014 [Stand: 01.03.2019]. Verfügbar unter: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2014/206321Orig1s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/206321Orig1s000ltr.pdf).
265. EMA. Saxenda - Liraglutide; 2015 [Stand: 01.03.2019]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/saxenda-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/saxenda-epar-summary-public_en.pdf).
266. Hollander P, Aronne L, Klein S, Niswender K, Jensen CB, Woo V et al. Diet-induced weight loss and subsequent addition of liraglutide 3.0 mg reduces impaired fasting glucose in overweight/obese adults in the scaletm maintenance 56-week randomised trial. *Journal of Diabetes* 2013; Conference 5th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. Early Interventions for Diabetes and Dysglycaemia. Surgery in the Treatment of Obesity and Diabetes. Vienna Austria. Conference Publication:124. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed14&AN=71034943>.
267. Klein S, Aronne L, Hollander P, Niswender K, Woo V, Hale P et al. Effect of Liraglutide on Cardiovascular (CV) Risk Factors in Adults Without Diabetes After Diet Induced Weight Loss: The SCALE™ 56-Week Randomized Study. *Obesity* 2011:S177.
268. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37(11):1443–51. doi: 10.1038/ijo.2013.120.
269. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
270. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, van Gaal L et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2017; 389(10077):1399–409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
271. Kolotkin RL, Smolarz G, Meincke HH, Bjorner JB. Improvement in SF-36-derived health utility score with liraglutide 3.0 mg versus placebo over 3 years in prediabetes. *Value in Health* 2016; Conference ISPOR 21st Annual International Meeting Research. Washington, DC United States. Conference Publication(3):A251. Verfügbar unter:

- <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=72312059>.
272. Kolotkin RL, Smolarz G, Meincke HH, Bjorner JB. Improvement in iwqol-lite-derived health utility score with liraglutide 3.0 mg versus placebo over 3 years in prediabetes. *Value in Health* 2016; Conference ISPOR 21st Annual International Meeting Research. Washington, DC United States. Conference Publication(3):A251-A252. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=72312063>.
273. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clin Obes* 2016; 6(4):233–42. doi: 10.1111/cob.12146.
274. Kolotkin R, Shapiro, Manning, L., Meincke HH, Bjorner JB. Improvements in 'Impact of Weight on Quality of Life-Lite' score with liraglutide 3.0 mg vs placebo for weight management: 3-year data. *Diabetologia* 2016; Conference 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2016. Germany. 59:S331. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=612314201>.
275. Kolotkin R, Manning LS, Meincke HH, Bjorner JB. Improvements in impact of weight on quality of life-lite (Iwqollite) with liraglutide 3.0 mg (LIRA) vs. placebo (PBO) for Weight management: 3-Year data. *Diabetes* 2016; Conference 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA 2016. United States. 65:A69-A70. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexa&AN=620236438>.
276. Bjorner JB, Brett JH, Meincke HH, Kolotkin RL. The effect of liraglutide 3.0 mg for weight management on HRQoL, as measured by SF-36: 3-year data. *Diabetologia* 2016; Conference 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2016. Germany. 59:S330. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed17&AN=612314178>.

### **Bakris 2002**

207. Bakris G, Calhoun D, Egan B, Hellmann C, Dolker M, Kingma I. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(11):2257–67.

### **BLOOM 2010**

231. Smith SR, Weissman NJ, Stubbe S, Anderson CM, Shanahan WR. Lorcaserin reduces body weight in obese and overweight subjects: Behavioral modification and lorcaserin for overweight and obesity management, the BLOOM trial. *Diabetes* 2009; Conference 69th Annual Meeting of the American Diabetes Association. New Orleans, LA United States. Conference Publication:LB24. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=70134408>.
232. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363(3):245–56. doi: 10.1056/NEJMoa0909809.

### **BLOOM-DM 2012**

233. Fidler MC, Shazer R, Sanchez M, Stubbe S, Anderson CM, Shanahan WR. Lorcaserin, a selective 5-HT<sub>2C</sub> agonist, evaluated as a weight loss agent in obese and overweight patients with type 2 diabetes treated with sulfonylureas or metformin. *Diabetes* 2011; Conference 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, CA United States. Conference Publication:A515. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70629658>.
234. O'Neil PM, Fidler MC, Sanchez M, Weissman NJ, Smith SR, Anderson CM et al. Randomized, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight loss in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011; Conference 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, CA United States. Conference Publication:A507. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70629629>.
235. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(7):1426–36. doi: 10.1038/oby.2012.66.

### **BLOSSOM 2011**

236. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10):3067–77. doi: 10.1210/jc.2011-1256.

### **Cocco 2005**

208. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient Weight Reduction Decreases Cardiovascular Complications in Diabetic Patients with the Metabolic Syndrome. *Heart Drug* 2005; 5(2):68–74. doi: 10.1159/000083662.

### **CONQUER 2013**

20. Cheskin LJ, Peterson CA. Improved cardiometabolic risk factors in overweight/obese subjects receiving controlled-release phentermine/topiramate (PHEN/TPM CR). *Diabetes* 2012; Conference 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Philadelphia, PA United States. Conference Publication:A710. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=70799295>.
21. Davidson M, Bowden CH, Day WW. Weight loss and cardiovascular risk reduction over 2 years with controlled-release phentermine-topiramate. *J Am Coll Cardiol* 2011; Conference 60th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology and i2 Summit Innovation in Intervention, ACC.11. New Orleans, LA United States. Conference Publication:E545. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70400222>.
22. Finkelstein EA, Kruger E, Karnawat S. Cost-Effectiveness Analysis of Qsymia for Weight Loss. *Pharmacoeconomics* 2015; 33(7):699–706. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med11&AN=24986038>.
23. Gadde K, Najarian T, Day WW. Magnitude of weight loss experienced with a low-dose, controlled-release formulation of phentermine/topiramate (PHEN/TPM) may drive degree of cardiometabolic benefit. *Diabetes* 2010; Conference 70th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Orlando, FL United States. Conference Publication. Verfügbar unter:

- <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=71602039>.
24. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiens ML et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377(9774):1341–52. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed7&AN=21481449>.
  25. Gadde KM, Day WW. Low-dose, controlled-release phentermine/topiramate for reduction of weight, related risks in overweight/ obese adults with  $\geq 2$  comorbidities. *Obesity Reviews* 2010; Conference 11th International Congress on Obesity, ICO 2010. Stockholm Sweden. Conference Publication:42–3. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=70226591>.
  26. Garvey WT, Gadde K, Tam P, Peterson C. Changes in insulin sensitivity in overweight/obese patients treated with low-dose, controlled-release phentermine/topiramate (PHEN/TPM). *Diabetes* 2010; Conference 70th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Orlando, FL United States. Conference Publication. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=71602034>.
  27. Garvey WT, Gadde K, Wilson LF, Peterson C. Improvements in dyslipidemia and other cardiometabolic disease risk factors with low-dose, controlled-release phentermine/topiramate (PHEN/TPM). *Diabetes* 2010; Conference 70th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Orlando, FL United States. Conference Publication. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=71601293>.
  28. Garvey WT, Henry RR, Peterson CA, Bowden CH. Weight loss with controlled-release phentermine/topiramate (PHEN/TPM CR) reverses metabolic syndrome (MetS) and improves associated traits. *Diabetes* 2011; Conference 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, CA United States. Conference Publication:A506. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70629626>.
  29. Garvey WT, Troupin B, Day WW. Once-daily, low-dose, controlled-release phentermine/topiramate results in significant clinical improvements in overweight/obese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; Conference 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2010. Stockholm Sweden. Conference Publication:S308. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=70262814>.
  30. Troupin B, Hankin CS. Low-dose controlled-release phentermine/topiramate (PHEN/TPM CR) results in significant weight loss and improves atherosclerotic biomarkers in overweight/obese patients with obesity-related comorbidities. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2011; Conference American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Dallas, TX United States. Conference Publication:S39. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70343842>.
  210. Astrup AV, Oppert J-M, Peterson CA. Weight loss and improvements in cardiometabolic outcomes with extended-release phentermine/topiramate treatment in overweight/obese

- subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; Conference 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012. Berlin Germany. Conference Publication:S284S-285. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=70888716>.
211. Cheskin J, Bowden CH. Reduction of cardiovascular risk factors by magnitude of weight loss in obese and overweight subjects with  $\geq 2$  comorbidities lawrence. *Journal of General Internal Medicine* 2013; Conference 36th Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine, SGIM 2013. Denver, CO United States. Conference Publication:S168. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed14&AN=71292986>.
212. Davidson MH, Tonstad S, Oparil S, Schwiers M, Day WW, Bowden CH. Changes in cardiovascular risk associated with phentermine and topiramate extended-release in participants with comorbidities and a body mass index  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>. *American Journal of Cardiology* 2013; 111(8):1131–8. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med9&AN=23375187>.
213. Finer N, Jordan J, Dvorak R. Weight loss and improvements in blood pressure (BP) status associated with phentermine and topiramate extended-release (PHEN/TPM ER) treatment in obese and overweight adults. *Obesity Facts* 2013; Conference 20th European Congress on Obesity, ECO 2013. Liverpool United Kingdom. Conference Publication:45. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed14&AN=71300090>.
214. Gadde K, Peterson C, Troupin B, Day WW. 12-month weight loss and antihypertensive benefits with PHEN/TPM in overweight and obese subjects with hypertension. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2010; Conference EuroPrevent 2010. Prague Czech Republic. Conference Publication:S2. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=70349685>.
215. Gupta AK, Church T, Day WW. Obesity treatment-induced weight loss improves resting blood pressure and reduces progression from prehypertension to hypertension in overweight/obese adults. *Circulation* 2013; Conference American Heart Association's Epidemiology and Prevention/Physical Activity, Nutrition and Metabolism 2013 Scientific Sessions. New Orleans, LA United States. Conference Publication. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed14&AN=71026610>.
216. Khafizova AS. [Regimen for 1st-year students at the Petropavlovsk K. D. Ushinskii Pedagogical Institute]. [Russian]. *Gigiena i Sanitariia* 1973; 38(7):114–5. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med1&AN=4272365>.
217. Kushner RF, Varghese ST. Weight loss with phentermine and topiramate extended-release in obese and overweight subjects over 56 weeks. *Journal of General Internal Medicine* 2013; Conference 36th Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine, SGIM 2013. Denver, CO United States. Conference Publication:S241. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed14&AN=71293155>.
218. Rossner SK, Sharma AM, Troupin B, Padwal RS. Effects of extended-release phentermine/topiramate on weight loss and blood pressure in obese subjects with type 2

diabetes mellitus. *Diabetologia* 2012; Conference 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2012. Berlin Germany. Conference Publication:S285. Verfügbar unter:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=70888717>.

219. Ryan DH, Garvey WT, Day WW. Achievement of composite of recommended goals in obese subjects with type 2 diabetes mellitus using extended-release phentermine/topiramate in a 56-week weight loss intervention. *Endocrine Reviews* 2012; Conference 94th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2012. Houston, TX United States. Conference Publication. Verfügbar unter:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=70832584>.

220. Tonks NK, Yang Q, Guida P, Jr. Structure, regulation, and function of protein tyrosine phosphatases. [Review] [67 refs]. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 1991; 56:265–73. Verfügbar unter:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med3&AN=1819490>.

#### **EQUIP 2012**

223. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiens ML, Najarian T et al.

Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(2):330–42. doi: 10.1038/oby.2011.330.

#### **Guy-Grand 2004**

209. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwège E, Gin H, Joubert J-M, Valensi P. Effects of orlistat on obesity-related diseases - a six-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(5):375–83. doi: 10.1111/j.1462-8902.2004.00359.x.

#### **SEQUEL 2014**

224. Garvey WT, Najarian T, Peterson CA. Significant weight loss with controlled-release phentermine/topiramate (PHEN/TPM CR) is associated with significant reductions in use of concomitant medications for cardiometabolic diseases over 108 weeks. *Obesity* 2011; Conference 29th Annual Scientific Meeting of the Obesity Society, Obesity 2011. Orlando, FL United States. Conference Publication:S176. Verfügbar unter:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70680319>.

225. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): A randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2012; 95(2):297–308. Verfügbar unter:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=364167673>.

226. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJV, Toplak H, Schwiens M et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014; 37(4):912–21. doi: 10.2337/dc13-1518.

227. Klein S, Najarian T, Troupin B, Day WW. Weight loss (WL) with low-dose, controlled-release phentermine/topiramate (PHEN/TPM CR) correlates with improvements in liver function in overweight/obese adults with elevated alanine aminotransferase (ALT). *Obesity* 2011; Conference 29th Annual Scientific Meeting of the Obesity Society, Obesity 2011. Orlando, FL United States. Conference Publication:S177. Verfügbar unter:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=364167673>.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70680321>.

228. Toplak H, Rossner S, Garvey WT, Troupin B, Bowden CH. Long-term weight loss with controlled-release phentermine/topiramate reverses metabolic syndrome and improves associated traits. *Diabetologia* 2011; Conference 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2011. Lisbon Portugal. Conference Publication:S370. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=70563050>.

### **XENDOS 2001-2006**

59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion. Köln; 2006. Verfügbar unter: [http://iqwig.de/download/A05-21A\\_Abschlussbericht\\_Gewichtsreduktion\\_bei\\_Bluthochdruck\\_neu.pdf](http://iqwig.de/download/A05-21A_Abschlussbericht_Gewichtsreduktion_bei_Bluthochdruck_neu.pdf) [Stand: 11.02.2019].
60. Torgerson JS, Arlinger K, Käppi M, Sjöström L. Principles for enhanced recruitment of subjects in a large clinical trial. the XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) study experience. *Control Clin Trials* 2001; 22(5):515–25.
61. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1):155–61.

### **Grafiken / Tabellen**

65. Patient4you [Stand: 29.09.2018]. Verfügbar unter: <https://patient4you.info/ebm>.
73. Klinische Studie [Stand: 11.03.2019]. Verfügbar unter:  
[https://de.wikipedia.org/wiki/Klinische\\_Studie](https://de.wikipedia.org/wiki/Klinische_Studie).
74. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) [Stand: 14.08.2018]. Verfügbar unter:  
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
112. Funnel Plot [Stand: 11.03.2019]. Verfügbar unter: [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_10/figure\\_10\\_4\\_a\\_hypothetical\\_funnel\\_plots.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_10/figure_10_4_a_hypothetical_funnel_plots.htm).