

**Aus der Universitätsklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
der Universität Ulm**

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Kächele

**Wirksamkeit von Spironolacton auf die
Essstörungssymptomatik bei Bulimia nervosa**

**Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm**

Vorgelegt von
Vera Elisabeth Müller-Bock
Reutlingen

2006

Amtierender Dekan: Prof. Dr. K.-M. Debatin
Erster Berichterstatter: Prof. Dr. J. von Wietersheim
Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. H. Bode

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2006

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
2. Überblick über das Krankheitsbild	7
3. Übersicht über die pharmakologischen Behandlungsansätze ...	11
4. Hypothesen	14
5. Methodik	17
5.1. Zielpopulation	17
5.2. Patientenrekrutierung	17
5.3. Aufnahmekriterien	18
5.4. Einschlusskriterien.....	19
5.5. Ausschlusskriterien.....	19
5.6. Abbruchkriterien.....	20
5.7. Randomisierung	20
5.8. Studiendesign	21
5.9. Studienablauf.....	23
5.10. Studienmedikation	25
5.11. Laborwerte.....	26
5.12. Psychometrische Tests	26
5.13. Zielgrößen.....	28
5.14. Statistischer Nachweis der Wirksamkeit	29
5.15. Ethikantrag.....	30
5.16. Zwischenauswertung.....	31
5.17. Studienabbruch.....	31
5.18. Verlauf der Studie	32

5.19.	Unerwünschte Ereignisse.....	33
6.	Stichprobenbeschreibung.....	34
7.	Ergebnisse	38
7.1.	Ergebnisse zu den Hauptfragestellungen	38
7.2.	Ergebnisse zu den Nebenfragestellungen	49
7.3.	Ergebnisse zu den Zusatzhypothesen.....	64
7.4.	Ergebnisse im optionalen Teil B.....	68
7.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse	70
8.	Diskussion.....	72
9.	Zusammenfassung.....	82
11.	Literaturverzeichnis	84
12.	Anhang	93
12.1.	Rekrutierungsbogen	94
12.2.	Patiententagebuch.....	96
12.3.	Erhebungsbogen: Aufnahmeuntersuchung-Patient.....	98
12.4.	Erhebungsbogen: Medizinischer Untersuchungsbogen	107
12.5.	Erhebungsbogen: Unerwünschte Ereignisse	112
12.6.	Erhebungsbogen: Studienende.....	113
13.	Danksagung	114

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Aengstl	Ängstlichkeit
Aggress	Aggressivität
ALT	Alanin-Amino-Transferase
APA	American Psychiatric Association
Asce	Askese
AST	Aspartat-Amino-Transferase
BMI	Body Mass Index
BSKE	Befindlichkeitsskala, Eigenschaftswörterliste
Bul	Bulimie
Depress	Depressivität
DSM III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. Edition
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Edition
Duen	Dünnsein
EA	Essanfälle
EDI-2	Eating Disorder Inventory - 2
EPT	Essanfälle pro Tag
Erw	Angst vor dem Erwachsenwerden
EWL	Eigenschaftswörterliste
FBNCSG	Fluoxetine bulimia nervosa clinical study group
G	Gruppenvergleich
GSI	Global Severity Index
γ -GT	γ -Glutamyl-Transferase
hedon	hedonisch
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision
Impu	Impulsivität
Inef	Ineffizienz
ITT	intention to treat
LOCF	last observation carried forward
M/Messwied	Messwiederholung
MAO-Hemmer	Monoaminoxidasehemmer
Mist	Misstrauen
Mw	Mittelwert

n/N	Anzahl der Probandinnen
NEGBEF	Negative Befindlichkeit
NICE	National Institute for Clinical Excellence
Paranoi	Paranoides Denken
Perf	Perfektion
Phobie	Phobische Angst
PI/Plac	Placebo
POSBEF	Positive Befindlichkeit
PSDI	Positiv Symptom Distress Index
PST	Positive Symptom Total
Psychot	Psychotizismus
Psychoth.	Psychotherapie
PT	Psychotherapie
SCL-90-R	Symptomcheckliste 90 revidiert
SE	Standardfehler
Somati	Somatisierung
Sozu	Soziale Unsicherheit
Sp/Spiro/Spironol	Spirocholacton
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
Std	Standardabweichung
TCA	tricyclic antidepressant
UE	Unerwünschte Ereignisse
Unsiche	Unsicherheit
Unz	Unzufriedenheit
V-1	Visit – 1, Zeitpunkt des Rekrutierungsgesprächs
V0	Untersuchungszeitpunkte Tag 0
V1	Untersuchungszeitpunkte Tag 28 (+7)
V2	Untersuchungszeitpunkte Tag 56 (+7)
V3	Untersuchungszeitpunkte Tag 84 (+7)
Wahr	Wahrheitsstreben
Wechs.wirk.	Wechselwirkung
Zwangha	Zwanghaftigkeit

1. EINLEITUNG

Bereits in der Antike wurde von einem Verhalten berichtet, bei dem eine übermäßige Nahrungsaufnahme mit Hilfe von anschließendem Erbrechen der Nahrung kontrolliert werden sollte (Ziolko und Schrader 1985, Ziolko 1996).

Schwierigkeiten im Essverhalten und Essstörungen sind heute ein Teil der Erkrankungen, deren Folgen in den westlichen Industrienationen einen hohen Anteil an der Gesamtmorbidität haben. Der Nahrungsüberfluss und seine daraus entstehenden Reaktionsmuster und Krankheiten sind eine in der Evolution noch nie derart vorgekommene Umweltbedingung. Gleichzeitig persistiert in der Bevölkerung ein normatives Schönheitsideal, das eher im untergewichtigen Bereich liegt und einen erheblichen Druck vor allem auf Frauen ausübt, sich durch zwanghaft kontrolliertes Essen diesem Ideal anzunähern. Essstörungen spiegeln dieses Paradoxon wieder, insbesondere das Erscheinungsbild der Bulimie, bei der es um einen Hunger nach Überfluss und das Loswerden der „falschen“ Nahrung geht.

Seit den 70-er Jahren wird dieses Krankheitsbild in der Fachliteratur beschrieben, als Anfälle übermäßigen Essens mit oder ohne anschließendes selbst induziertes Erbrechen (Russell 1979). 1980 wurde die Bulimia nervosa erstmals in das Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (DSM-III) aufgenommen (APA 1980). Eine hohe Komorbidität besteht mit affektiven Störungen, Persönlichkeitsstörungen vom Borderline-Typ und auch Diabetes mellitus (Laessle et al. 1987, Strober und Katz 1987, Herzog et al. 1995, Herpertz 2001). Die Prävalenz liegt dabei für junge Frauen zwischen 2 bis 4,5% (Cooper und Fairburn 1983, Hsu 1995), der Anteil bezogen auf die Gesamtbevölkerung bei 0,5 bis 1% (Hoek 1995). Dabei ist, im Gegensatz zur nach außen hin offensichtlichen Anorexia nervosa, aufgrund der die Symptomatik begleitenden Scham von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Die medikamentösen und psychotherapeutischen Ansätze blieben in ihrer Wirksamkeit eher begrenzt, so dass nach wie vor ein großes Interesse an „neuen“ Therapieformen besteht.

Hinsichtlich der Studienlage ist zusammenfassend festzuhalten, dass die Wirksamkeit einer kognitiven Verhaltenstherapie und einer interpersonellen Therapie am besten belegt sind und dass Therapien mit Gegenwartsbezug und Orientierung auf pragmatische Problemlösungen Erfolg versprechend scheinen (Herpertz 2001). Zwar waren Antidepressiva in Studien den Placeboeffekten überlegen, dennoch

bleibt bisher die Psychotherapie einer ausschließlichen medikamentösen Behandlung überlegen (Walsh 1991, Waadt et al. 1992, Jacobi et al. 1997).

Professor Wernze veröffentlichte 2000 in der Fachzeitschrift Psychopharmakotherapie seine überraschenden Beobachtungen zur Wirkung von Spironolacton auf Essverhalten und Befindensparameter bei Bulimie (Wernze 2002, Wernze 2000, Wernze und Niemeyer 1995). Es handelt sich dabei um ein Diuretikum, ein Anti-Mineralocorticoid und Aldosteronantagonist, das seit 1960 auf dem deutschen Markt zugelassen ist und daher in seinem Anwendungs- und Nebenwirkungsspektrum gut bekannt ist. Ursprünglich von Wernze zur Behandlung der Begleiterscheinungen eines Prämenstruellen Syndroms (PMS) eingesetzt, verursachte das Medikament nach seinen Beobachtungen bei diesen Patientinnen einen deutlichen Rückgang der Heißhungerphasen vor der Regelblutung. Daraufhin erprobte Wernze das Medikament bei 7 Bulimikerinnen. Auch hier beobachtete er einen deutlichen Rückgang der Heißhungerattacken und konsekutiv auch der Häufigkeit des Erbrechens. Zu der Verbesserung der bulimischen Symptomatik beobachtete er einen Rückgang der depressiven Begleitsymptomatik. Nach einigen positiven eigenen Behandlungsversuchen fanden wir es lohnenswert, die Wirksamkeit von Spironolacton in einer kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie zu testen. Die Hauptfragestellung war dabei, ob bei einer möglichst großen Anzahl von Patientinnen mit einer nach DSM-IV-Kriterien gesicherten Bulimie ein signifikanter Rückgang der Häufigkeit von Essanfällen und Erbrechen im Vergleich zu einer Placebogruppe festgestellt werden kann.

2. ÜBERBLICK ÜBER DAS KRANKHEITSBILD

2.1 Diagnosekriterien

Tabelle 1 Diagnosekriterien der Bulimia nervosa im Vergleich DSM-IV / ICD-10

DSM-IV (307.51)	ICD-10 (F50.2)
<p>A. Wiederholte Episoden von „Fress-Attacken“ (Binge eating) mit folgenden Merkmalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verzehr einer Nahrungsmenge in einem bestimmten Zeitraum, die definitiv größer ist als die Menge, die die meisten Menschen in einem ähnlichen Zeitraum unter ähnlichen Umständen essen würden. - Ein Gefühl des Kontrollverlustes über das Essen während der Episode (z.B. ein Gefühl, weder mit dem Essen aufhören zu können noch die Art und Menge kontrollieren zu können.) <p>B. Wiederholte kompensatorische Verhaltensweisen gegen eine Gewichtszunahme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - selbstinduziertes Erbrechen - Missbrauch von Laxantien, Diuretika Klistieren, oder anderen Medikamenten - Fasten - Exzessive körperliche Aktivität <p>C. Die „Fressattacken“ und die kompensatorischen Verhaltensweisen treten seit mindestens drei Monaten durchschnittlich zweimal die Woche auf.</p> <p>D. Die Selbstbewertung ist übermäßig von Figur und Gewicht abhängig.</p> <p>E. Die Störung tritt nicht ausschließlich während Episoden einer Anorexia nervosa auf.</p>	<p>1. Andauernde Beschäftigung mit Essen, eine unwiderstehliche Gier nach Nahrungsmitteln und Essattacken, bei denen große Mengen Nahrung in sehr kurzer Zeit konsumiert werden</p> <p>2. Versuch, dem dickmachenden Effekt der Nahrung durch verschiedene Verhaltensweisen entgegenzusteuern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - selbstinduziertes Erbrechen, - Abführmittelmisbrauch - Zeitweiliges Hungern - Gebrauch von Appetitzüglern, Schilddrüsenhormonen oder Diuretika <p>Bei Diabetikerinnen kann es zur Vernachlässigung der Insulinbehandlung kommen.</p> <p>3. Krankhafte Furcht davor, dick zu werden. Die selbst gesetzte Gewichtsgrenze liegt weit unterhalb des prämorbidem, vom Arzt als optimal oder gesund betrachteten Gewichts.</p> <p>4. Häufig findet sich in der Vorgeschichte eine frühere Episode einer Anorexia nervosa</p>

Nach Jacobi, Thiel und Paul: Kognitive Verhaltenstherapie bei Essstörungen, 1996 Beltz-Verlag

DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV.

ICD-10: International Classification of Diseases 10

Das Krankheitsbild der Bulimia nervosa ist charakterisiert durch Heißhungeranfälle der Patientinnen, übermäßige Beschäftigung mit Gewicht und Figur, sowie einer Anzahl von Verhaltensweisen zur Gewichtsreduktion (selbst induziertes Erbrechen, Diäten, Laxantien-, Diuretika-, Appetitzüglerabusus, exzessiver Sport). In der oben stehenden Tabelle werden die Diagnosekriterien des ICD-10 denen des DSM-IV gegenübergestellt (Tabelle 1).

Das DSM-IV betont in größerem Ausmaß das Gefühl der Patientinnen, keine Kontrolle über die Heißhungerattacken zu haben und weist auch auf den Einfluss der Körperschemastörung auf den Selbstwert der Patientinnen hin. Auch ist es bezüglich der Gewichtsentwicklung eindeutig flexibler ausgelegt als die ICD-10 (Jacobi et al. 2000). Zudem wird dort ein „purging –Typ“ (mit Erbrechen, Diuretika- und Laxantieneinnahme) und ein „non-purging–Typ“ (ohne regelmäßiges Erbrechen und/oder Laxantien-, Diuretikamissbrauch) unterschieden.

2.2 Ätiologie

Von Fairburn und Mitarbeitern (1999) wurde eine Studie zu Risikofaktoren für die Entstehung einer Bulimie veröffentlicht. Darin wurde unterschieden zwischen zwei Gruppen von Risikofaktoren:

- Faktoren, die die allgemeine psychiatrische Morbidität steigern
- Faktoren, die das Risiko eines Diätverhaltens als Vorläufer der Bulimie steigern.

Connors (1996) unterschied zwischen den Faktoren „body dissatisfaction“ und „self regulatory difficulties“, deren Kombination die Entstehung einer Bulimie fördern.

Letztendlich handelt es sich um eine multifaktoriell bedingtes Krankheitsbild, in dem soziokulturell bedingte Geschlechtsstereotypen, genetische Vulnerabilität, neurobiologische Aspekte und intrapsychische Persönlichkeitsmerkmale genauso eine Rolle spielen, wie lebensgeschichtliche und familiäre Belastungen (Schmitz 1987, Schmidt und Treasure 2000, Herpertz 2001).

2.3 Komorbidität

Es besteht eine hohe Komorbidität mit Achse-I-Störungen, vor allem mit affektiven Störungen, aber es besteht auch eine erhöhte Lebenszeitprävalenz für Angst- und

Zwangsstörungen, sowie für Alkohol- und Drogenabhängigkeit (Braun et al. 1994, Beisel 2002). In der Studie von Braun et al. (1994) zeigte sich eine Prävalenz von 26% für Cluster-B Persönlichkeitsstörungen unter den untersuchten Bulimikerinnen. Für eine Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben, jedoch scheint in allen Studien deutlich die Prävalenz für eine Borderline-Persönlichkeitsstörung erhöht. (Beisel 2002, Herzog 1995, Grilo et al. 1996). Daraus ergibt sich wohl auch die erhöhte Anzahl von Fällen mit sexuellem Missbrauch in der Gruppe der bulimischen Patientinnen.

Auf der körperlichen Ebene besteht eine erhöhte Komorbidität mit Diabetes mellitus (NICE 2004, Herpertz 2001), da hier über die bewusste Reduktion der Insulindosis Gewicht reduziert werden soll.

2.4 Somatische Aspekte

Die körperlichen Folgen können erheblich sein. Vor allem handelt es sich dabei um Dehydration, Hypokaliämie, Hypochlorämie, Metabolische Alkalose und Zahnschäden, bei erheblichem Untergewicht auch Amenorrhoe und Osteoporose.

Infolge der Elektrolytstörungen kann es zu erheblichen renalen und cardialen Komplikationen kommen, bis hin zu schweren Herzrhythmusstörungen, Niereninsuffizienz und auch cerebralen Krampfanfällen. Die Störung der Darmmotilität verstärkt das Völlegefühl und unterhält so das Krankheitsgeschehen.

(Köpp et al. 2000, NICE 2004)

2.5 Psychische Aspekte

Die Leitaufrechterhaltung der Erkrankung sind Scham über das geheim gehaltene Essverhalten und Schuldgefühle (Murray et al. 2000, Reich 2001, Silberstein et al. 1987). Daraus entsteht ein Kreislauf, der sich selbst aufrechterhält. „Essen bedeutet für diese Frauen kein Genuss mehr, ..., sie erleben es als Bedrohung oder sogar Zerstörung. Sie essen, weil sie sich schämen, sie schämen sich, weil sie essen“. (Groene 2001, S.174). Um heimlich essen zu können, ziehen sich die Patientinnen aus Beziehungen zurück und beginnen zu essen und erbrechen, weil sie das Alleinsein nicht ertragen können. In ihrer Beziehungsgestaltung herrscht ein angepasstes Verhalten vor, aus Angst vor noch mehr Verlust von Anerkennung und

Bestätigung. Das erzeugt den Wunsch nach großer Nähe und Angst vor Entdeckung gleichzeitig. Die Heimlichkeit bewirkt, dass sich Interaktionsmuster und Beziehungsstrukturen nicht ändern (Groene 2001, Schmitz 1987, Kämmerer et al. 1989). Daraus resultiert eine innere Vereinsamung und eine erhebliche Selbstwertproblematik (Jacobi et al. 1997). Auch Selvini Palazzoli beschreibt „ein Gefühl von Isolierung und eine dunkle Ahnung von Hilflosigkeit und Nutzlosigkeit“ (1982, S.110). Je nach Schweregrad der Erkrankung bestehen ausgeprägte Stimmungsschwankungen und ein erheblicher Leidensdruck durch den oft raschen Wechsel im Erleben der Patientin von Ich-Syntonizität und Ich-Dystonizität. Zunehmend kann dies zu Einschränkungen in der Alltagsbewältigung führen, bis hin zu Verlagerung des Suchtverhaltens auf psychotrope Substanzen und finanziellen Problemen durch die hohen Kosten der Essanfälle. Vitousek und Manke (1994) schildern die prämorbid Persönlichkeit von Bulimikerinnen gekennzeichnet durch affektive Instabilität und histrionische Züge.

2.6 Verlauf und Prognose

Nach Untersuchungen von Fairburn et al. (1999) und Keel und Mitchell (1997), sowie Keel (1999) sind etwa 50% der Patientinnen nach 10 Jahren symptomfrei, 20% haben weiterhin bulimische Symptome und 15% erfüllen weiter die Diagnosekriterien für eine Bulimie. Die Mortalitätsrate ist vermutlich gering, wird aber möglicherweise unterschätzt. Als prognostisch ungünstig erwiesen sich eine erhebliche Chronifizierung, eine stark ausgeprägte Symptomatik, eine hohe Komorbidität und familiäre Vorbelastungen.

3. ÜBERSICHT ÜBER DIE PHARMAKOLOGISCHEN BEHANDLUNGSANSÄTZE

Bei der Bulimia nervosa konnten in kontrollierten Studien im Gegensatz zur Anorexia nervosa signifikante Behandlungserfolge gefunden werden. Die Behandlungsansätze gehen in verschiedene Richtungen. Ausgehend von einem Krankheitsmodell, das die gemeinsame Ätiologie von Bulimie und affektiven Störungen annimmt, wurden Antidepressiva eingesetzt. Allerdings fand sich nicht immer eine Korrelation zwischen Rückgang der bulimischen Symptome und Rückgang der affektiven Störung. Auch wurden zum Teil unterschiedliche Dosierungen für die Wirksamkeit der Behandlung beider Störungen gefunden, so dass weiterhin unklar bleibt, ob beide Krankheitsbilder eine biologische Verknüpfung haben. Eine weitere Annahme basiert auf der Beeinflussung von zentralen Steuermechanismen von Hunger und Sättigung durch Neurotransmitter wie Noradrenalin, Serotonin und Neuromodulatoren, zum Beispiel Cholecystokinin, Leptin, Ghrelin und endogene Opiode (Herpertz u. Schweiger 2001, NICE 2004).

Ursprünglich wurden in verschiedenen Studien Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) in ihrer Wirksamkeit auf die Ess-Brech-Symptomatik untersucht. Es zeigte sich eine Wirksamkeit hinsichtlich einer Verbesserung der bulimischen Symptomatik, wenn auch nur wenige Patientinnen insgesamt remittierten (Bacaltchuk und Hay 2003, Walsh 1987). Allerdings ist der Gebrauch dieser Substanzen nicht problemlos, da bei dem bestehenden Krankheitsbild die erforderliche Diät zur Vermeidung lebensbedrohlicher Zustände nicht sicher gewährleistet ist und die Nebenwirkungen häufig sind (siehe auch Hoffman und Halmi 1993).

Tricyclische Antidepressiva (TCA) wie Desipramin und Imipramin wiesen ebenfalls positive Wirkungen auf Essen und Erbrechen auf (Agras 1987, Mitchell 1999, Walsh 1991). Obwohl in Metaanalysen keine eindeutigen Hinweise auf Unterschiede in der Toleranz verschiedener Antidepressiva zu finden waren, dürfte insgesamt die durch sie verursachte Gewichtszunahme die Indikation auf eine Untergruppe eher untergewichtiger Patientinnen reduzieren (Herpertz 2001).

Das Mittel der ersten Wahl ist heute Fluoxetin aus der Gruppe der Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) in einer Dosierung von 60 mg/ die

(im Gegensatz zu 20 mg/die bei der Behandlung der Depression), das von den meisten Patientinnen gut toleriert wird (FBNCSG 1992, Goldstein 1999, Kanerva 1994).

Als Rückfallprophylaxe zeigte sich Fluvoxamin der Placebowirkung überlegen (Fichter 1993).

Andere Antidepressiva wie Nomifensin, Mianserin, Trazodon und Bupropion sind durch ihr erhebliches Nebenwirkungsspektrum nicht einsetzbar. Auch Lithium-Carbonat und Neuroleptika wurden untersucht, sind aber allenfalls für eine schwer affektiv beeinträchtigte Patientinnengruppe einzusetzen (Hoffman und Halmi 1993). Naltrexon als Opiatantagonist zeigte eine Wirksamkeit in höheren Dosierungsbereichen, die aufgrund der Hepatotoxizität eine enge klinische Anbindung erfordert.

Ein dritter Ansatz, mittlerweile obsolet, da als nicht wirksam eingestuft, umfasst Appetitzügler und Antiemetika (NICE 2004).

Insgesamt ergab sich aus der Sichtung der Studienlage

- eine rein medikamentöse Therapie erscheint einer psychotherapeutischen Behandlung unterlegen
- die Indikation ergibt sich aus der klinischen Situation (affektive Begleitsymptomatik, begrenzte Wirksamkeit der psychotherapeutischen Maßnahmen) oder der fehlenden Möglichkeit und Motivation zur Psychotherapie
- Kombinationsbehandlungen sind nicht zwingend erfolgreicher (Mitchell 1990, Fichter 1993, Jacobi et al. 1997)
- Fast in allen Studien wurde über eine hohe drop-out-Rate berichtet (Bacaltchuk und Hay 2000, Nakash Eisikovits et al. 2002)
- Die Studien sind insgesamt sehr uneinheitlich, da nicht alle unter kontrollierten, randomisierten Doppel-Blindbedingungen durchgeführt wurden und auch hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien große Unterschiede bestehen (Hoffmann und Halmi 1993, Bacaltchuk et al. 2003, Walsh 2002).

Durch klinisch-empirische Anwendungsbeobachtungen wurden Niemeyer und Wernze auf bisher unbekannte Wirkungen des Aldosteronantagonisten Spironolacton aufmerksam (Niemeyer und Wernze 1995). Sie beobachteten eine Auswirkung auf das Essverhalten und den Drang nach Süßem und eine stimmungsstabilisierende Wirkung, die schon früher beschrieben worden war (Hendler 1978). Im Zusammenhang mit der antiandrogener Wirkung wurde vor allem von schwedischen Autoren eine Wirksamkeit auf die Stimmungsschwankungen bei prämenstruellem Syndrom angenommen (Wang und Hammarbäck 1995). Auch bei Bulimia nervosa bestehen sowohl Störungen im Essverhalten als auch im affektiven Bereich. Wernze überprüfte daher in einer Pilotstudie die alleinige Wirkung von Spironolacton auf Essverhalten und Befindensparameter bei sieben Patientinnen mit Bulimia nervosa, bei denen bis dato keine therapeutischen Maßnahmen Erfolg gezeigt hatten oder abgelehnt worden waren.

Die insgesamt positiven Ergebnisse wurden 2000 veröffentlicht (Wernze 2000) und veranlassten uns zu einigen Anwendungsbeobachtungen unter stationären Bedingungen, die neben der guten Verträglichkeit des Medikamentes und der zum Teil auch erwünschten Erhöhung des Serumkaliumwertes eine Verbesserung der bulimischen Symptomatik zu zeigen schienen. Daher beschlossen wir, die Wirksamkeit von Spironolacton in einer klinischen Studie unter Placebo-kontrollierten, randomisierten und doppelblinden Bedingungen durchzuführen.

4. HYPOTHESEN

4.1 Hauptfragestellungen

Das Hauptziel der Untersuchung war die Untersuchung der Wirksamkeit von Spironolacton auf die Symptomatik bei Bulimia nervosa. Es wird erwartet, dass die Einnahme von Spironolacton die Symptomatik bei Patientinnen mit Bulimia nervosa im Vergleich zur Placebokontrollgruppe signifikant reduziert. Dies soll anhand folgender Hypothesen überprüft werden.

Hypothese 1:

Die Häufigkeit der Essanfälle wird durch die Einnahme von Spironolacton vermindert. Dies wird durch den Vergleich der relativen Änderungen der Anzahlen von Essanfällen zwischen dem 14-Tage-Intervall vor Therapiebeginn und dem 14-Tage-Intervall vor Studienende bewertet. Als klinisch relevant wird eine Reduktion der Häufigkeit der Essanfälle um 20% angesehen.

Hypothese 2:

Die typischen bulimischen Verhaltensweisen wie Essen als Stressbewältigung, anfallsweises Essen, häufige gedankliche Beschäftigung mit Essen, heimliches Essen, Erbrechen usw. werden durch die Einnahme von Spironolacton signifikant reduziert. Dies wird anhand der absoluten Änderung der Skala Bulimie des Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2, Garner 1991) gemessen.

4.2 Nebenfragestellungen

Diese werden als explorative Fragestellungen bewertet.

Hypothese 3:

Die Einnahme von Spironolacton reduziert die Häufigkeit des Erbrechens mehr als die Einnahme eines Placebos. Verglichen wird die Änderung der Häufigkeit des

Erbrechens im 14-Tagesintervall vor Therapiebeginn (Visit 0) gegenüber dem 14-Tagesintervall vor Studienende (Visit 2).

Hypothese 4:

Spironolacton wirkt sich auf die aktuelle Befindlichkeit und die Stimmung positiv aus. Dies wird ermittelt durch die Auswertung der Skalen der Eigenschaftswörterliste BSKE (Jahnke, BSKE 30, 2001) zu den Untersuchungszeitpunkten V0 (Tag 0), V1 (Tag 28), V2 (Tag 56)

Hypothese 5:

Die psychische Beeinträchtigung, insbesondere die Depressivität wird durch die Behandlung mit Spironolacton mehr reduziert, als durch die Einnahme eines Placebopräparates. Erhoben wird dies zu den Untersuchungsterminen V0, V1 und V2 (Studientage 0, 28 und 56) anhand des Fragebogen SCL-90-R.

Hypothese 6:

Medizinische Besonderheiten oder psychotherapeutische Faktoren (Dauer der Erkrankung $<$ oder \geq 5 Jahre, hormonelle Kontrazeption ja/nein, aktuelle Psychotherapie ja/nein) haben einen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit von Spironolacton auf die bulimische Symptomatik. Dies wird erhoben anhand der Änderung der Häufigkeit der Essanfälle, sowie der Skala Bulimie des EDI-2 jeweils innerhalb der Spironolacton-Gruppe oder der Verum-Gruppe.

4.3 Zusatzhypothesen

Zusatzhypothese 1:

Das Alter der Patientinnen hat eine eindeutige Auswirkung auf den Effekt von Spironolacton auf die bulimischen Verhaltensweisen und die Depressivität.

Zusatzhypothese 2:

Die Compliance der Patienten, ermittelt aus der Anzahl der eingenommenen Tabletten und der Einschätzung der Untersucher hat eine Auswirkung auf die Wirksamkeit des Medikamentes auf die bulimischen Verhaltensweisen.

Zusatzhypothese 3:

Spiroinolacton ist gut verträglich und für eine Langzeitbehandlung geeignet.

Hypothesen zum optionalen Teil B:

Um mehr Patientinnen rekrutieren zu können und eventuelle Behandlungsnachteile durch Placebo auszugleichen wurde allen behandlungsbereiten Patientinnen ein optionaler Teil B der Studie angeboten. Darin wurde die Einnahme von Spiroinolacton als Originalpräparat für alle Teilnehmerinnen überprüft. Auch hier gelten die Hauptfragestellungen:

1. Spiroinolacton reduziert in der vorherigen Placebogruppe im Untersuchungsintervall V2-V3 die bulimische Symptomatik signifikant.
2. Der vermutete Erfolg der Verum-Gruppe lässt sich im optionalen Teil B der Studie aufrechterhalten.

5. METHODIK

5.1 Zielpopulation

Geplant war, 100 Patientinnen in die Studie aufzunehmen und auf die Verumgruppe und Placebogruppe zu randomisieren. Um den Einfluss von klinischen und interventionellen Faktoren zu reduzieren, wurde innerhalb von Untergruppen (Schichten) randomisiert. Berücksichtigt wurden dabei Krankheitsdauer, begleitende psychotherapeutische Behandlung und hormonelle Kontrazeption.

5.2 Patientenrekrutierung

In lokalen Zeitungen, den lokalen Radiosendern und in überregional geschalteten Internetseiten (in möglichst bekannten Foren wie www.bulimie.de, hungrig-online.de und in einem ab-server der Universität Leipzig) wurde über die Studie informiert und um eine Teilnahme gebeten. Eine Aufwandsentschädigung konnte aufgrund des begrenzten Etats nicht erfolgen. Die Probanden wurden gebeten, sich telefonisch oder per E-Mail an die Universitätsklinik Ulm zu wenden.

In die Studie aufgenommen wurden Frauen, die nach DSM-IV Kriterien an einer gesicherten Bulimia nervosa leiden. Männliche Patienten wurden aufgrund des Wirkspektrums des Medikamentes nicht eingeschlossen. Das Mindestalter lag bei 18 Jahren aus Gründen der Rechtsmündigkeit. Um mögliche Komplikationen wie Exsikkose, zusätzlicher Gewichtsverlust und Kreislaufkomplikationen durch Hypotonie zu minimieren, war es notwendig, den niedrigsten Body-Maß-Index (BMI) bei 18 kg/m² festzulegen. Die Patienten durften nicht schwanger sein und sollten über ausreichende Deutschkenntnisse verfügen, um mögliche sprachliche Missverständnisse auszuschließen.

Um die oben genannten Eingangskriterien vorab zu klären erstellten wir einen Rekrutierungsbogen, in dem folgende Items abgefragt wurden.

- Alter der Pat.
- Dauer der Erkrankung
- Diagnosekriterien nach DSM-IV

- Schwangerschaft oder Stillperiode
- Derzeitige Größe und Gewicht zur Berechnung des BMI
- Begleiterkrankungen
- Mündliches Einverständnis zur Teilnahme

Anschließend wurde die Patientin über den Ablauf der Studie informiert. Sie wurde über das Ausfüllen des Tagebuchs für mindestens 2 Wochen vor Visit 0 informiert und auf den Inhalt des Informationspaketes, das ihr demnächst zugeschickt werden sollte, hingewiesen. Zuletzt vereinbarten der Interviewer und die Probandin einen Termin zum Erstkontakt.

Im Informationspaket, dass die Probandin per Post unmittelbar im Anschluss an das telefonische Rekrutierungsgespräch erhielt, befanden sich

- Ein Patientenanschreiben mit Terminbestätigung
- Anfahrtsskizze
- Patienteninformation
- Einverständniserklärung
- Tagebuch zur Erfassung der Häufigkeit von Essanfällen und Erbrechen
- Laborinformation zum Sammeln des 24-Stunden-Urins
- Monovette zum Transport des 24-Stunden-Urins

5.3 Aufnahmekriterien

Zeitlicher Ablauf

Die Patientinnen wurden zum Zeitpunkt des ersten Untersuchungstermins nochmals mündlich über das Projekt, dessen Ablauf und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Dabei wurde auch darauf geachtet, dass den Patientinnen eine gute und lückenlose Versorgung im Falle einer Unverträglichkeit angeboten und vermittelt wurde. Nach Unterzeichnen der Patienteninformation und der Einverständniserklärung erfolgten eine Laboruntersuchung und eine körperliche Untersuchung. Im Gespräch wurde erhoben, ob ein nach DSM-IV-Kriterien gesichertes Krankheitsbild vorlag. Für die Aufnahme in die Studie waren folgende Parameter wichtig:

5.4 Einschlusskriterien:

- Schriftliche Einverständniserklärung
- Weibliches Geschlecht
- BMI $\geq 18 \text{ kg/m}^2$
- Mindestalter ≥ 18 Jahre
- Erfüllung der DSM-IV-Kriterien für Bulimia nervosa
- Vorliegen der Einverständniserklärung
- Ausreichende Deutschkenntnisse

5.5 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Medikamenteneinnahme von Substanzen, die eine Wechselwirkung mit Spironolacton haben außer:
 - Hormonelle Kontrazeption
 - Postmenopausale Hormonsubstitution
 - Kaliumsubstitution
 - Laxantien
- Hyponatriämie $< 132 \text{ mmol/l}$
- Hyperkaliämie $> 4,8 \text{ mmol/l}$
- Niereninsuffizienz mit Kreatinin $> 150 \text{ mmol/l}$
- Primäre endokrine Störung (anamnestisch erhoben.)
- Schwere Begleiterkrankung, die die Verstoffwechslung des Medikamentes beeinflusst
- Hypotonie
- Mangelnde Compliance am Tag 0
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn

5.6 Abbruchkriterien

Zum Abbruch der Studie aus formalen Gründen führte die Rücknahme der Einwilligungserklärung.

Aus medizinischen Gründen erfolgte ein Studienabbruch bei:

- Auftreten von Nebenwirkungen, die auch nach einer Reduktion der Dosis fortbestehen
- Pathologischen Laborwerten, die nach Einbeziehung der klinischen Symptomatik der Patientin eine Fortführung der Behandlung als gefährdend einstufen lassen.
- Bei Aufnahme in die Studie unerkannt gebliebene Begleiterkrankung, die eine Behandlung mit Spironolacton als potentiell kontraindiziert erscheinen lässt oder die Verstoffwechselung des Medikamentes beeinflusst.

5.7 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte doppelblind unter Berücksichtigung von drei alternativen Schichtkriterien

Diese sind:

- Krankheitsdauer (< 5 Jahre, ≥ 5 Jahre) als Ausdruck der Schwere und des Chronifizierungsgrades der Erkrankung
- Hormonelle Kontrazeption (Pille, Implantat, Dreimonatsspritze, Hormonspirale, etc.; ja/nein), um eine möglichst große Anzahl von Probandinnen zu erzielen und eine mögliche Wechselwirkung mit hormonellen Kontrazeptiva zu beobachten.
- Psychotherapie zum Untersuchungszeitraum (ja/nein) als Ausdruck einer Einflussgröße auf Interventionsebene.

Daraus ergaben sich 8 Schichten in denen jeweils zwischen Behandlung mit Verum oder Placebo im Verhältnis 1:1 randomisiert wurde.

Die Zuweisung der Nummer erfolgte zum Zeitpunkt Visit 0 durch den/die jeweilige Untersucher/In. Dabei wurden die Schichtkriterien und fortlaufende Nummerierungen angewendet, so dass sich eine fünfstellige Nummer ergab. Die ersten 3 Ziffern kennzeichneten über die Ziffern 1 oder 2 die jeweilige Schichtzugehörigkeit (z. B. aktuelle Psychotherapie = 1, keine Psychotherapie = 2). Die nächsten 2

Ziffern gaben die fortlaufende Nummerierung pro Schicht an. Die Zuordnung der Patientenummer zu Verum oder Placebo war zuvor verblindet durch das Methodenzentrum (Abteilung Biometrie und Medizinische Dokumentation der Universität Ulm) geschehen.

Für den Fall einer notwendigen Entblindung durch eine mögliche Notfallsituation wurden an den Oberarzt der Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie, Dr. Bühler, Notfallumschläge ausgegeben, in denen die Zuordnung der Patientenummer zu Placebo- oder Verum-Gruppe enthalten war. Diese wurden verschlossen aufbewahrt und waren im Notfall der medizinischen Akutaufnahme zugängig. Über diese Unterlagen war sorgfältig Protokoll zu führen. Die restlichen Unterlagen zur Patientenidentifikation befanden sich in der Abteilung für Biometrie und Medizinische Dokumentation versiegelt und passwortgeschützt.

5.8 Studiendesign

Ab Frühjahr 2003 sollten insgesamt 100 Patientinnen mit Bulimia nervosa in die Studie aufgenommen werden. Dabei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien beachtet. Die Studie wurde in einen Hauptteil A und einen optionalen Teil B aufgeteilt. Teil A erfolgte als doppelblinder, kontrollierter und randomisierter Behandlungsteil über 8 Wochen.

Teil B war eine freiwillige Weiterbehandlung mit originalverpacktem Verum über weitere 4 Wochen. Dieses wurde angeboten, um die Motivation zur Teilnahme für interessierte Patientinnen zu steigern. Wir beabsichtigten so auch einen weiteren Vergleich zwischen Studienmedikation und Originalmedikament, sowie zwischen Placebobehandlung und Originalmedikation.

Die telefonische Kontaktaufnahme, die durch den Rekrutierungsbogen (inhaltliche Gesprächsdokumentation) und eine Rekrutierungsliste mit fortlaufender Nummerierung dokumentiert wurde, legten wir als Visit -1 fest. Dieses Gespräch diente zur vorläufigen Diagnostik und Aufklärung der Patientin. Das oben erwähnte Informationspaket wurde zugeschickt und ein Termin für die Erstuntersuchung vereinbart. Diese Unterlagen sollten zum Untersuchungstermin mitgebracht werden. Die Patientin führte für mindestens 14 Tage vor dieser Erstuntersuchung ein Tagebuch über

die Häufigkeit der Essanfällen und des Erbrechens. Damit konnte die Diagnose gesichert werden und die Hauptzielkriterien mit erfasst werden.

5.8.1 Teil A der Studie

Der Zeitpunkt Visit 0 stellte den ersten Untersuchungstermin mit Entscheidung über die Studienaufnahme dar. In einem Gespräch wurde die Patientin noch einmal ausführlich über die Studie und deren Ablauf informiert. Sie erhielt die Möglichkeit zur Klärung eigener Fragen und wurde über die Möglichkeit zur durchgehenden Kontaktaufnahme im Falle einer Unverträglichkeit hingewiesen. Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden unterzeichnet. In einer eingehenden körperlichen Untersuchung und einer anschließenden laborchemischen Untersuchung mit Entgegennahme des Sammelurins von 24 Stunden wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und in einem Arztbogen festgehalten. In der Wartezeit auf die Auswertung der Laborwerte konnte die Patientin die psychometrischen Datenbögen ausfüllen. Trafen alle Einschlusskriterien zu und war kein Ausschlusskriterium erfüllt, wurde die Patientin randomisiert und ihr eine Medikationsnummer zugewiesen. Diese wurde in der Kontrollliste und in der Rekrutierungsliste dokumentiert. Die Ausgabe einer Medikamentenpackung, ausgelegt für den nächsten Untersuchungszeitraum von 4 Wochen, erfolgte unter den üblichen Regeln zur doppelten Verblindung. Dabei wurde die Patientin nochmals auf die erforderliche Dosierung und das in der Patienteninformation vorhandene standardisierte Dosierungsschema hingewiesen. Wir verwendeten Kapseln mit 50 mg Wirkstoff oder Placebo. Nach einer Empfehlung von Professor Wernze sollte die Dosis etwa 1 – 1,5 Stunden vor dem ersten zu erwartenden Essanfall des Tages in einer Einmalgabe genommen werden. Die Patientin erhielt ein weiteres Tagebuch und ein nächster Untersuchungstermin wurde vereinbart. Sie erhielt dann erneut die erforderlichen Monovetten zum Transport des Sammelurins.

Für Teil A erfolgte zum Zeitpunkt Visit 1 nach etwa 4 Wochen eine Kontrolluntersuchung und nach etwa 8 Wochen zum Zeitpunkt Visit 2 eine Abschlussuntersuchung, wobei jeweils wieder eine gründliche klinische Untersuchung stattfand und im Gespräch die möglichen Nebenwirkungen abgeklärt wurden. Diese wurden, falls notwendig, in einem Nebenwirkungsbogen dokumentiert und die erforderlichen Schritte eingeleitet (Dosisreduktion, Absetzen der Medikation). Auch die laborchemische Untersuchung diente mit zur Evaluation der Verträglichkeit.

Zudem wurden erneut die psychometrischen Daten erhoben und die Motivation zur weiteren Teilnahme abgefragt. Jeweils wurde die benötigte Menge an Medikament bis zum nächsten Untersuchungszeitraum ausgeteilt und auf die Dosierung hingewiesen.

5.8.2 Teil B der Studie

Zu Visit 2 wurde allen Patientinnen eine Weiterbehandlung mit Verum für einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen angeboten. Dazu wurden sie in den Fragebögen zu ihrer Motivation befragt und auf die Freiwilligkeit zur Teilnahme hingewiesen. Sie erhielten die erforderliche Medikation, allerdings aus organisatorischen Gründen in einer anderen Galenik (Tabletten statt Kapseln) und wurden auf das veränderte Einnahmeschema hingewiesen, das schriftlich auf der Packung festgehalten wurde. Zu einem abschließenden Untersuchungstermin, Visit 3, erfolgte erneut eine körperliche und laborchemische Untersuchung und eine Erhebung der psychometrischen Daten.

In den Arzt- und Patientenbögen war Platz für eine persönliche Stellungnahme und berichtete Erfahrungen mit dem Medikament, die nicht in eine Auswertung eingingen.

5.9 Studienablauf

Tabelle 2 Zeiträume für die Visits zur Erhebung der Zielgrößen

Visit	Studienteil	Tag	Erhebung der Zielgrößen
-1	Teil A	-28 bis -14	V -1: Infopaket wird nach Rekrutierung zugestellt
0		0	V 0: Tag -14 bis -1
1		28 + 7	V 1: Tag 14 bis 27
2		56 + 7	V 2: Tag 42 bis 55
3	Teil B	1 28 + 7 (84 + 14)	V 3: Tag 14 bis 27 TEIL B

V -1 – V 3: Visit-1 bis Visit 3 = Untersuchungszeitpunkte Tag -14 bis Tag 27/Teil B

Die Summe aller Essanfälle wird in den 14 Tagen **vor** den Untersuchungsterminen (=Visit 0 - Visit 3) erhoben.

Alle weiteren Zielgrößen werden **am Tag** der Untersuchung erhoben

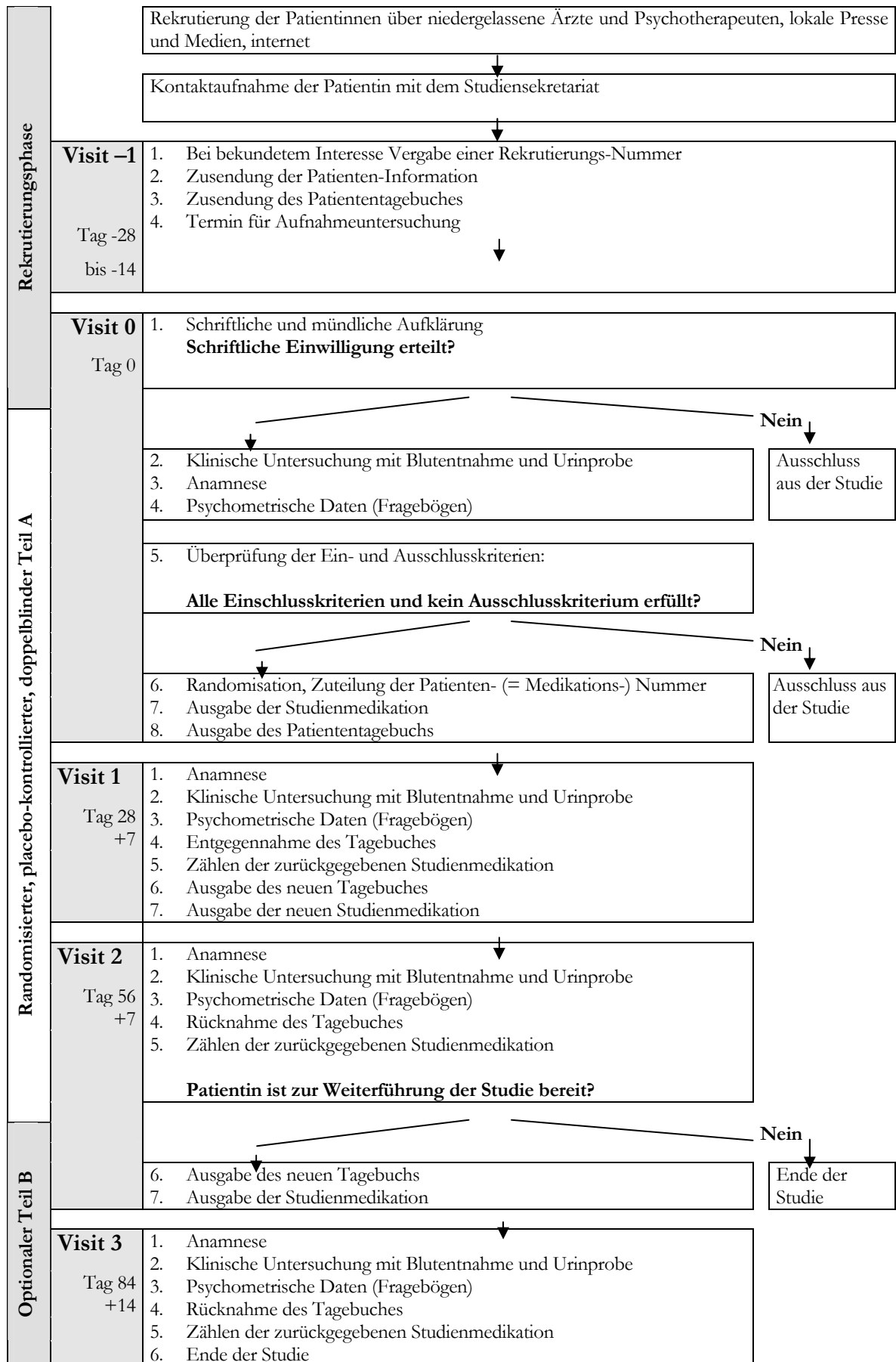


Abbildung 1 Flussdiagramm zum Studienablauf

5.10 Studienmedikation

In der Apotheke der Universitätsklinik Ulm wurden einheitliche Kapseln hergestellt, die jeweils entweder 50 mg Spironolacton oder aber Placebo enthielten und diese in Portionen zu jeweils 105 Tabletten verpackt. Die Einnahme der Kapseln wurde von den Patienten im Tagebuch mit Tag, Zeitpunkt und Menge dokumentiert. Zu den Untersuchungszeitpunkten wurde die Compliance der Patientinnen durch das Abzählen der zurückgegebenen Medikamente und den Vergleich mit den im Zeitraum einzunehmenden Kapseln eingeschätzt. Dies wurde mit den tatsächlich dokumentierten Kapseln im Tagebuch verglichen.

Wir wendeten folgendes standardisiertes Medikationsschema an:

Tabelle 3 Dosierungsschema für Teil A und Teil B

Teil A	Teil B (optional)	Gesamtdosis / Tag als Einmalgabe
Tag 1	Tag 1	50 mg
Tag 2 und 3	Tag 2 und 3	100 mg
Ab Tag 4 bis 56	Ab Tag 4 bis Tag 28	150 mg

Nebenwirkungen konnten entweder telefonisch gemeldet werden oder aber bei den Untersuchungsterminen angesprochen werden. Traten unerwünschte Ereignisse im Ablauf der Studie auf, so wurden diese in einem Nebenwirkungsbogen dokumentiert. Wenn ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Behandlung bestand und die Nebenwirkung von der Patientin nicht toleriert werden konnte, wurde die Dosierung um jeweils 50 mg reduziert. Kam es zum Abbruch der Studie, so wurde ein Studienabbruchsbogen ausgefüllt und vom psychosomatischen Oberarzt entblindet.

Toleriert wurde die Einnahme von Kalium, Laxantien, Diuretika, Antidepressiva und Kontrazeptiva. In Einzelfällen wurde eine notwendige Medikation bei chronischen Erkrankungen oder eine kurzfristige Medikation bei Akuterkrankungen akzeptiert, wenn nach sorgfältiger Prüfung eine Wechselwirkung mit Spironolacton nicht zu erwarten war.

5.11 Laborwerte

Um mögliche Nebenwirkungen des Medikamentes auf das Blutbild und andere Organsysteme zu erkennen wurde eine laborchemische Untersuchung folgender Blutwerte bei jedem Visit durchgeführt:

- Kleines Blutbild
- Kalium, Chlorid, Natrium
- Kreatinin
- AST,ALT, γ -GT

Im Urin wurden bestimmt:

- Schwangerschaftstest im Spontanurin
- Chlorid, Kalium, Natrium und Osmolarität im 24-Stunden-Urin
- Aldosteron im 24-Stunden-Urin zu den Visits 0 und 2

5.12 Psychometrische Tests

Zu allen vier Untersuchungszeitpunkten wurden psychometrische Tests erhoben. Wir verwendeten folgende Testinstrumente:

5.12.1 Das "Eating Disorder Inventory-2", EDI-2, (Garner 1991, deutsche Übersetzung von Thiel et al. 1997) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen und erfasst multidimensional psychische Merkmale und typische Verhaltenscharakteristika für Essstörungen. Dies wird in elf Skalen dargestellt, denen insgesamt 64 Items zugeordnet werden.

Die Skalen heißen:

- Schlankheitsstreben (drive for thinness)
- Bulimie (bulimia)
- Körperliche Unzufriedenheit (body dissatisfaction)
- Ineffektivität (ineffectiveness)
- Perfektionismus (perfectionism)
- Zwischenmenschliches Misstrauen (interpersonal distrust)
- Interozeption (interoceptive awareness)
- Angst vor dem Erwachsenwerden (maturity fears)
- Askese (asceticism)
- Impulsregulation (impulse regulation)
- Soziale Unsicherheit (social insecurity)

5.12.2 Die „Symptom-Checkliste 90-R“ (SCL-90-R) von Derogatis (Derogatis 1995) misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch psychische und körperliche Symptome in einem Zeitraum von 7 Tagen. Sie bietet eine mehrdimensionale Auswertung, die auch einen Verlauf von Symptomen durch Messwiederholungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten darstellt. In neun Skalen werden 90 Items erhoben. Sie beschreiben:

- Somatisierung
- Zwanghaftigkeit
- Unsicherheit im Sozialkontakt
- Depressivität
- Ängstlichkeit
- Aggressivität, Feindseligkeit
- Phobische Angst
- Paranoides Denken
- Psychotizismus

Drei globale Kennwerte geben die grundsätzliche psychische Belastung (GSI=Global Severity Index), die Intensität der Antworten (PSDI=Positiv Symptom Distress Index) und die Anzahl der Symptome bei denen eine Belastung vorliegt (PST=Positive Symptome Total) an.

5.12.3 Die Befindlichkeitsskala, Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftslisten, BSKE-30, (Jahnke et al. 2003) trifft Aussagen zur aktuellen Befindlichkeit der Patienten durch ein Selbstbeobachtungsverfahren. In dem Verfahren erfolgt eine quantitative Beschreibung der aktuellen Befindlichkeit. Insgesamt 28 Skalen beziehen sich auf das psychische Befinden, 2 Skalen treffen Aussagen über das körperliche Befinden. Entwickelt aus der Eigenschaftswörterliste (EWL) ist der BSKE mehr spezialisiert auf die Untersuchung von Stress, kurzfristiger, aktueller Beanspruchung und Emotionen. Es werden zwei Valenzbereiche getrennt, einer im Bereich positiver Befindensparameter, ein zweiter im Bereich der negativen Befindensparameter.

Im Bereich positives Befinden (POSBEF) werden Befindlichkeitsaspekte wie momentane Ausgeglichenheit, Gutgestimmtheit und leistungsbezogene Aktiviertheit dargestellt.

Im Bereich negatives Denken / Befinden (NEGBEF) werden momentane Erregtheit, Gereiztheit, Ängstlichkeit/Traurigkeit, Allgemeine Desaktiviertheit und Extrovertiertheit / Introvertiertheit abgefragt.

5.13 Zielgrößen

5.13.1 Definition der Hauptzielgrößen. :

a) Die Patientinnen führten über die Häufigkeit von Essanfällen und Erbrechen ein Tagebuch ab mindestens 2 Wochen vor dem ersten Untersuchungstermin (Visit 0) bis zum Ende der Studie. Dies erfolgte unter Angabe von Anzahl der Essanfälle, Anzahl des Erbrechens und Datum. Auch die Einnahme des Medikamentes war dort mit Datum und Zeitangabe einzutragen.

Die relative Änderung der Anzahl der Essanfälle wurde als Hauptzielgröße ermittelt. Dazu wurde in der Rekrutierungsphase und zum Ende von Teil A der Untersuchung über jeweils 14 Tage die Häufigkeit der Essanfälle gezählt. Als Tag 0 wurde der Visit 0 festgelegt. Die Summe der Essanfälle von Tag -14 bis -1 wurde mit der Summe der Essanfälle von Tag 42 bis 55 verglichen. Diese Intervalle ermittelten wir anhand der Datumseinträge in Relation zu Visit 0 und konnten so auch eventuelle Zeitverschiebungen der Visits berücksichtigen.

Die Hauptzielgröße Essanfälle definierten wir als die Anzahl der Essanfälle im Intervall Tag 42 bis 55 abzüglich der Anzahl der Essanfälle im Intervall Tag -1 bis -14. Diese Differenz teilten wir durch die Anzahl der Essanfälle im Intervall Tag -1 bis -14, also vor Visit 0. Der gewonnene Quotient trifft also eine Aussage über die relative Änderung der Anzahl der Essanfälle im Beobachtungszeitraum. Somit bedeuten positive Werte eine Zunahme der Essanfälle und eine Verschlechterung der Bulimie. Negative Werte zeigen einen Rückgang der Essanfälle und eine Verbesserung der Bulimie an. Im Prüfplan wurde als eine relevante Verbesserung unter der Behandlung mit Spironolacton eine Reduktion der Summe der Essanfälle um wenigstens 20% angesehen. Daher wird hier über

die relative Anzahl der Essanfälle überprüft, ob sich ein Behandlungsvorteil für das Medikament feststellen lässt.

b) Die Veränderung der Skala Bulimie des Eating Disorder Inventory-2 wurde jeweils zu den Visits bestimmt. Hohe Werte bedeuten eine starke Ausprägung der zu untersuchenden Bulimie. Vom Ergebniswert am Visit 2 wird der Wert von Visit 0 abgezogen und eine absolute Differenz beurteilt. Auch hier machen positive Werte eine Aussage über eine Verschlechterung der Erkrankung, negative Werte dagegen weisen auf eine Verbesserung der Symptomatik hin.

5.13.2 Definition der Nebenzielgrößen

Nebenzielgrößen waren jeweils für Teil A und Teil B der Studie

- Die absolute Änderung der Essanfälle
- Die Häufigkeit des Erbrechens
- Schichtkriterien (Dauer der Erkrankung, Psychotherapie, hormonelle Kontrazeption)
- Weitere Skalen des EDI -2
- Psychopathologie (SCL-90R)
- Aktuelle Befindlichkeit (BSKE)
- Alter der Patientinnen
- Compliance
- Unerwünschte Ereignisse

Bei Teil A wurde die Veränderung von Visit 0 bis zu Visit 2 betrachtet.

Bei Teil B interessierten sowohl die Veränderungen von Visit 0 bis zu Visit 3, wie auch diejenigen von Visit 2 bis zu Visit 3.

5.14 Statistischer Nachweis der Wirksamkeit

Die Auswertung erfolgt als Full Sample - Auswertung, also verbleiben alle Patientinnen, die wenigstens eine Studienmedikation eingenommen haben zur Auswertung in ihrer Behandlungsgruppe. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0,025$ festgelegt.

Die Hauptzielgrößen werden berechnet als

- Relative Änderung der Essanfälle =
=
$$\frac{(\text{Essanfälle Tag 42 bis Tag 55}) - (\text{Essanfälle Tag - 14 bis Tag - 1})}{(\text{Essanfälle Tag - 14 bis Tag - 1})}$$
- absolute Änderung der Scorewerte für die Skala Bulimie =
= Bulimie Skala Visit 2 – Bulimie Skala Visit 0

Die Hauptzielgrößen wurden mit dem verteilungsfreien Wilcoxon-Test für 2 Parallelgruppen und Bindungskorrektur getestet. Die Hauptauswertungen (Hypothese 1 und 2) führten wir auch nach dem „Intention-to-treat-Prinzip“ (ITT), als full-sample-Auswertung mit dem Verfahren des „last observation carried forward“- (LOCF) durch. Dies galt für die Patientinnen des Kollektivs 1 (93). Da bei den Essanfällen keine Normalverteilung zu erwarten war, wurde die Zielgröße Reduktion um 20% mit dem X^2 -Unabhängigkeits-Test überprüft. Die ordinalskalierten Zielgrößen „Essanfälle“ wurden mit dem verteilungsfreien Wilcoxon-Test für 2 Parallelgruppen mit Bindungskorrektur getestet. Dasselbe gilt für die 61 Patientinnen des optionalen Teil B der Studie (Kollektiv 2). Die p-Werte wurden nach Bonferroni-Holm adjustiert.

Die explorativen Auswertungen erfolgte mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ für die 77 Patientinnen, die V2 abgeschlossen haben (Kollektiv 3). Hier wurden die Korrelationen mit den Verfahren nach Pearson und Spearman Rho mit 2-seitiger Signifikanz gerechnet.

Für die Nebenzielgrößen ergab sich für einige wenige Skalen keine Normalverteilung. Da die große Mehrzahl der Skalen jedoch eine Normalverteilung aufweist, wurde einheitlich die Varianzanalyse mit Messwiederholung berechnet.

5.15 Ethikantrag

Da es sich um eine Medikamentenstudie handelt, wurde das Projekt zur Beratung bei der unabhängigen Ethikkommission der Universität Ulm vorgelegt. Es wurde ein ausführlicher Prüfplan erstellt, in dem die Vorgehensweise beschrieben wurde. Die Ethikkommission stimmte diesem Antrag zu.

5.16 Zwischenauswertung

Wir konnten zu Beginn der Studie keine Angaben zu dem erwarteten Effekt des Medikamentes machen. Um einen Beobachtungstrend frühzeitig zu erfassen, planten wir eine Zwischenauswertung ein. Ziel dieser Auswertung war, bei fehlender Aussicht auf Erfolg die Studie vorzeitig abubrechen. Die Teilnehmerinnen sollten so davor geschützt werden, ein für sie unwirksames Medikament über einen längeren Zeitraum zu nehmen.

Als Zeitpunkt legten wir fest, dass die Zwischenauswertung erfolgt, wenn in der Verum- und Placebogruppe jeweils 25 Patientinnen den Hauptteil A der Studie mit Visit 2 abgeschlossen haben. Wir beschränkten uns auf die Überprüfung der Hauptzielgrößen. Dabei sollte die Studie abgebrochen werden, wenn sich bei beiden Zielgrößen ein einseitiger p-Wert von größer als $p = 0,5$ zeigt.

5.17 Studienabbruch

In der Zwischenauswertung vom 30.07.2004 durch die der Abteilung für Biometrie und Medizinische Dokumentation der Universität Ulm konnte bei einer insgesamt eher stark beeinträchtigten Patientengruppe bei beiden Hauptzielgrößen kein signifikanter positiver Einfluss von Spironolacton festgestellt werden. Da sich auch keine geringe Tendenz hinsichtlich einer Wirksamkeit abbildete, beschlossen wir, die Studie wegen Aussichtslosigkeit abubrechen und keine weiteren Patienten in die Untersuchung einzuschließen.

5.18 Verlauf der Studie

Die Rekrutierung der Patientinnen erwies sich als schwieriger als ursprünglich angenommen. Die Bereitschaft zur Einnahme eines Medikamentes war offensichtlich geringer als gedacht. Ein nicht geringer Teil der Patientinnen erwies sich als unzuverlässig bezüglich der Compliance. So wurden Tabletten anders als vereinbart eingenommen. Geschah das wenige Male, so wurden die fehlenden Tage ersetzt. Bei wiederholten Einnahmefehlern sollte die Patientin aus der Studie ausgeschlossen werden. Die Termine zu den Visits wurden häufig nicht eingehalten und ohne Absage nicht wahrgenommen. Nach zwei Versuchen, die Patientin noch telefonisch zu erreichen, wurde die Patientin als lost to follow up gewertet. Zudem wurden Tagebücher oder Einträge darin vergessen und die fehlenden Angaben nicht zuverlässig nachgereicht.

Nicht vorhersehbar war auch die Verteilung der Patienten auf die die Schichtzugehörigkeit. Es zeigte sich, dass viele Patienten langjährig erkrankt waren und eher wenige hormonell verhüteten. Viele Kontakte wurden über die Information auf der Internet-Seite geknüpft. Die Frauen nahmen oft sehr lange Anfahrtswege, auch von Städten im mitteldeutschen, bis sogar norddeutschen Bereich in Kauf, wobei sie dann die Untersuchungstermine doch nicht regelmäßig wahrnehmen konnten. Vereinzelt wurden Fragebögen so nicht termingerecht zu den Visits abgegeben, sondern wurden per Post zugesandt oder nachträglich zum nächsten Visit erfasst. In einem Studienabbruchbogen/ Studienendebogen wurde dokumentiert, welchen Studienteil die Patientin vollständig beendet hat. Mögliche Gründe für einen vorzeitigen Abbruch wurden festgehalten und nach ihrer Wichtigkeit hierarchisch gewertet. Kriterien waren:

- Patient verstorben
- Studie wegen Nebenwirkungen beendet
- Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien verletzt
- Rückzug der Einwilligung
- Termin versäumt (lost to follow up)
- Protokollverletzung
- Sonstiges

5.19 Unerwünschte Ereignisse

Die Begleiterscheinungen der Behandlung wurden als „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) in einem Nebenwirkungsbogen dokumentiert. Entweder telefonisch, oder bei den Untersuchungsterminen, wurden die Ereignisse erfragt. Neben der Erfassung von Zeitpunkt und Zeitdauer wurden folgende Parameter in differenzierten Schweregraden erhoben:

- Intensität
- Häufigkeit
- Schweregrad
- Kausalzusammenhang mit der Medikation
- Erforderliche Maßnahmen
- Ausgang, ggf. auch Beendigung der Studienteilnahme

6 . STICHPROBENBESCHREIBUNG

6.1 Stichprobenbeschreibung für Teil A der Studie

Wir führten mit 164 Frauen Rekrutierungsgespräche. In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 93 weibliche Patientinnen. Im Mittel waren sie 30,55 Jahre alt (Range 19 – 59 Jahre). Ihr Durchschnittsgewicht lag bei 60,7 kg, entsprechend einem BMI von 21,9.

Eine Krankheitsdauer von > 5 Jahre wiesen 75 Teilnehmerinnen (80,6%) auf. 18 Frauen (19,4%) waren weniger oder höchstens 5 Jahre erkrankt.

34 (36,6%) Patientinnen verhüteten hormonell, 59 (63,4%) verhüteten auf eine andere Weise oder gar nicht.

40 (43%) nahmen zu Beginn der Studie an einer aktuellen psychotherapeutischen Behandlung teil, 53 (57%) waren ohne derzeitige Psychotherapie. Hier war auffällig, dass es bei 9 Patientinnen zum ärztlichen Erhebungsbogen widersprüchliche Angaben gab. Wir werteten aus Gründen der Gleichbehandlung jedoch die Angabe, die durch das Gespräch erhoben wurde.

Tabelle 4 Häufigkeiten der Verteilung der Patientinnen auf die Schichtzugehörigkeiten Erkrankungsdauer, Verhütung und Psychotherapie

Häufigkeit	Dauer der Erkrankung		Hormonelle Verhütung		Aktuelle Psychotherapie	
	≤ 5 Jahre	> 5 Jahre	ja	nein	ja	nein
n=93	18	75	34	59	40	53
in%	19,4	80,6	36,6	63,4	43,0	57,0

n: Anzahl der Probandinnen

Die Patientinnen gaben im Schnitt zu Beginn 1,4 Essanfälle pro Tag an (range 0 bis 8 Essanfälle).

43 Patientinnen nahmen zum Zeitpunkt V0 Medikamente, die jedoch alle die Verstoffwechslung von Spironolacton nicht beeinträchtigten.

24 Patientinnen berichteten von einer Begleiterkrankung, die aber entweder derzeit nicht floride, oder ohne jegliche medizinischen Wechselwirkungen auf die Behandlung mit Spironolacton war.

Für die explorative Auswertung werteten wir die 77 Patientinnen, die an der 2. Kontrolluntersuchung vollständig teilgenommen haben. Diese waren im Mittel 31,28 Jahre alt (Range 19 – 59). Das Durchschnittsgewicht lag hier bei 61,4 kg, entsprechend einem durchschnittlichen BMI von 22. Für die Placebogruppe und die Verum-Gruppe ergaben sich hier keine wesentlichen Unterschiede.

82% der Patientinnen waren länger als 5 Jahre erkrankt, in der Verum-Gruppe lag dieser Anteil bei 84%, in der Placebogruppe mit 80 Prozent niedriger, so dass die Teilnehmerinnen der Spironolacton-Gruppe etwas länger erkrankt waren.

Bezüglich des Schichtkriteriums der Hormonellen Verhütung ergaben sich folgende Daten: Insgesamt nahmen 27 Patientinnen Hormone zur Verhütung ein (34,6%), 65,4% verhüteten auf eine andere Art. Dies bildete sich so in beiden Gruppen ab (Spironolacton-Gruppe: 34,2% hormonelle Verhütung, 65,8% auf andere Weise; Placebo: 35% hormonelle Verhütung und 65% auf andere Weise).

An einer aktuellen Psychotherapie nahmen insgesamt von den ausgewerteten Patientinnen 32 Frauen teil (41%), 46 waren ohne psychotherapeutische Begleitung (59%). Auch dies war in beiden Gruppen ähnlich verteilt. (39,5% der Patientinnen nahmen in der Spironolacton-Gruppe an einer Psychotherapie teil, in der Placebogruppe waren es 42,5%).

16 Patientinnen erschienen nicht mehr zu Visit 2. Davon wurde eine zuvor aus der Studie ausgeschlossen und 7 erschienen ohne Angabe von Gründen nicht zu den Untersuchungsterminen (lost to follow up). Eine Patientin wurde kurz nach Beginn der Medikation aufgrund einer erheblichen Hypotonie wegen Eintritt von Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschlossen. Eine Weitere brach wegen subjektiven Nebenwirkungen die Studie ab. Vier nannten sonstige Gründe. Zwei Patientinnen zogen ihre Einwilligung zurück.

Gewichtsreduzierende Maßnahmen:

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurde das bulimische Verhalten in einem Fragebogen erhoben. Von den 77 in die Studie eingeschlossenen Frauen gaben 32,1% an, zwischen zwei und sechsmal pro Woche zu erbrechen. 14,1% der Frauen erbrachen täglich und 39,7% erbrachen sogar mehrmals täglich. Nur insgesamt 11,8% erbrachen weniger als zweimal pro Woche.

Eine Gewichtsreduktion durch Laxantieneinnahme strebten nur wenige der Teilnehmerinnen an. 75,6% aller Patientinnen nahmen gar keine Abführmittel ein, 9% nur einmal pro Woche und lediglich weitere 9,1% aller eingeschlossenen Patientinnen nahmen mehr als einmal die Woche Laxantien ein.

Eine Gewichtsregulation durch Fastentage kannten 64,1% der Frauen nicht. 12,8% fasteten weniger als einmal die Woche, 9% einmal die Woche und nur 6,4% mehrmals in der Woche.

Sport zur Gewichtskontrolle betrieben 7,7% weniger als einmal in der Woche, 14,1% einmal in der Woche, 38,5% zwischen zwei und sechsmal. Weitere 12,8% versuchten sogar täglich oder mehrmals täglich ihr Gewicht durch Sport zu reduzieren.

Diätverhalten zeigten insgesamt 69% der Frauen. Davon gaben 11,5% an einmal pro Woche Diät zu halten, 16,7% versuchten 2-6-mal pro Woche eine kalorienreduzierte Ernährung, immerhin 12,8% sogar täglich. 39% befolgten keine Diät.

Zu sonstigen Maßnahmen der Gewichtskontrolle machten nur 19,2% von allen Patientinnen Angaben, ohne dass dies genauer spezifiziert wurde. 80,8% äußerten sich zu diesem Item nicht.

6.2 Stichprobenbeschreibung für Teil B der Studie

Teil B begonnen haben noch 61 Patientinnen (65,6% aller Studienbeginnerinnen), 50 davon haben diesen Teil beendet also lediglich 53,8% von allen. 11 Patientinnen beendeten diesen Teil vorzeitig, wobei eine aufgrund unerwünschter Ereignisse die Medikation früh beendete und zwei ohne Angabe von Gründen nicht mehr erschienen. Vier brachen später wegen Eintritt von Nebenwirkungen ab und drei zogen die Einwilligung zurück. Eine Patientin wurde wegen einer Protokollverletzung ausgeschlossen. Diese Patientinnen haben wir auch bezüglich der Hauptfragestellungen untersucht.

Von den 61 Teilnehmerinnen zu Teil B der Studie erbrachen 27 (60%) mehr als zweimal pro Woche, 4 (8%) nahmen Laxantien zur Gewichtsregulation, lediglich 8 (16%) fasteten zur Gewichtsregulation und 19 (38%) versuchten mindestens 2 mal pro Woche über eine sportliche Betätigung Einfluss auf das Gewicht zu nehmen. 24 (48%) zeigten Diätverhalten an mindestens einem Tag der Woche und 17 (34%) gaben an, sich noch anderweitig mit dem Gewicht und dessen Kontrolle zu beschäftigen. Von ihnen waren 52 (85%) länger als 5 Jahre erkrankt, 39 (64%) verhüteten nicht hormonell und 21 (34%) nahmen aktuell an einer Psychotherapie teil. Das durchschnittliche Alter lag bei 32,4 Jahren (Range 20,0 – 59,1 Jahre), der BMI lag im Schnitt bei 22,4 kg/m², das Gewicht lag durchschnittlich bei 62,4 kg ±11,2 kg.

7. ERGEBNISSE

7.1 Ergebnisse der Hauptfragestellung

Die Hauptfragestellungen wurden jeweils für alle 93 Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden und bis zu Visit 2 gewertet wurden (Teil A der Studie, Kollektiv 1) und für die 61 Patientinnen, die den optionalen Teil (Teil B der Studie, Kollektiv 2) begonnen haben, ausgewertet

Ergebnisse zu Hypothese 1:

Hauptzielgröße war die relative Änderung der Summe der Essanfälle zwischen dem 14-tägigen Intervall vor Therapiebeginn (Tag – 14 bis Tag – 1) und dem 14-tägigen Intervall vor Studienende im Teil A (Tag 42 – Tag 55) für die 93 Patientinnen des Kollektiv 1. Im Prüfplan wurde als eine relevante Verbesserung unter der Behandlung mit Spironolacton eine Reduktion der Summe der Essanfälle um wenigstens 20% angesehen. Daher wird zusätzlich explorativ überprüft, wie viele Patientinnen in diesem Sinne von der Teilnahme an der Studie profitierten und ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar ist. Von allen 93 in die Studie aufgenommenen Frauen wurden 47 in der Verum-Gruppe und 46 in der Placebo-Gruppe behandelt

Die 93 Patientinnen protokollierten während ihrer Teilnahme an der Studie vom Tag -14 bis zum Zeitpunkt ihrer jeweiligen Beendigung der Studie spätestens zu Visit 3 insgesamt an 7795 Tagen über 8019 Essanfälle. Zusammenfassend wurden für Kollektiv 1 und Kollektiv 2 ohne Beachtung von Gruppenzugehörigkeit über den gesamten erfassten Zeitraum im Durchschnitt pro Patientin $1 \pm 1,23$ Essanfälle pro Tag (EPT) festgehalten, die Spannweite liegt zwischen 0 und 12 EPT:

- Zu Visit 0: An 1306 Tagen über 1879 Essanfälle, $1,4 \pm 1,36$ EPT pro Patientin, Spannweite 0-8 EPT
- Zu Visit 1: An 2473 Tagen über 2905 Essanfälle, $1,0 \pm 1,23$ EPT, Spannweite 0-8 EPT
- Zu Visit 2: An 2338 Tagen über 2347 Essanfälle, $1,0 \pm 1,24$ EPT, Spannweite 0-12 EPT
- Zu Visit 3: An 1378 Tagen über 1288 Essanfälle, $0,8 \pm 1,0$ EPT, Spannweite 0-7 EPT

Der berücksichtigte Zeitraum wurde jeweils auf das 14-tägige Intervall vor einem Untersuchungstermin eingeschränkt. Pro Patientin wurden somit maximal 56 Tagebucheinträge berücksichtigt. Ungeachtet ihrer Zugehörigkeit zu einem der beiden Studienkollektive 1 oder 2 und zu einer der beiden Behandlungsgruppen Spiro-nolacton bzw. Placebo wurden für diesen Zeitraum mit insgesamt 4252 Tagebucheinträgen 4690 Essanfälle erfasst. Durchschnittlich sind dies pro Patientin $1,1 \pm 1,7$ EPT. Die Spannweite liegt hier zwischen 0 und 12 EPT.

- Zu Visit 0: An 1277 Tagen über 1842 Essanfälle, $1,4 \pm 1,36$ EPT pro Patientin, Spannweite 0-8 EPT
- Zu Visit 1: An 1144 Tagen über 1121 Essanfälle, $1,0 \pm 1,20$ EPT pro Patientin, Spannweite 0-8 EPT
- Zu Visit 2: An 1068 Tagen über 1132 Essanfälle, $1,1 \pm 1,31$ EPT pro Patientin, Spannweite 0-12 EPT
- Zu Visit 3: An 763 Tagen über 595 Essanfälle, $0,8 \pm 1,02$ EPT pro Patientin, Spannweite 0-7 EPT

Für beide Studienkollektive ist der Schweregrad der Bulimie bei Studienbeginn in der Spironolacton-Gruppe wesentlich deutlicher ausgeprägt als in der Placebo-Gruppe:

Kollektiv 1: Im Mittel 23,3 Essanfälle in 14 Tagen zu 17,2 Essanfälle in 14 Tagen.

Kollektiv 2: Im Mittel 23,8 Essanfälle in 14 Tagen zu 18,7 Essanfälle in 14 Tagen.

So entsteht ein Ungleichgewicht (p-Werte im Wilcoxon-Test, 2-seitig: Kollektiv 1: 0,02, Kollektiv 2: 0,13), das sich nicht nachteilig auswirkt, weil im Prüfplan die relative Änderung der Summe der Essanfälle als Zielgröße festgelegt wird. Damit soll der Tatsache Rechnung getragen werden, dass möglicherweise die Reduktion einer hohen Anzahl von Essanfällen leichter ist, als bei wenigen Essanfällen.

Für beide Auswertungskollektive ist in jeder Behandlungsgruppe die Summe der Essanfälle bis zu Visit 1 (Tag 14 - Tag 27) rückläufig. Zu Visit 2 (Tag 42 - Tag 55) steigen diese wieder leicht an, ohne jedoch das Niveau zu Visit 0 (Tag -14 - Tag -1) zu erreichen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Reduktion der Summe der Essanfälle im Kollektiv 1

	Spironolacton n = 47	Placebo n = 46	Insgesamt n = 93
Mw ± Std: Visit 0	23,3 ± 14,3	17,2 ± 13,5	20,3 ± 14,2
Mw ± Std: Visit 1	16,7 ± 12,1	12,7 ± 13,0	14,7 ± 12,7
Mw ± Std: Visit 2	18,0 ± 15,3	13,0 ± 11,9	15,5 ± 13,9
Absolute Änderung Visit 2 – Visit 0	-5,4	-4,2	-4,8
Relative Änderung (Hauptzielgröße) Visit 2 – Visit 0 / Visit 0			
Mw ± Std	-0,18 ± 0,53	-0,22 ± 0,48	-0,20 ± 0,50
Median	-0,18	-0,13	-0,14
Minimum	-1,00	-1,00	-1,00
Maximum	2,25	0,80	2,25

n: Anzahl der Probanden

Mw: Mittelwert

Std: Standardabweichung

Visit 0 = Tag 0

Visit 1 = Tag 28 (+7)

Visit 2 = Tag 56 (+7)

positive Werte bedeuten eine Verschlechterung, negative Werte eine Verbesserung der Bulimie.

Tabelle 6 Reduktion der Summe der Essanfälle im Kollektiv 2

	Spironolacton n = 32	Placebo n = 29	Insgesamt n = 61
Mw \pm Std: Visit 0	23,8 \pm 16,1	18,7 \pm 15,7	21,4 \pm 15,9
Mw \pm Std: Visit 1	16,3 \pm 12,6	13,0 \pm 15,0	14,7 \pm 13,8
Mw \pm Std: Visit 2	18,5 \pm 17,0	14,2 \pm 13,3	16,4 \pm 15,4
Absolute Änderung Visit 2 – Visit 0	-5,3	-4,6	-4,9
Relative nderung (Nebenzielgröße) Visit 2 – Visit 0 / Visit 0			
Mw \pm Std	-0,15 \pm 0,60	-0,19 \pm 0,51	-0,17 \pm 0,55
Median	-0,22	-0,18	-0,18
Minimum	-0,88	-1,00	-1,00
Maximum	2,25	0,80	2,25

Mw \pm Std: Visit 3	16,2 \pm 14,4	8,7 \pm 9,8	12,6 \pm 12,9
Absolute nderung Visit 3 – Visit 0	-7,6	-10,1	-8,8
Relative nderung (Nebenzielgröße) Visit 3 – Visit 0 / Visit 0			
Mw \pm Std	-0,21 \pm 0,75	-0,45 \pm 0,54	-0,32 \pm 0,66
Median	-0,35	-0,58	-0,44
Minimum	-1,00	-1,00	-1,00
Maximum	2,50	0,80	2,50

n: Anzahl der Probanden

Mw: Mittelwert

Std: Standardabweichung

Visit 0 = Tag 0

Visit 1 = Tag 28 (+7)

Visit 2 = Tag 56 (+7)

positive Werte bedeuten eine Verschlechterung, negative Werte eine Verbesserung der Bulimie

Im Kollektiv 2 wird zur Visit 3 (Tag 14 – Tag 27, Teil B) von den 32 Patientinnen der Spironolactongruppe wieder über ebensoviel Essanfälle berichtet, wie zu Visit 1. Die 29 Patientinnen der Placebogruppe verbessern sich deutlich besser unter der offenen Weiterbehandlung mit dem Medikament. Das Ausgangsniveau von Visit 0 wird fast halbiert. ber den Verlauf der gesamten Studie haben sie so einen deutlicheren Rückgang der Anzahl der Essanfälle aufzuweisen (siehe Tabelle 6)

Für alle Parameter ist eine hohe Streuung der Einzelwerte in jeder untersuchten Stichprobe erkennbar. Dies wird an den statistischen Parametern Mittelwert und Standardabweichung sowie an der Spannweite deutlich. Daher stellt in der vorliegenden Auswertung der Median den deutlichsten Parameter für die Inter-

pretation der Ergebnisse für die relative Änderung der Summe der Essanfälle dar. Der Median wird verwendet, weil die Verteilung der Essanfälle wahrscheinlich nicht normal ist.

Im Kollektiv 1 (93 Patientinnen V0 - V2) zeigt sich sowohl unter Spironolacton als auch unter Placebo ein Rückgang der Essanfälle. Die 47 Patientinnen der Spironolacton-Gruppe konnten die Summe ihrer Essanfälle über 14 Beobachtungstage zu Visit 2 im Verhältnis zu Visit 0 im Median um 18% reduzieren. Die 46 Patientinnen der Placebogruppe zeigten eine Reduktion um 13%. Also wird von mehr als der Hälfte der Patientinnen die erforderliche Reduktion um 20% nicht erreicht (24 in der Spironolacton-Gruppe und 25 in der Placebo-Gruppe). Betrachtet man den Mittelwert, ist der Rückgang für die Placebogruppe mit $-0,22 \pm 0,48$ deutlicher als in der Verum-Gruppe mit $-0,18 \pm 0,53$ (Tabelle 5).

Aus Tabelle 6 wird ersichtlich, dass zu Visit 2 der Therapieerfolg für die 61 Frauen in Teil B in beiden Gruppen im Median etwas deutlicher ausfällt als im Kollektiv 1. Wieder ist hier für den Median ein tendenziell höherer Erfolg in der Spironolacton-Gruppe (-22%) als in der Placebogruppe (-18%) offensichtlich. Die Hälfte der 32 Patientinnen der Spironolacton-Gruppe erreicht die notwendige Reduktion der Essanfälle um 20%. Wieder kehrt sich dieser Erfolg bei der Betrachtung des Mittelwertes um zugunsten der Placebogruppe mit 19% Reduktion zu 15% in der Verum-Gruppe. Zu Visit 3 verbessern sich alle Patientinnen während der offenen Weiterbehandlung mit Spironolacton gut. Die Reduktion der Essanfälle zeigt sich bei den bis Visit 2 mit Placebo behandelten Patientinnen deutlicher, da sie im Median die jeweils über 14 Tage beobachteten Essanfälle im Verhältnis zu Visit 0 um 58% verringern. Für die Patientinnen aus der bis zu Visit 2 mit Spironolacton behandelten Gruppe sind dies 35%. Diese Tendenz bleibt für den Mittelwert bestehen mit einer Reduktion von 45% in der Placebo-Gruppe zu 21% in der Spironolacton-Gruppe. In beiden Auswertungen bleiben im Wilcoxon-Test die p-Werte $\geq 0,30$.

Eine Reduktion um mindestens 20% im Untersuchungsintervall haben insgesamt 59 Patientinnen (63%) erreicht:

- Von diesen 59 Patientinnen zeigten 27 Patientinnen zu Visit 2 eine statistisch relevante Reduktion der Summe der Essanfälle im Vergleich zum Studienbeginn.
- 3 von den 59 Patientinnen verschlechterten sich wieder bis zu V3.
- 15 Patientinnen, die keine Reduktion zu V2 bemerkten, verbesserten sich durch die Weiterführung der Studie doch noch (9 Patientinnen aus der vormals mit Spironolacton behandelten Gruppe zu 6 Patientinnen aus der zuvor mit Placebo behandelten Gruppe).
- 32 Patientinnen nahmen nicht an Visit 3 teil. 18 Patientinnen waren schon zuvor ohne Erfolg und 14 Patientinnen hatten Erfolg zu Visit 2. Also lehnten auch Patientinnen mit Erfolg eine Weiterbehandlung ab.
- Weder zu Visit 2 noch zu Visit 3 lässt sich ein wirklich signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachten.

Die ordinatenskalierten Zielgrößen „Essanfälle“ wurden mit dem verteilungsfreien Wilcoxon-Test für die zwei Parallelgruppen mit Bindungskorrektur getestet. In Tabelle Nr. 7 sind neben dem Median auch die Testgrößen angegeben, die in allen drei Testsituationen für die Placebo-Gruppe kleiner als für die Spironolacton-Gruppe sind. Damit wird die sich für den Mittelwert andeutende Tendenz zugunsten des Placebos erneut hervorgehoben mit p-Werte von $> 0,50$. Im Kollektiv 2 beträgt der p-Wert zu Visit 2: $p = 0,5$ und zu Visit 3: $p = 0,93$. Die Reduktion $\geq 20\%$ wird mit dem X^2 -Quadrat-Unabhängigkeitstest explorativ überprüft. In der Tendenz zeigt sich bei den Patientinnen aus der Spironolacton-Gruppe zwar ein etwas höherer Erfolg, dennoch sind alle p-Werte größer als $p = 0,30$.

Tabelle 7 Testergebnisse für die Zielgröße „relative Änderung der Essanfälle“ und Reduktion $\geq 20\%$ “

Wilcoxon-Test für 2 Parallelgruppen mit Bindungskorrektur, einseitige Fragestellung				
Test	Kollektiv	Spironolacton	Placebo	p-Wert
Relative Änderung der Essanfälle (Visit 2 – Visit 0) / Visit 0	1 n = 93	Median -0,18 Testgröße 2243 (2209)*	Median -0,13 Testgröße 2128 (2162)*	0,60
Relative Änderung der Essanfälle (Visit 2 – Visit 0) / Visit 0	2 n = 61	Median -0,22 Testgröße 993 (992)*	Median -0,18 Testgröße 898 (899)*	0,50
Relative Änderung der Essanfälle (Visit 3 – Visit 0) / Visit 0	2 n = 61	Median -0,35 Testgröße 1094,5 (992)*	Median -0,58 Testgröße 796,5 (899)*	0,93

χ^2 -Unabhängigkeits-Test, einseitige Fragestellung

Test	Kollektiv	Spironolacton	Placebo	p-Wert
Reduktion Essanfälle zu Visit 2 $\geq 20\%$	1 n = 93	23 von 47 (49%)	21 von 46 (46%)	0,38
Reduktion Essanfälle zu Visit 2 $\geq 20\%$	2 n = 61	16 von 32 (50%)	14 von 29 (48%)	0,45
Reduktion Essanfälle zu Visit 3 $\geq 20\%$	2 n = 61	23 von 32 (72%)	19 von 29 (66%)	0,30

n: Anzahl der Probanden
Visit 0 = Tag 0

Mw: Mittelwert
Visit 1 = Tag 28 (+7)

Std: Standardabweichung
Visit 2 = Tag 56 (+7)

* unter der Annahme von Wirksamkeit erwartet

Ergebnisse zu Hypothese 2

Zielgröße ist hier die Skala Bulimie des „Eating Disorder Inventory - 2“. Die Hypothese war, dass die typischen bulimischen Verhaltensweisen signifikant durch eine Behandlung mit Spironolacton reduziert werden. Reduziert werden also die Verhaltensweisen bulimischer Patientinnen, wie z. B. Essen als Stressbewältigung, anfallsweises Essen, häufige gedankliche Beschäftigung mit Essen, heimliches Essen, übermäßiger Sport usw. Auch diese Hauptzielgröße wird als ausreichend ordinalskaliert angesehen und daher mit dem Wilcoxon-Test für Parallelgruppen mit Bindungskorrektur beurteilt. Die absolute Änderung der Skala Bulimie wird aus der Differenz der Scorewerte zum Messzeitpunkt Visit 0, also vor Therapiebeginn, und

der Werte zum Messzeitpunkt Visit 2, ca. nach einer 8-wöchigen Behandlung, errechnet.

Tabelle 8 absolute Änderung der Skala Bulimie, EDI-2 im Kollektiv 1

	Spironolacton n = 47	Placebo n = 46	Insgesamt n = 93
Mw ± Std: Visit 0	11,1 ± 4,8	10,4 ± 4,7	10,8 ± 4,8
Mw ± Std: Visit 1	9,2 ± 5,7	7,8 ± 5,2	8,5 ± 5,5
Mw ± Std: Visit 2	8,6 ± 5,4	7,6 ± 5,4	8,1 ± 5,4
Absolute Änderung (Hauptzielgröße) Visit 2 – Visit 0			
Mw ± Std:	-2,5 ± 4,0	-2,8 ± 3,9	-2,7 ± 4,0
Median	-2,0	-2,0	-2,0
Minimum	-14	-14	-14
Maximum	7	5	7

n: Anzahl der Probanden
Visit 0 = Tag 0

Mw: Mittelwert
Visit 1 = Tag 28 (+7)

Std: Standardabweichung
Visit 2 = Tag 56 (+7)

positive Werte bedeuten eine Verschlechterung, negative Werte eine Verbesserung der Bulimie

Es zeigt sich, dass vor Therapiebeginn die Bulimie bei den Patientinnen der Spironolactongruppe mit 11,1 Punkten ausgeprägter war, als in der Placebogruppe mit 10,4 Scorepunkten. Dieser Unterschied ist jedoch zwischen den Gruppen bei Therapiebeginn schwächer ausgeprägt als bei der Anzahl der Essanfälle.

Bei der Skala Bulimie zeigt sich eine durchgehende Verbesserung von Visit 0 auf Visit 1 und Visit 2 bis auf 8,6 Punktwerte in der Spironolacton-Gruppe und 7,6 Punktwerte in der Placebo-Gruppe. Die Anzahl der Essanfälle bei der Hauptfragestellung 1 waren zwischen Visit 1 und Visit 2 wieder angestiegen. Diese Veränderung ist für beide Kollektive nachweisbar. Die Signifikanztests ergaben jeweils keinen Unterschied zwischen Placebogruppe und Spironolactongruppe.

Tabelle 9 absolute Änderung der Skala Bulimie, EDI-2 im Kollektiv 2

	Spironolacton n = 32	Placebo n = 29	Insgesamt n = 61
Mw ± Std: Visit 0	11,1 ± 4,7	10,6 ± 4,4	10,8 ± 4,5
Mw ± Std: Visit 1	9,2 ± 5,5	7,8 ± 5,2	8,5 ± 5,4
Mw ± Std: Visit 2	8,4 ± 5,0	7,8 ± 4,7	8,1 ± 4,9
Mw ± Std: Visit 3	7,5 ± 5,0	6,6 ± 4,7	7,1 ± 4,9
Absolute Änderung (Nebenzielgröße) Visit 2 – Visit 0			
Mw ± Std	-2,7 ± 3,9	-2,8 ± 4,6	-2,8 ± 4,2
Median	-2,5	-2,0	-2,0
Minimum	-11	-14	-14
Maximum	7	5	7
Absolute Änderung (Nebenzielgröße) Visit 3 – Visit 0			
Mw ± Std	-3,6 ± 4,4	-4,0 ± 4,9	-3,8 ± 4,6
Median	-3,0	-3,0	-3,0
Minimum	-13	-15	-15
Maximum	5	5	5

n: Anzahl der Probanden Mw: Mittelwert Std: Standardabweichung
 Visit 0 = Tag 0 Visit 1 = Tag 28 (+7) Visit 2 = Tag 56 (+7) Visit 3 = Tag 84 (+7)
 positive Werte bedeuten eine Verschlechterung, negative Werte eine Verbesserung der Bulimie

Tabelle 10 Testergebnisse für die Zielgröße „Skala Bulimie“ des EDI-2

Wilcoxon-Test für 2 Parallelgruppen mit Bindungskorrektur, einseitige Fragestellung				
Test	Kollektiv	Spironolacton	Placebo	p-Wert
Absolute Änderung der Skala Bulimie (V 2 – V 0)	1 n = 93	Median -2,0 Testgröße 2237 (2209)*	Median -2,0 Testgröße 2134 (2162)*	0,58
Absolute Änderung der Skala Bulimie (V 2 – V 0)	2 n = 61	Median -2,5 Testgröße 966,5 (992)*	Median -2,0 Testgröße 924,5 (899)*	0,36
Absolute Änderung der Skala Bulimie (V 3 – V 0)	2 n = 61	Median -3,0 Testgröße 1017,5 (992)*	Median -3,0 Testgröße 873,5 (899)*	0,64

n: Anzahl der Probanden V 0 = Tag 0 V 2 = Tag 56 (+7) V 3 = Tag 84 (+7)
 * unter der Annahme der Wirksamkeit erwartet

Im Wilcoxon-Test für zwei Parallelgruppen mit Bindungskorrektur und einseitiger Fragestellung ergibt sich so ein p-Wert von $p=0,58$ für die Veränderung der absoluten Werte der Skala Bulimie von Visit 0 zu Visit 2. Auch hier ist kein Unterschied der Wirksamkeit nachweisbar. In Tabelle 10 sind neben dem Median auch die Testgrößen angegeben. Da diese in allen Testsituationen kleiner für die Placebogruppe sind als für die Verum-Gruppe, wird auch hier die Tendenz beim Mittelwert (Placebo leicht besser als Spironolacton) erneut gefunden. Die p-Werte sind alle größer als $p=0,50$.

Auch für die übrigen Skalen des EDI-2, die hier der Vollständigkeit halber mit abgebildet sind (Tabelle 11), ergibt sich dasselbe Bild. Spironolacton bewirkt im Vergleich zu Placebo keine signifikante Veränderung der Skalenwerte des EDI-2. Wieder ist im Verlauf der Studie ein Rückgang der gemessenen Mittelwerte messbar, jedoch ohne Unterschied zwischen den Gruppen. Lediglich bei der Skala Perfektionismus ist ein Gruppenunterschied ($p=0,030$) ablesbar, der jedoch auf der zufälligen Verteilung während der Randomisation beruht und eine gleichsinnige Verbesserung der Skalenwerte (Spironolacton: 8,7 auf 7,4; Placebo 6,18 auf 4,23) zeigt. Im Vergleich beider Gruppen und in der Wechselwirkung zeigt sich, dass sich beide Gruppen gleich bezüglich des bulimischen Verhaltens entwickeln.

Tabelle 11 EDI-2 Skalenwerte beider Gruppen mit Varianzanalyse

	V0				V1				V2				Gruppe spiro/plac G	Messwiederholung. M	Wechselwirkung G*M
	spiro		plac		spiro		plac		spiro		plac				
	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std			
DUEN	10,08	5,26	10,08	5,94	9,37	5,34	8,51	5,85	9,42	5,27	8,38	5,77	,602	,003	,361
BUL	10,66	4,86	10,21	4,55	8,42	5,43	7,33	4,87	7,79	4,99	7,05	5,04	,459	,000	,737
UNZ	14,11	7,99	14,66	9,13	13,26	7,38	12,87	8,51	12,74	7,22	12,84	9,25	,907	,014	,776
INEF	9,18	6,84	7,00	6,74	8,13	6,46	5,54	6,39	7,84	6,69	5,74	6,14	,126	,014	,854
PERF	8,66	4,34	6,18	4,30	8,03	3,66	5,79	4,24	7,42	4,21	5,97	4,23	,030	,022	,186
MIST	4,95	4,73	5,21	5,08	4,76	4,30	4,36	4,47	4,76	4,92	4,31	4,37	,842	,191	,490
WAHR	12,11	7,08	8,90	6,39	10,13	7,02	7,46	5,61	9,47	7,14	7,18	6,24	,057	,000	,654
ERW	4,34	4,06	4,26	3,98	4,05	3,70	3,69	4,41	3,74	3,85	4,08	4,02	,909	,333	,523
ASCE	6,13	3,81	5,85	3,51	5,71	3,94	4,69	3,07	5,13	3,43	4,54	3,24	,380	,004	,417
IMPU	5,21	3,86	5,08	4,66	4,13	4,15	3,92	4,49	3,97	3,98	4,05	4,29	,920	,010	,894
SOZU	7,55	5,03	6,79	4,59	6,97	4,36	5,36	4,01	7,08	4,96	5,46	4,41	,214	,012	,472

V 0 = Tag 0

V 1 = Tag 28 (+7)

V 2 = Tag 56 (+7)

spiro: Spironolacton

plac: Placebo

Mw: Mittelwert

Std. Standardabweichung

Gruppe; G:

Messwiederholung; M:

Wechselwirkung; G*M:

Spironolacton / Placebo

Skalen des EDI-2 im Zeitverlauf

Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit

Duen: Dünnsein

Bul: Bulimie

Unz: Unzufriedenheit

Inef: Ineffizienz

Perf: Perfektion

Mist: Misstrauen

Wahr: Wahrheitsstreben

Erw: Angst vor Erwachsenwerden

Asce: Askese

Impu: Impulsivität

Sozu: Soziale Unsicherheit

7.2 Ergebnisse der Nebenfragestellungen

Die Nebenzielgrößen wurden explorativ ausgewertet. Dazu bewerteten wir lediglich als Kollektiv 3 die 77 Patientinnen, die an allen Untersuchungstermine bis einschließlich Visit 2 verlässlich teilgenommen hatten.

Ergebnisse zu Hypothese 3:

Die Einnahme von Spironolacton reduziert die Häufigkeit des Erbrechens mehr als die Einnahme eines Placebos. Verglichen wird die Änderung der Häufigkeit der Essanfälle im 14-Tagesintervall vor V0 gegenüber dem 14-Tagesintervall vor V2. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Im Vergleich der absoluten Werte (Tabelle 12) ist in der Spironolacton-Gruppe von V0-V2 ein Rückgang der Häufigkeit des Erbrechens von im Mittel 23,3-mal im 14-Tagesintervall auf 19,5-mal Erbrechen zu finden. In der Placebogruppe ist dies eine Entwicklung von 21,5-mal auf 16,3-mal Erbrechen. Im Verlauf ist hier ersichtlich, dass in der Spironolacton-Gruppe zunächst ein deutlicherer Rückgang der Erbrechenshäufigkeit stattfindet, von V1 bis V2 jedoch wieder eine leichte Zunahme vorliegt. In der Placebogruppe ist der Rückgang von V0 auf V1 etwas geringer, bis zu V2 stagniert die Häufigkeit des Erbrechens eher. Im allgemeinen linearen Modell der Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab sich hier mit einem Signifikanzniveau von 0.77 kein positiver Zusammenhang zwischen der Einnahme des Verum Präparates und einem Rückgang des Erbrechens. Verbessert haben sich die meisten Teilnehmerinnen, im Gruppenvergleich ist kein eindeutiger Unterschied sichtbar.

Auch hier ist wiederum kein signifikant besserer Effekt des Medikamentes gegenüber Placebo zu finden.

Tabelle 12 Erbrechenshäufigkeit im Zeitverlauf mit Varianzanalyse

	14 Tage vor V0			V1 14-27 Tage			V2 42-55 Tage			Gruppe Sp/Pl	Mess. wied.	Wechs. wirk.
	n	Mw	Std	n	Mw	Std	n	Mw	Std	G	M	G*M
Sp	38	23,3	18,8	38	17,1	16,0	36	19,5	19,8	0,53	0,00	0,77
Pl	40	21,5	21,0	40	16,2	20,3	40	16,3	17,3			

V 0 = Tag 0

V 1 = Tag 28 (+7)

V 2 = Tag 56 (+7)

n: Anzahl der Probandinnen

Gruppe; G:

Mess. wied.; M:

Wechs. wirk.; G*M:

Sp: Spironolacton

Pl: Placebo

Mw: Mittelwert

Std: Standardabweichung

Spironolacton / Placebo

Messwiederholung der Erbrechenshäufigkeit im Zeitverlauf

Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit

Insgesamt hat hier im relativen Vergleich die Placebogruppe deutlicher profitiert. Hier verbesserten sich 75% der Patientinnen, 25% verschlechterten sich.

In der Gruppe der Verum-Probandinnen verbesserten sich noch 55,3%, 39,5% verschlechterten sich. Als „verbessert“ galt dabei in Analogie zu den Essanfällen ein Rückgang der Erbrechenshäufigkeit um mindestens 20% des Ausgangswertes, wiederum unter der Annahme, dass bei häufigem Erbrechen der Rückgang um einige wenige Male eine andere Bedeutung hat, als bei Patientinnen mit eher geringerer Erbrechenshäufigkeit. Die Tendenzveränderung zum Vorteil der Placebogruppe mag damit zusammenhängen, dass in der Placebogruppe die eher leichter Erkrankten zu finden sind, die eventuell auch einfacher auf das Erbrechen verzichten können.

Also ist auch hier von einer Verbesserung entlang der Zeitachse auszugehen, aber nicht von einem klaren Behandlungsvorteil für die Patientinnen der Verum-Gruppe.

Ergebnisse zu Hypothese 4:

Spironolacton wirkt sich auf die aktuelle Befindlichkeit und die Stimmung positiv aus. Dies wird ermittelt durch die Auswertung der Skalen der Eigenschaftswörterliste BSKE (Jahnke, BSKE 30, 2001) zu V0, V1 und V2.

Die Auswertung ist in Befindenskomponenten positiver Valenz (POSBEF) und negativer Valenz (NEGBEF) aufgeteilt. Wie in den bisherigen Auswertungen ist auch hier eine positive Veränderung im Verlauf der Studie für beide Gruppen zu finden (Tab.13). Der unterschiedliche Gruppeneffekt für die Skalen „Entspanntheit“, „Leistungsbezogenheit“, „Aktiviertheit“, „Fähigsein“, „Hedonische Reaktivität“, „Deprimiertheit“ und „Anhedonie“ ergibt sich aus den zufälligen Unterschieden durch die Randomisierung. In den Skalen „Ärger“, „Deprimiertheit“ und „körperliches Wohlbefinden“, sowie „Leistungsbezogenheit“ nimmt der Punktwert im ersten Beobachtungszeitraum bis V1 ab, was je nach Skala des BSKE positiv (Ärger, Deprimiertheit) oder als Verschlechterung (Leistungsbezogenheit) gewertet werden kann. Zu V2 steigt der Wert dann wieder leicht an, nur in der Skala „Leistungsbezogenheit“ sogar über den Ausgangswert. Dies jeweils für beide Gruppen gleichsinnig. Die Skala „Erregtheit“ weist eine signifikante gegenläufige Wechselwirkung für Placebo und Verum auf (Gruppeneffekt: $p= 0,081$; Messwiederholung: $p= 0,0$; Wechselwirkung der Gruppen: $p= 0,01$) Dies sollte aber als die einzige signifikante unterschiedliche Wirkung im Gesamtzusammenhang nicht überinterpretiert werden. Die übrigen Skalen entwickeln sich alle gleichsinnig, das bedeutet, dass auch hier Spironolacton gegenüber Placebo keine signifikant bessere Wirkung zeigt.

Tabelle 13: BSKE-Skalenwerte beider Gruppen mit Varianzanalyse

	V0				V1				V2				Gruppe spiro/plac G	Mess- wied. M	Wechs.- wirk. G*M
	spiro		plac		spiro		plac		spiro		plac				
	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std			
POSBEF	14,42	5,85	18,17	5,82	16,34	6,15	19,95	6,02	17,47	6,70	21,03	6,28	,004	,000	,985
Entspanntheit	2,87	1,96	4,08	2,44	4,32	2,47	5,62	2,27	4,51	2,32	5,97	2,36	,005	,000	,847
Gutgestimmtheit	5,39	2,50	6,95	2,37	6,03	2,61	7,03	2,52	6,13	2,79	7,41	2,44	,014	,080	,471
Leistungsbezogenheit	6,16	2,55	7,15	2,35	6,08	2,58	7,39	2,38	6,84	2,43	7,64	2,17	,040	,024	,475
Aktiviertheit	5,16	2,47	6,26	2,70	5,32	2,86	6,74	2,60	5,81	2,68	6,82	2,48	,052	,019	,532
Zuversicht	2,84	1,50	3,18	1,43	3,00	1,35	3,67	1,32	3,00	1,39	3,62	1,25	,041	,025	,750
Fähigsein	2,74	1,35	3,15	1,66	3,16	1,57	3,62	1,31	2,97	1,44	3,59	1,41	,083	,006	,837
Lebensfreude	6,05	3,10	7,49	2,66	6,68	2,72	8,18	2,33	6,74	2,79	8,10	2,15	,008	,026	,961
Hedon.Reaktiviertheit	3,21	1,60	3,62	1,39	3,24	1,63	3,55	1,50	3,16	1,84	3,72	1,32	,150	,958	,768
NEGBEF	39,39	12,32	36,23	12,25	33,66	13,86	27,49	14,49	34,37	14,83	28,18	14,87	,074	,000	,395
Erregtheit	7,16	2,82	7,46	2,33	6,45	2,56	5,05	2,69	6,61	2,51	5,10	2,74	,081	,000	,010
Schlechtgestimmtheit	6,00	3,02	5,38	2,80	5,32	2,87	4,26	2,39	5,49	3,28	4,18	2,77	,107	,000	,487
Ärger	4,89	2,92	5,23	2,61	4,49	3,14	4,11	2,90	4,89	3,19	4,51	3,10	,841	,014	,416
Ängstlichkeit	6,55	2,89	5,90	3,11	5,50	3,06	4,54	3,24	5,38	3,10	4,54	2,85	,188	,000	,843
Deprimiertheit	7,16	3,12	5,36	2,98	5,61	2,81	4,36	3,14	5,92	3,03	4,38	3,02	,013	,000	,631
Desaktiviertheit	7,63	2,63	6,90	2,92	6,37	2,57	5,49	3,10	6,18	2,75	5,46	2,80	,146	,000	,953
Anhedonie	5,37	3,44	3,95	2,81	4,76	2,67	2,85	2,81	4,53	3,06	3,08	2,46	,007	,004	,583
Extrovertiertheit	3,05	1,89	3,23	1,68	3,39	1,95	3,92	1,64	3,24	1,88	3,79	1,63	,239	,007	,495
Körperl. Wohlbefinden	5,84	1,60	6,13	1,53	5,29	1,47	5,82	1,33	5,79	1,30	6,03	1,25	,115	,163	,689

V 0 = Tag 0

V 1 = Tag 28 (+7)

V 2 = Tag 56 (+7)

spiro: Spironolacton

plac: Placebo

Mw: Mittelwert

Std. Standardabweichung

Gruppe; G: Spironolacton / Placebo

Mess. wied.; M: Messwiederholung der BSKE-Skalen im Zeitverlauf

Wechs. wirk.; G*M: Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit

hedon.: hedonisch

POSBEF: Befindenskomponenten positiver Valenz

NEGBEF: Befindenskomponenten negativer Valenz

Ergebnisse zu Hypothese 5:

Die psychische Beeinträchtigung, insbesondere die Depressivität, wird durch die Behandlung mit Spironolacton mehr reduziert, als durch die Einnahme eines Placebopräparates. Erhoben wird dies zu den Untersuchungsterminen V0 - V2 anhand des Fragebogen SCL-90-R. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Wiederum bildet sich auch im SCL-90-R eine leichte Verbesserung für einige Skalen ab. Auffallend ist, dass durch die Zufallsverteilung in der Verum-Gruppe fast durchgängig höhere Werte für die Skalen des SCL-90-R erreicht werden. Die Patienten scheinen also in der Psychopathologie kränker, sie geben mehr Beschwerden an und stufen sich in den Scores höher ein. Nur für die Skalen Somatisierung und Aggressivität bleiben die Veränderungen in der Messwiederholung von V0 zu V2 über dem Signifikanzniveau von 0,05, die Veränderungen hier sind also schwach ausgeprägt. Initial hoch liegen die Skalen Unsicherheit und Depressivität. In der Skala Unsicherheit ist ein Gruppenunterschied zwischen Placebo und Verum feststellbar ($p = 0,048$), was aber durch die anfängliche und zufällige unterschiedliche Anfangsverteilung in beide Studienarme verursacht ist. Der GSI-Wert, als Parameter für die Psychopathologie insgesamt, verändert sich nicht wesentlich. In der Spironolacton-Gruppe beträgt der Anstieg 0,1 Punktwerte, in der Placebogruppe 0,2 Punktwerte. Dies spiegelt das Gesamtbild wieder, indem von V0 bis V1 eine Verbesserung, von V1 bis V2 eher eine Stagnation bis sogar erneute Verschlechterung eintritt. In der Wechselwirkung entwickeln sich alle Skalen gleichsinnig, so dass auch davon ausgegangen werden muss, dass Spironolacton die Psychopathologie nicht signifikant verbessert ($p = 0,3$). Insgesamt liegen die Veränderungen jedoch deutlich unter dem, was z.B. durch eine Psychotherapie zu erwarten wäre (Siehe Tabelle 14).

Tabelle 14 SCL-90-R Skalenwerte beider Gruppen mit Varianzanalyse

	V0				V1				V2				Gruppe spiro/plac G	Mess. wied. M	Wechs. wirk. G*M
	spiro		plac		spiro		plac		spiro		plac				
	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std			
SOMATI	,71	,55	,60	,51	,55	,45	,71	,50	,67	,64	,68	,67	,831	,749	,054
ZWANGHA	1,17	,73	,92	,75	,96	,60	,81	,70	,97	,63	,74	,70	,145	,004	,653
UNSIICHE	1,46	,86	1,15	,77	1,28	,84	,90	,74	1,36	,95	,99	,79	,048	,001	,798
DEPRESS	1,63	,83	1,21	,82	1,20	,71	1,05	,91	1,26	,75	1,02	,81	,116	,000	,252
AENGSTL	,87	,64	,74	,71	,59	,45	,67	,71	,71	,56	,63	,69	,727	,009	,117
AGGRESS	,77	,70	,84	,75	,65	,60	,71	,74	,72	,60	,62	,68	,935	,080	,131
PHOBIE	,39	,33	,34	,47	,26	,33	,30	,49	,30	,38	,29	,44	,936	,042	,377
PARANOI	1,08	,78	,96	,86	,87	,71	,68	,70	,93	,82	,64	,67	,205	,000	,396
PSYCHOT	,83	,66	,70	,62	,69	,57	,54	,57	,63	,50	,51	,55	,260	,002	,961
GSI	1,05	,55	,87	,60	,82	,45	,75	,62	,89	,50	,73	,60	,247	,000	,326

V 0 = Tag 0

V 1 = Tag 28 (+7)

V 2 = Tag 56 (+7)

spiro: Spironolacton

plac: Placebo

Mw: Mittelwert

Std. Standardabweichung

Gruppe; G: Spironolacton / Placebo

Mess. wied.; M: Messwiederholung der SCL-90-R- Skalen im Zeitverlauf

Wechs. wirk.; G*M: Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit

Somati: Somatisierung

Zwangha: Zwanghaftigkeit

Unsiiche: Unsicherheit im Sozialkontakt

Depress: Depressivität

Aengstl: Ängstlichkeit

Aggress: Aggressivität

Phobie: Phobische Angst

Paranoi: Paranoides Denken

Psychot: Psychotizismus

GSI: Global Severity Index

Ergebnisse zu Hypothese 6:

Medizinische Besonderheiten oder psychotherapeutische Faktoren (Dauer der Erkrankung $<$ oder \geq 5 Jahre, hormonelle Kontrazeption: ja/nein, aktuelle Psychotherapie: ja/nein) haben einen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit von Spironolacton auf die bulimische Symptomatik. Innerhalb unserer definierten Untergruppen Spironolacton und Placebo zeigt sich ein Effekt der Schichtzugehörigkeit auf die Essstörungssymptomatik. Dies wird erhoben anhand der Änderung der Häufigkeit der Essanfälle, sowie der Skala Bulimie des EDI-2.

Schichtkriterium 1: Dauer der Erkrankung $<$ 5 oder \geq 5 Jahre

Ausgehend von der Grundannahme, dass eventuell bei länger erkrankten Frauen möglicherweise aufgrund der Chronifizierung eine schlechtere Wirkung eintreten könnte, untersuchten wir das Zielkriterium „Dauer der Erkrankung“ bezüglich eines Vorteils für das Medikament innerhalb einer Untersuchungsgruppe (Verum oder Placebo).

Auch hier bestätigt sich die Veränderung entlang der Zeitachse, aber nicht bezüglich einer Untersuchungsgruppe. Spironolacton hat also auch bei eher langjährig erkrankten Patientinnen keinen positiven Effekt. Die Dauer der Erkrankung hat somit keinen Effekt auf die Skala Bulimie des EDI-2 in unserer Studie. In beiden Gruppen haben sich die Skalenwerte der Skala Bulimie der Patienten verbessert.

Für die Skala Bulimie des EDI-2 (Tabelle 15) ergab sich so, ein Rückgang des Mittelwertes in der Spironolacton-Gruppe von 11,2 auf 8,0 Punktwerte für weniger als 5 Jahre Erkrankte. In der Placebogruppe von 9,0 auf 6,6. Für länger erkrankte Frauen reduzierten sich die Werte in der Spironolacton-Gruppe von 10,6 auf 7,8 (10,5 zu 7,2 in der Placebo-Gruppe). In den Korrelationstestungen (Spearman Rho, Pearsons) ergaben sich mit einem Signifikanzniveau von 0,920 keine Zusammenhänge zwischen der Medikamenteneinnahme einer Untergruppe von länger Erkrankten und deren bulimischem Verhalten.

Tabelle 15 Schichtkriterium Erkrankungsdauer und Änderung der Scorewerte der Skala Bulimie, EDI-2

Dauer der Erkrank.	n	V0				V1				V2			
		Spiro		Plac		Spiro		Plac		Spiro		Plac	
		Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std
< 5 J	14	11,2	3,6	9,0	3,3	8,3	5,9	7,5	4,8	8,0	3,5	6,6	5,0
≥ 5 J	63	10,6	5,1	10,5	4,8	8,4	5,4	7,3	5,0	7,8	5,3	7,2	5,1

V 0 = Tag 0

V 1 = Tag 28 (+7)

V 2 = Tag 56 (+7)

n: Anzahl der Probandinnen

J = Jahre

Spiro: Spironolacton

Plac: Placebo

Mw: Mittelwert

Std: Standardabweichung

Tabelle 16 Signifikanzwerte für Erkrankungsdauer und Skala Bulimie mit Varianzanalyse jeweils innerhalb der Verum- und der Placebogruppe

	Gruppe G	Messwiederholung M	Wechselwirkung G*M
Spironolacton	0,905	0,012	0,920
Placebo	0,727	0,006	0,481

Gruppe; G: Erkrankungsdauer: < 5 Jahre / ≥ 5 Jahre

Messwiederholung; M: Skala Bulimie im Zeitverlauf

Wechselwirkung; G*M: Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit

Für die Anzahl der Essanfälle ergab sich folgendes Bild:

Für die unter 5 Jahren erkrankten Frauen ergab sich in der Verum-Gruppe eine Reduktion von 20,2 auf 16,8 Essanfälle, in der Kontroll-Gruppe eine Reduktion von 15,9 auf 10,6 Essanfälle. Eher die langjährig Erkrankten litten dabei an mehr Essanfällen, konnten sie aber auch stärker reduzieren (siehe Abb 2). In der Verum-Gruppe war dies absolut ein Rückgang von 24,3 auf 17,9 (Placebo: 17,0 zu 12,8). Für beide Schichten war eine bessere Reduktion von V0 zu V1 erreichbar, zu V2 dann wieder eine geringe Verschlechterung.

Für die relative Verbesserung der Essanfälle, also die Reduktion der Anfälle um mindestens 20% im 14 Tagesintervall vor V0 und vor V2 verbesserten sich bei den weniger als 5 Jahre Erkrankten in der Spironolacton-Gruppe 21,4%, in der Placebogruppe 35,7%. Für die länger erkrankten Probandinnen verbesserten sich 35,9% in der Spironolacton-Gruppe und 34,4% in der Placebo-Gruppe. Hier zeigt sich eine Tendenzverschiebung zugunsten der Placebogruppe, die unabhängig von der Dauer der Erkrankung eine Verbesserung von ca 35% aufweist. Dies dürfte mit auf die ungleiche Verteilung der Patientinnen in die beiden Arme \geq und $<$ 5 Jahre Erkrankung zurückzuführen sein. In den Multivariate Tests ergab sich innerhalb beider Untersuchungsgruppen kein signifikanter Effekt der Dauer der Erkrankung auf den Rückgang der Anzahl der Essanfälle im Untersuchungsintervall. Sämtliche Signifikanzwerte waren größer als $p = 0,05$.

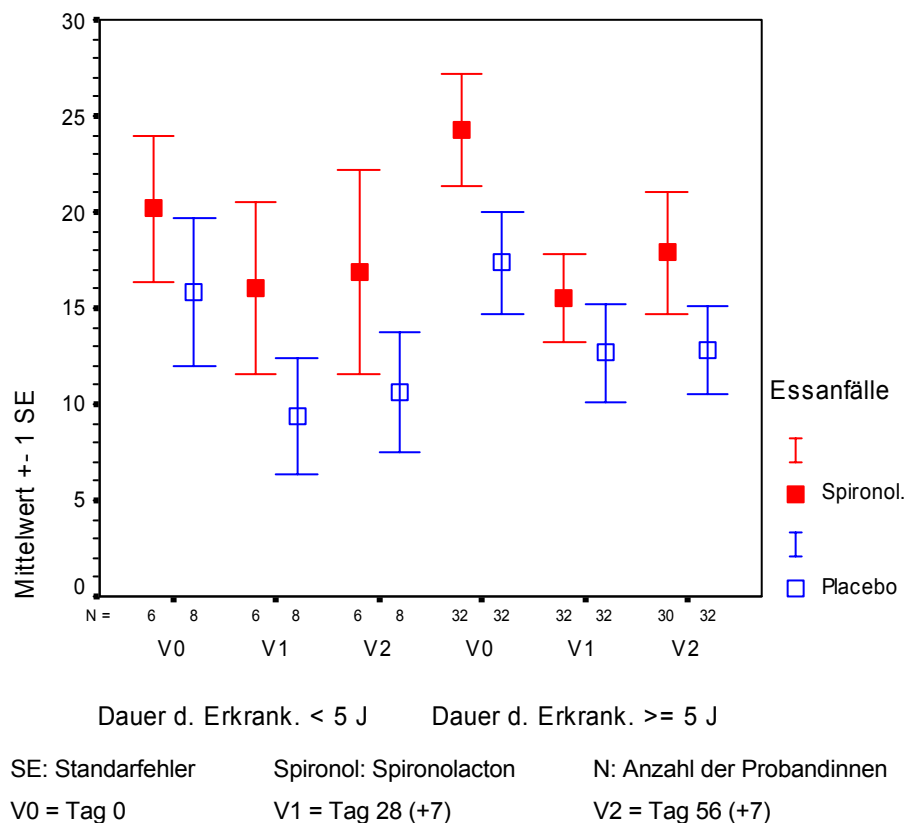


Abbildung 2 Dauer der Erkrankung und Mittelwerte der Häufigkeit der Essanfälle zu Visit 0-2

Schichtkriterium 2: Hormonelle Kontrazeption ja/nein

Wernze (2000, 2001) ging von einem Einfluss einer hormonellen Kontrazeption auf die Wirkung des Medikamentes aus. Das ließ sich in unseren Untersuchungsbedingungen so nicht bestätigen. Denn wiederum waren im Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung der Häufigkeit der Essanfälle und der Skala Bulimie des EDI-2 zu erkennen.

Für die Skala Bulimie verändern sich im Verlauf für Placebo und Verum die Skalenwerte für beide Gruppen. In der Verum-Gruppe mit $p=0,004$, in der Placebo-Gruppe mit $p=0,00$ sogar signifikant, In den Korrelationstestungen mit der Einnahme eines Hormonpräparates zur Verhütung ergibt sich mit einem Signifikanzniveau von $p=0,533$ kein signifikanter Behandlungsvorteil für eine Untergruppe durch die Einnahme des Verum-Präparates. Dasselbe gilt für das Placebo ($p=0,747$) (Tabelle 18). Auch für die Skala Bulimie ergibt sich so das bekannte Bild der leichten Veränderung entlang der Zeitachse, aber keinen signifikanten Vorteil der Verum-Gruppe. Für die Mittelwerte der Skala Bulimie ergibt sich in der Spironolacton-Gruppe bei den Patientinnen mit hormoneller Verhütung ein Rückgang von 9,5 auf 7,6 Skalenwerte (10,6 auf 6,9 in der Placebo-Gruppe). Die Patientinnen mit Medikament und ohne hormonelle Verhütung verbesserten ihre bulimischen Verhaltensweisen von 11,3 auf 7,9 Skalenwerte (10,0 auf 7,1 in der Placebo-Gruppe) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17 Schichtkriterium Hormonelle Kontrazeption und Änderung der Scorewerte der Skala Bulimie, EDI-2

hormonelle Kontrazeption	n	V0				V1				V2			
		Spiro		Plac		Spiro		Plac		Spiro		Plac	
		Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std
ja	27	9,5	4,1	10,6	3,7	8,2	5,5	7,1	4,7	7,6	5,0	6,9	4,2
nein	50	11,3	5,2	10,0	5,0	8,6	5,5	7,4	5,1	7,9	5,1	7,2	5,5

V 0 = Tag 0

V 1 = Tag 28 (+7)

V 2 = Tag 56 (+7)

n: Anzahl der Probandinnen

Spiro: Spironolacton

Plac: Placebo

Mw: Mittelwert

Std: Standardabweichung

Tabelle 18 Signifikanzwerte für hormonelle Kontrazeption und Skala Bulimie mit Varianzanalyse jeweils innerhalb der Verum- oder Placebogruppe

	Gruppe G	Messwiederholung M	Wechselwirkung G*M
Spironolacton	0,604	0,004	0,533
Placebo	0,985	0,000	0,747

Gruppe; G: hormonelle Kontrazeption: ja / nein

Messwiederholung; M: Skala Bulimie im Zeitverlauf

Wechselwirkung; G*M: Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit

Nur etwa ein Drittel (27) der Patientinnen hatte sich für eine Hormoneinnahme zur Kontrazeption entschieden, zwei Drittel (50) verhüteten auf ein andere Art und Weise. Wiederum hat dieses Schichtkriterium keinen signifikanten Einfluss auf den Rückgang der Essanfälle, bzw. auch auf einen möglichen Vorteil der Spironolacton-Gruppe. Allerdings erfolgte zufallsbedingt eine sehr unterschiedliche Verteilung der Patientinnen dahingehend, dass die Patientinnen der Spironolacton-Gruppe, die hormonell verhüteten, wesentlich häufiger an Essanfällen litten, also 26,5 Essanfälle im 14-Tagesintervall vor V0 (Spironolacton) versus 13,1 Essanfälle (Placebo). Im Mittel nahmen die Essanfälle im Intervall bei diesen Frauen auf 19,3 (Spironolacton) bzw. 10,7 (Placebo) ab. Den relativen Erfolg, also die Verbesserung um 20% von V2 – V0 konnten in der Gruppe der Frauen die hormonell verhüteten und das Studienmedikament einnahmen 10 von 27 aufweisen (37%), in der Placebogruppe

8 von 27 (29,6%). Für die Frauen die anderweitig verhüteten verbesserten sich 19 von 50 in der Spironolacton-Gruppe (37,3%), in der Placebogruppe 20 von 50 (39%). Somit ist der Einfluss der hormonellen Kontrazeption auf die Behandlung nicht nachzuweisen. Auch hier ergaben die Multivariate - Tests keine signifikanten Werte für einen Effekt der hormonellen Verhütung innerhalb der Untersuchungsgruppen ($p > 0,05$).

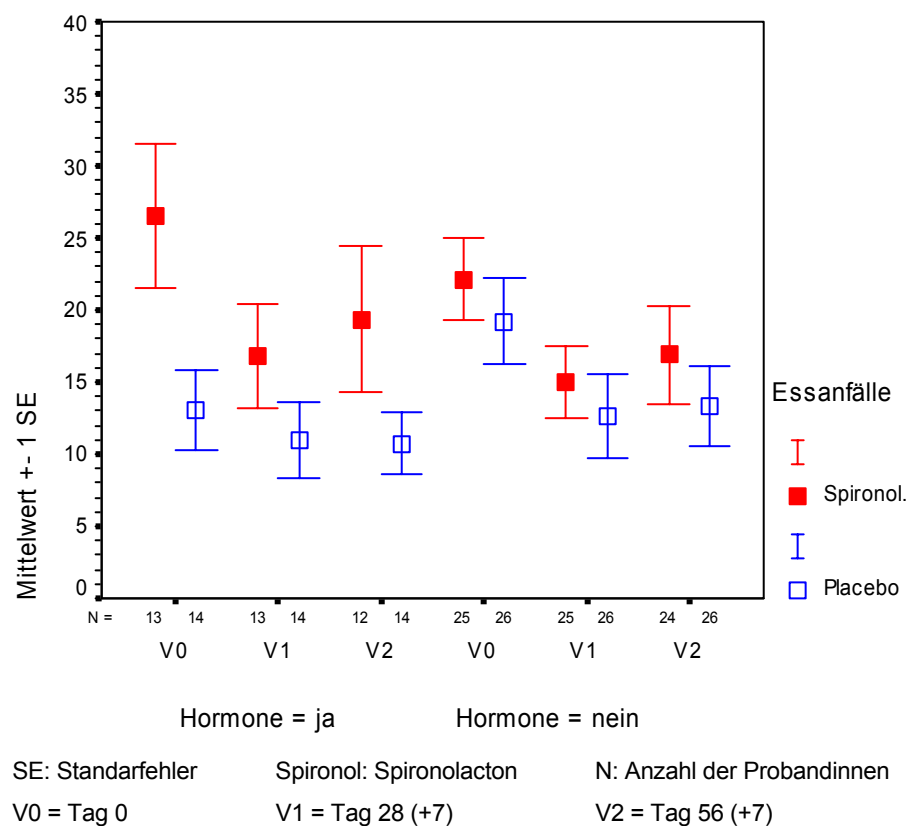


Abbildung 3 Hormonelle Kontrazeption und Mittelwerte der Häufigkeit der Essanfälle zu Visit 0-2

Schichtkriterium 3: Psychotherapie ja/nein

31 Patientinnen nahmen begleitend zur Studie an einer Psychotherapie teil, die sie bereits vor Studienbeginn begonnen hatten. 46 hatten keine aktuelle psychotherapeutische Behandlung.

Für die Skala Bulimie ergibt sich folgendes Bild: Bezogen auf alle Teilnehmerinnen ergibt sich wieder ein Rückgang der Skalenwerte im Mittel von 11,2 auf 7,5 in der Psychotherapiegruppe, von 9,9 auf 7,4 in der Gruppe der Patientinnen, die keine Psychotherapie haben. Die Psychotherapie-Gruppe verbessert sich leicht mehr im Verlauf. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ist mit einem p-Wert von 0,698 in der Wechselwirkung für das Verumpräparat nicht signifikant für einen Behandlungserfolg. Auch für das Placebo ist mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,758$ kein positiver Zusammenhang mit einer Psychotherapie zu finden (Tab 19 und 20).

Tabelle 19 Schichtkriterium Psychotherapie ja/nein und Änderung der Scorewerte der Skala Bulimie, EDI-2

Psychotherapie	n	V0				V1				V2			
		Spiro		Plac		Spiro		Plac		Spiro		Plac	
		Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std
ja	31	12,0	5,4	10,3	4,9	9,3	5,2	6,9	4,0	8,5	4,7	6,6	4,5
nein	46	9,7	4,4	10,1	4,4	7,9	5,6	7,6	5,4	7,3	5,2	7,4	5,4

V 0 = Tag 0

V 1 = Tag 28 (+7)

V 2 = Tag 56 (+7)

n: Anzahl der Probandinnen

Spiro: Spironolacton

Plac: Placebo

Mw: Mittelwert

Std: Standardabweichung

Tabelle 20 Signifikanzwerte von Psychotherapie und Skala Bulimie mit Varianzanalyse jeweils innerhalb der Verum- oder Placebogruppe

	Gruppe G	Messwiederholung M	Wechselwirkung G*M
Spironolacton	0,295	0,001	0,698
Placebo	0,761	0,000	0,758

Gruppe; G: Psychotherapie: ja / nein

Messwiederholung; M: Skala Bulimie im Zeitverlauf

Wechselwirkung; G*M: Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit

Betrachtet man die Unterschiede für die Einnahme von Placebo oder Verum und die Summe der Essanfälle, ist die Verbesserung der Frauen, die eine psychotherapeutische Behandlung haben deutlicher. Die Spironolacton-Gruppe hat hier höhere Ausgangswerte und reduziert die Werte von 22,1 EA auf 13,6 EA (Placebo 12,47 EA auf 9,2 EA) jeweils im 14-Tagesintervall vor den Untersuchungsterminen. Zu V2 erfolgt wieder ein leichter Anstieg. In der „PT-nein-Gruppe“ verbessert sich eher der Teil der Patientinnen mehr, die Placebo einnahmen von 20,5 EA auf 14,7 EA (24,6 EA auf 20,6 EA in der Spironolacton-Gruppe). Dies ist in Abbildung 4 dargestellt.

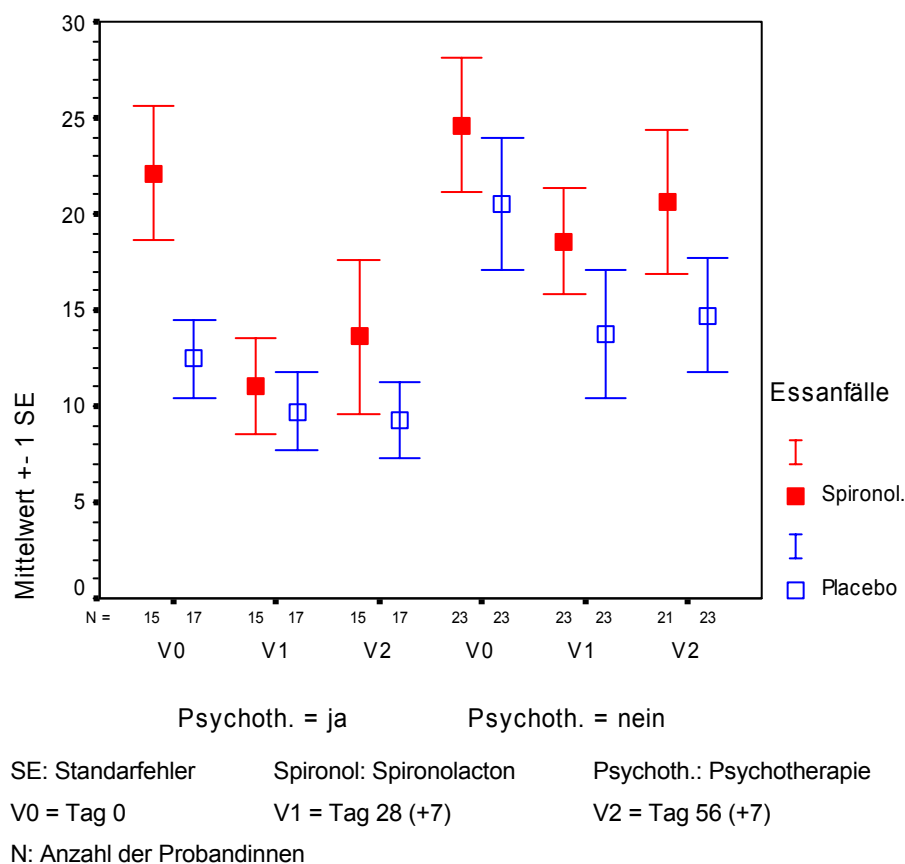


Abbildung 4 Psychotherapie und Mittelwerte der Häufigkeit der Essanfälle zu den Visits 0-2

Für die Untersuchung der relativen Anzahl der Essanfälle ergibt sich ein eindeutigeres Bild. Die 31 Frauen, die Psychotherapie hatten, verbesserten sich deutlicher (78,1% von 31 verbessert). Für die Teilnehmerinnen der Verum-Gruppe verbesserten 13 Frauen (40,6%) die Anzahl der Essanfälle um 20%. In der

Placebogruppe sind dies 12 (37,5%). In der Nicht-Psychotherapie-Gruppe waren die Veränderungen in beiden Gruppen ähnlich. Eine Verbesserung erlebten 60,9% dieser 46 Frauen ohne aktuelle Psychotherapie. Jeweils 13 von 23 (28,3%) der Verum-Gruppe und 15 von 23 der Placebo-Gruppe (32,6%) reduzierten die Essanfälle um 20% im Verlauf der Studie. Somit scheint die Teilnahme an einer aktuellen Psychotherapie eine bessere Ausgangsbedingung für die Patientinnen der Verum-Gruppe zu sein. Für beide Untersuchungsgruppen blieben jedoch die Veränderungen über dem geforderten Niveau von $p = 0,05$. Patientinnen ohne aktuelle Psychotherapie verbessern sich leicht entlang des Verlaufs der Studie. Insgesamt hat die Teilnahme an einer Psychotherapie einen Effekt auf die Reduktion der Essanfälle.

Ergänzend haben wir hier auch den Rückgang der Häufigkeit des Erbrechens mit beurteilt und fanden auch hier eine tendenziell größere Verbesserung für die Patientinnen die das Verum-Medikament einnahmen und gleichzeitig eine psychotherapeutische Behandlung hatten. Für die absoluten Häufigkeiten des Erbrechens fand sich in beiden Untersuchungsgruppen ein Rückgang von Visit 0 auf Visit 1. Tendenziell stieg zwischen Visit 1 und Visit 2 die Erbrechenshäufigkeit wieder an. Die Signifikanztests ergaben jedoch für die Untersuchung eines Effektes der Psychotherapie auf die Erbrechenshäufigkeit innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen größere Werte als $p = 0,05$.

Tabelle 21 Psychotherapie und Rückgang der Erbrechenshäufigkeit im 14-Tage Intervall vor den Visits 0-2

Psychotherapie	n	14-Tage Intervall vor V0				14-Tage Intervall vor V1				14-Tage Intervall vor V2			
		Spiro		Plac		Spiro		Plac		Spiro		Plac	
		Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std
ja	32	24,8	23,1	16,3	14,6	14,3	15,3	13,2	12,1	16,3	21,1	12,5	10,6
nein	46	22,4	15,9	25,3	24,4	19,0	16,5	18,4	24,8	21,7	19,0	19,1	20,8

V 0 = Tag 0

V 1 = Tag 28 (+7)

V 2 = Tag 56 (+7)

n: Anzahl der Probandinnen

Spiro: Spironolacton

Plac: Placebo

Mw: Mittelwert

Std: Standardabweichung

7.3 Ergebnisse zu den Zusatzhypothesen

Zusatzhypothese 1:

Das Alter der Patientinnen hat eine eindeutige Auswirkung auf den Effekt von Spironolacton auf die bulimischen Verhaltensweisen und die Depressivität.

Aufgrund der sehr ungleichen Altersverteilung bildeten wir zunächst zwei Klassen: Alter bis einschließlich 30 Jahre und Alter über 30 Jahre. Unter der Annahme, dass die Körperschemastörung im fortgeschrittenen Alter nicht mehr die zentrale Bedeutung spielen könnte und auch mit steigendem Alter die Lebensthemen sich verändern, wollten wir wissen, ob sich gegebenenfalls innerhalb einer Gruppe Korrelationen zwischen Alter und einer Veränderung der Werte von Psychometrischen Skalen zeigen ließe. Wir beobachteten den Verlauf der Skalen Bulimie und Drang zum Dünnsein des EDI-2, sowie des Gesamtwertes des EDI-2. Als Ausdruck der Psychopathologie beobachteten wir die Skala Depressivität und den GSI- Wert der Symptomcheckliste SCL-90R.

Korrelationen zwischen Alter und Skalen aus EDI-2 und SCL-90R:

Mit den nichtparametrischen Korrelationstests nach Spearman und 2-seitiger Signifikanz ergab sich für alle untersuchten Skalen keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und den psychometrischen Tests. In allen Korrelationstestungen blieben die Signifikanzwerte über dem Niveau von $p = 0,05$. Der Versuch Altersklassen zu bilden erwies sich nicht sinnvoll, da weder das Alter, noch die untersuchten Skalenwerte eine Normalverteilung aufwiesen. Für alle untersuchten Skalen konnte ein geringer Rückgang der Werte im Zeitverlauf von Visit 0 bis zu Visit 2 festgestellt werden, geringe Unterschiede zwischen Placebo-Gruppe und Verum-Gruppe waren jeweils auf ein zufällige unterschiedliches Ausgangsniveau zu Visit 0 zurückzuführen. Für den GSI-Wert des SCL-90R blieb die Differenz für beide Gruppen deutlich unter der von einer Psychotherapie zu erwartenden Veränderung. Auch ein Rückgang der Depressivität war für beide Gruppen gleich nachweisbar und ohne eindeutigen Einfluss auf die Esssymptomatik.

Zusatzhypothese 2:

Die Compliance der Patienten, ermittelt aus der Anzahl der eingenommenen Tabletten und der Einschätzung der Untersucher, hat einen Einfluss auf die Wirksamkeit des Medikamentes auf die bulimischen Verhaltensweisen.

Aus der Einnahme der Medikamente und deren Dokumentation im Tagebuch wurde die Compliance ermittelt. Dabei errechneten wir die Menge der einzunehmenden Kapseln für das Untersuchungsintervall und zählten die zurückgegebenen Kapseln ab. Eine ausreichende Einnahme der Studienmedikation wurde angenommen, wenn die tatsächliche Einnahme zwischen 80% und 120% der vorgesehenen Menge von 3 Kapseln pro Tag lag. Die Anfangsphase der einschleichenden Aufdosierung wurde getrennt berechnet. 43 Patientinnen (55,1%) galten zu V1 als „compliant“, für V2 waren dies 51 (65,4%). Nicht eindeutig beurteilbar waren zu V1 34 Patientinnen (43,6%), zu V2 noch 27 (34,6%). Dies unterstreicht die Schwierigkeit der Patientinnen, das Medikament einzunehmen und zuverlässig Essverhalten und Einnahme zu dokumentieren.

Die Datenlage war in den Tagebüchern unzuverlässig und schlecht verwertbar, so dass wir die Compliance insgesamt nur schwer beurteilen konnten. Die Patientinnen wurden unter Vorbehalt in der Studie belassen und die Einnahmefehler dokumentiert. In Einzelfällen kam es sogar zum selbstständigen Absetzen der Medikation, somit zu einem Abbruch der Studie. Die durch unerwünschte Ereignisse, mit ärztlicher Anordnung, vorgenommenen Dosisreduktionen wurden nicht als fehlende Compliance gewertet.

Die Untersucher schätzten im ärztlichen Gespräch die Compliance ebenfalls ein, indem sie zum Zeitpunkt V1 und V2 diese als „gut“, „sehr gut“ oder „gering“ einordneten. So schienen nur sehr wenige gering compliant (7%). 55% schienen gut mitzuarbeiten, 38% sogar sehr gut.

In der Korrelationstestungen nach Pearsons mit 2-seitiger Signifikanz ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Einnahme des Verum/ bzw. des Placebo, der ermittelten Compliance und dem bulimischen Verhalten (p-Werte > 0,05). Auch eine nach unseren Kriterien zuverlässige Untergruppe der Patientinnen hat von einer Behandlung mit Spironolacton keinen Vorteil hinsichtlich seiner bulimischen Verhaltensweisen.

Zusatzhypothese 3:

Spironolacton ist gut verträglich und für eine Langzeitbehandlung geeignet. Zu erwarten waren die für das Mineralocorticoid bekannten Nebenwirkungen wie Magenbeschwerden, Diarrhöen, Mastodynie, Zyklusunregelmäßigkeiten, Veränderung der Laborparameter (insbesondere von Elektrolyten und Kreatinin), Kreislaufstörungen und Schwindel, letztere in Folge einer möglichen Blutdrucksenkung durch vermehrte Diurese.

Zu allen Visits waren die unerwünschten Ereignisse (UE) als nicht schwerwiegend eingestuft worden. Nur für eine Patientin wurde vor Visit 3 ein UE telefonisch gemeldet, aufgrund dessen die Patientin eine stationäre Behandlung erhielt. Es handelte sich dabei um eine sehr schwer und chronisch erkrankte Teilnehmerin, die etliche körperliche und psychische Komorbiditäten aufwies und nicht verlässlich mitarbeiten konnte. Aufgrund mangelnder Flüssigkeitszufuhr und weiterhin heftigen Erbrechens kam es bei ihr zu einer Niereninsuffizienz, die stationär behandelt wurde.

In der Spironolacton-Gruppe waren zu Visit 1 24 Frauen (51%) ohne unerwünschte Ereignisse (Placebo-Gruppe 22 Frauen, 48%). 23 Frauen (49%) hatten hier zwischen 1 und 3 UE's im Studienverlauf berichtet (in der Placebo-Gruppe sind dies 20 Frauen, 44%). 4 Patientinnen der Placebogruppe hatten zwischen 4 und 6 UE's angegeben. Insgesamt 23 Spironolacton-Patientinnen klagten über 36 UE, 24 Placebo-Patientinnen über 51 UE. Am häufigsten wurde hier in der Spironolacton-Gruppe „Akne“ (5-mal), in der Placebo-Gruppe Schwindel (5-mal) genannt. Ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Studie lag in der Verum-Gruppe für 18 Fälle vor, in der Placebo-Gruppe für 32 Fälle. Die UE der Verum-Gruppe wurden hier etwas häufiger mit fehlendem Kausalzusammenhang und als leichte UE eingestuft.

Zu Visit 2 war dies gleichmäßiger verteilt. 22 Patientinnen hatten in der Spironolacton-Gruppe kein UE, 21 Patientinnen zwischen 1 und 3 UE und 4 Frauen zwischen 4 und 5 UE. In der Placebo-Gruppe waren dies fast identische Zahlen (23 Pat. kein UE, 19 zwischen 1 und 3 UE, 4 Pat. zwischen 4 und 5 UE). Insgesamt 25 Spironolacton-Patientinnen hatten 54 UE angegeben, 23 Placebo-Patientinnen gaben 51 UE an. Eine Patientin der Kontroll-Gruppe mit der größten Anhäufung der UE's gab dabei zu 5 verschiedenen Zeitpunkten Herzrasen und Schwindel an.

Wieder wurden Akne (Spironolacton 5-mal; Placebo 4-mal) und Schwindel (5-mal zu 14-mal) als häufigste UE angegeben.

Zu Visit 3 (noch 61 Patientinnen, Teil B) waren pro Behandlungsgruppe 13 Frauen ohne UE (41% Spironolacton-Gruppe zu 45% Placebo-Gruppe). In der Spironolacton-Gruppe hatten nur 6 Patientinnen mehr als ein UE, in der Placebo-Gruppe waren dies 10 Patientinnen. Insgesamt klagten hier 19 Spironolacton-Patientinnen über 33 UE und 16 „ehemalige“ Placebo-Patientinnen über 42 UE. Am häufigsten genannt wurde wieder Schwindel (je 5-mal). Die Intensität der UE war auf beide Gruppen etwa gleich verteilt und auch für einen möglichen Kausalzusammenhang wurden nur geringfügig mehr Nennungen in der Spironolacton-Gruppe vorgenommen.

Aus den Daten wird ersichtlich, dass die meisten UE als leicht eingestuft wurden, sie jedoch tendenziell häufiger in der Placebo-Gruppe auftraten. Ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Behandlung wurde bis V1 öfter in der Placebo-Gruppe vermutet. Danach etwas mehr in der Verum-Gruppe.

Da insgesamt die meisten unerwünschten Ereignisse nur einmal auftraten, und ihr Schweregrad als leicht eingestuft wurde, war das Risiko einer unerwünschten Medikamentenwirkung für unsere Patienten etwa gleich dem der Placebo-Gruppe. Dies könnte insgesamt als Beleg für die gute Verträglichkeit des Medikamentes angesehen werden.

7.4 Ergebnisse im optionalen Teil B

Fragestellung 1

Spironolacton reduziert in der vorherigen Placebo-Gruppe im Untersuchungsintervall V2 – V3 die bulimische Symptomatik signifikant.

Für die Fragestellung 1, ergibt sich, wie schon auch in Hypothese 1 überprüft, für die relative Änderung der Häufigkeit der Essanfälle im Median ein Wert von $-0,58$. Dies bedeutet dass 19 von 29 Teilnehmerinnen (66%) im Teil B die Essanfälle um $\geq 20\%$ reduzierten. Da sich jedoch in der Spironolacton-Gruppe eine gleiche Tendenz zeigen lässt (Median $-0,35$, 23 von 32 Teilnehmerinnen = 72%), lässt sich auch hier keine Wirkung des Medikamentes feststellen.

Die Reduktion der Essanfälle fällt bei den bisher mit Placebo behandelten Patientinnen deutlicher aus. Diese können im Median die jeweils über 14 Tage beobachteten Essanfälle im Verhältnis zu Visit 0 um 58% verringern, die Patientinnen aus der vormaligen Spironolacton-Gruppe um 35%. Anhand des Mittelwertes bleibt diese Tendenz erhalten mit einer Reduktion von 45% in der Placebogruppe zu 21% in der Spironolacton-Gruppe. Diese Tendenz ist jedoch mit einem p-Wert von 0,3 im X^2 -Unabhängigkeitstest bei einseitiger Fragestellung nicht signifikant.

Fragestellung 2

Der vermutete Erfolg der Verum-Gruppe lässt sich im optionalen Teil B der Studie aufrechterhalten.

Für Fragestellung 2 ergibt sich für den Median ein höherer Erfolg in der Placebo-Gruppe (-58%) als in der Verum-Gruppe (-35%)(Tabellen 6 – 9).

Bei Betrachtung der Mittelwerte ergibt sich gleichfalls ein Vorteil für die Placebo-Gruppe (45% Reduktion der Essanfälle in der Kontroll-Gruppe zu 21% in der Verum-Gruppe). Es wird deutlich, dass zu Visit 3 alle Patientinnen von der offenen Weiterbehandlung mit Spironolacton gut profitieren, sogar statistisch signifikant. Immerhin 9 Patientinnen aus der Spironolacton-Gruppe, die zu Visit 2 ohne Erfolg waren, verbesserten sich noch.

Somit lässt sich der Behandlungserfolg zwar zu Visit 3 fortschreiben, da jedoch die Placebo-Gruppe hier eher mehr von der offenen Weiterbehandlung profitiert hat, ist kein signifikanter Behandlungsvorteil für das Medikament feststellbar. Wiederum ist zu vermuten, dass auch hier eher ein Placebo-Effekt greift. Die vormals mit Placebo behandelten Patientinnen dürften unter dem Originalpräparat nun eine wie auch immer geartete Wirksamkeit verspürt haben und eventuell mit einer höheren positiven Erwartung die letzte Testphase durchlaufen haben, was sich eben auch auf das Essverhalten auswirken kann.

7.5 Zusammenfassung der Ergebnisse:

1. 93 Patientinnen protokollierten während der Teilnahme an der Studie von Tag -14 bis zu Tag 84 an insgesamt 7795 Tagen über 8019 Essanfälle. Für die Hauptfragestellung ergibt sich in beiden Auswertungskollektiven ein Rückgang der Summe der Essanfälle bis zu Visit 1 (Tag 14 - Tag 27). Bis zu Visit 2 (Tag 42 - Tag 55) stieg die Summe der Essanfälle wieder leicht an, blieb jedoch unter dem Niveau von Visit 0 (Tag -14 - Tag-1). Zu Visit 3 (Tag 14 – Tag 27, Teil B) ergaben sich ebenso viele Essanfälle für die Patientinnen des Kollektivs 2, wie zu Visit 1. Vor allem die Patientinnen der Placebogruppe weisen hier einen deutlichen Rückgang der Essanfälle auf.
2. Die Reduzierung der Essanfälle betrug in der Verum-Gruppe (47 Patientinnen) im Median 18%, in der Placebogruppe (46 Patientinnen) 13%. Damit liegen für beide Gruppen mehr als die Hälfte der Patientinnen unter der im Studienplan festgelegten Reduktion von 20%. In der Spironolacton-Gruppe ist im Wilcoxon-Test kein signifikanter Rückgang der Essanfälle im Vergleich zu Placebo zu finden.
3. Die Summenscores der Skala Bulimie gingen in beiden Behandlungsgruppen im Median um 2 Score-Punkte zurück. Der Wilcoxon Test war nicht signifikant für einen Behandlungsvorteil der Spironolacton-Gruppe.
4. Die Häufigkeit des Erbrechens war in beiden Untersuchungsgruppen leicht rückläufig. 75% der placebo-behandelten Frauen und 55,3% der Patientinnen der Verum-Gruppe erreichten eine 20%-ige Reduktion des Erbrechens.
5. Die aktuelle Befindlichkeit, erhoben im BSKE 30, änderte sich in beiden Behandlungsgruppengruppen gleichsinnig leicht aber nicht signifikant positiv. Ebenso fand sich nur eine schwache Verbesserung der Depressivität in beiden Untersuchungsgruppen im SCL-90-R.

6. Innerhalb der Behandlungsgruppen (Spironolacton/Placebo) war kein signifikanter Effekt von definierten Schichtkriterien wie "Dauer der Erkrankung", „Hormonelle Kontrazeption“ und „aktuelle Psychotherapie“ auf die Skala Bulimie des EDI-2 zu finden. Die Signifikanzwerte der Varianzanalysen waren für die Wechselwirkung nicht signifikant. Lediglich im Zeitverlauf ergaben sich signifikante Veränderungen.
7. Dasselbe Ergebnis ergibt sich für die Betrachtung der Effekte der Schichtkriterien auf die Reduktion der Anzahl der Essanfälle innerhalb beider Behandlungsgruppen.
8. Es wurden keine signifikanten Werte für eine Korrelation von Alter und Veränderung der Score-Werten des GSI (SCL-90-R) und der Skalen Bulimie, Drang zum Dünnsein und Gesamtwert des EDI-2 innerhalb der Behandlungsgruppen gefunden.
9. Die Compliance erwies sich als schwer beurteilbar. Die Korrelationstestung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang von Einnahme des Verum-Präparates, der ermittelten Compliance und der Skala Bulimie des EDI-2.
10. In der Nennung von Häufigkeit, Intensität von unerwünschten Ereignissen und möglichem Kausalzusammenhang mit der Medikation ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede für beide Behandlungsgruppen.
11. Für Teil B der Studie ergab sich für die Spironolacton-Gruppe eine Reduktion der Essanfälle um 35%, in der Placebogruppe um 58%. Dieser Unterschied ist im Wilcoxon-Test mit $p = 0,93$ nicht signifikant. Der leichte Behandlungserfolg ließ sich für beide Behandlungsgruppen fortschreiben.

8. DISKUSSION

8.1 Diskussion der Methodik

Nach Auswertung der Daten ergab sich insgesamt eine befriedigende Datenqualität, obwohl es immer wieder zu Abweichungen vom Prüfplan kam. Die Aussagekraft der Studie kann ihrem Design nach als gut bewertet werden, da es sich um eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Untersuchung mit zwei Parallelgruppen handelt.

Von 93 rekrutierten Patienten beendeten letztendlich 77 die Studie mit Teil A, also zu V2. Dies entspricht 83% unserer rekrutierten und randomisierten Teilnehmerinnen. Die Dropout-Rate für Teil A beträgt somit 17%. Für Teil B betrug die Rate 18% (11 von 61). Betrachtet man den gesamten Studienverlauf, so liegt die gesamte Dropout-Rate bei 43,3%, da nur noch 61 den freiwilligen Studienteil B begannen und 50 Patientinnen ihn beendeten. Die Anzahl der Abbrecher (27) sind folgendermaßen auf die Placebogruppe und die Verum-Gruppe verteilt:

Spironolacton	Abbruch vor V2	10 Patientinnen
	Abbruch vor V3	5 Patientinnen
Placebo	Abbruch vor V2	6 Patientinnen
	Abbruch vor V3	6 Patientinnen

Die übrigen 16 Patientinnen willigten nicht in die Teilnahme an Teil B ein.

Somit liegt für unsere Studie im Vergleich mit anderen doppelblinden Studien zumindest für Teil A eine niedrigere Dropout-Rate vor. In einer Metaanalyse von 12 Studien lag die gesamte Dropout-Rate bei über 30%, 34,6% für das Medikament und 31,4% für Placebo (Bacaltchuk et al. 2000). In dieser Studie weist Bacaltchuk auch einen Unterschied in der Akzeptanz eines rein medikamentösen versus eines psychotherapeutischen Behandlungsansatz nach, was sich in den wesentlich höheren Dropout-Raten der rein pharmakologischen Studien widerspiegelt (Bacaltchuk et al. 2000).

Unsere Schwierigkeiten, genügend Patientinnen für eine Teilnahme zu gewinnen, lagen wohl ebenfalls mit darin, dass eine rein medikamentöse Behandlung weniger Akzeptanz findet als eine psychotherapeutische Behandlung. Eine mögliche Ursache mag dabei in der Natur des Krankheitsbildes liegen, in dem es sehr stark

um Kontrolle des eigenen Selbst geht (Wardetzki 1991). Medikamentöse Behandlungen sind hier eher angstbesetzt (siehe auch Mond et al. 2004, Jorm 2000, Sturmey 1992). Nach einer Umfrage unter jungen Frauen wurden eher Vitaminpräparate und Mineralien als wirksam eingestuft, weitaus mehr als Antidepressiva (Mond et al. 2004).

Unsere Patientenklientel entspricht weitgehend den von anderen Untersuchern veröffentlichten Stichproben, auch wenn unsere Studienteilnehmerinnen als eher schwerer erkrankt einzustufen waren. Sie waren im Schnitt 31 Jahre alt, normalgewichtig (BMI 22) und zu immerhin 82% länger als 5 Jahre erkrankt. Eine psychotherapeutische Behandlung erfuhren im Untersuchungszeitraum 41%, 34,6% verhüteten hormonell. Alle unsere Studienteilnehmerinnen erbrachen häufig nach Essanfällen. Im Minimum waren dies 2-mal im 14-Tagesintervall, maximal 102-mal in diesem Zeitraum. Im Mittel waren dies 21,5-mal Erbrechen nach einem Essanfall im Zeitraum von 14 Tagen vor den Untersuchungsterminen. Insgesamt erbrachen 53,8% aller Frauen mehr als einmal täglich. Und nur 11,8% erbrachen weniger als zweimal / Woche. Mitchell und Hatsukami (1985) berichten von einer Studie in der 275 Patientinnen der Universitätsambulanz der University of Minnesota über 2 Jahre nach Charakteristika untersucht wurden. Diese Patientinnen waren im Schnitt 24,8 Jahre alt und durchschnittlich 7 Jahre erkrankt. Er stellte eine Erbrechenrate von insgesamt 88,1% fest. Laxantienabusus betrieben 60,6%, im Gegensatz zu 25% in unserer Studie. Goldstein und Wilson (1997) berichten bei einem Klientel, das ebenfalls ambulant rekrutiert wurde, von einer ähnlichen Verteilung. Es nahmen hier 390 Frauen im Rahmen einer Multicenter-Studie an einer Prüfung der Wirksamkeit von Fluoxetin teil, die durchschnittlich 27 Jahre alt waren und einen BMI von 21 hatten. Walsh et al. (1991) berichten von einem Klientel, das ambulant über Zeitungen und Psychotherapeuten angeworben wurde. Im Schnitt waren sie 25 Jahre alt und wiesen einen BMI von 22,2 auf. Sie waren etwa 6,7 Jahre erkrankt und hatten etwa 8,2 Essanfälle/ Woche. Die eher jüngere Klientel im angloamerikanischen Raum dürfte sich durch die dort höhere Bereitschaft zur Medikamenteneinnahme erklären. Hierzulande ist dies weniger ausgeprägt und wird, nach langjährigen Behandlungsversuchen, von den schwer chronifizierten Fällen gewählt. In allen Studien lag der durchschnittliche BMI im Normbereich.

Bei der Übersicht über die Studien fällt auf, dass sich fast alle Autoren an die vom DSM-IV vorgegebenen Kriterien halten. Einige verwendeten auch DSM-III- oder ICD-10-Kriterien (Bacaltchuk et al. 2000, McCann und Agras 1990). Dadurch besteht eine hohe Diagnosereliabilität. Allerdings fiel während unserer Untersuchungsgespräche immer wieder auf, dass es Unklarheiten gab, was unter einem Essanfall als Tagebucheintrag zu verstehen ist. Es setzt voraus, dass dazu eine normale Essmenge in Bezug zu einer klar definierten Grenze zu einem Essanfall gesetzt wird. Diese Einschätzung scheint vielen Patientinnen verloren gegangen zu sein und unterliegt im klärenden Gespräch noch mit der subjektiven Einschätzung des Untersuchers, so dass die tatsächliche Anzahl der Essanfälle, da nicht genau definiert, nicht ganz exakt festgestellt werden kann. Nicht berücksichtigt wurden die Patientinnen, die wir ausschließen mussten, da sie insgesamt das Zeitkriterium (zwei Essanfälle/Woche) nicht erfüllten. Santos-Dodt (1993) berichtet von Langzeitverläufen, die einen intermittierenden Charakter haben, also wechselnde, auch länger als 3 Monate dauernde Phasen von bulimischem oder eher normalem Essverhalten zeigen. Diagnostizierten wir die Frauen in einer bulimischen Phase, wurden sie eingeschlossen, das Ende des Verhaltens muss jedoch hier nicht gleichzeitig das generelle Ende der Störung bedeuten, sondern kann auch rein zufällig in einem Phasenwechsel liegen. Fand das Rekrutierungsgespräch in einer abstinenter Phase statt, wurden sie nicht rekrutiert. Dieser Sachverhalt würde eine spätere Katamnesestudie erfordern, um die Wirksamkeit exakt zu eruieren. Ebenso unterliegen die Bewertungen für übermäßigen Sport, Diätverhalten und auch die Angaben zum Selbstwert und seiner übermäßigen Abhängigkeit von Figur und Gewicht starken subjektiven, affektiven und auch soziokulturellen Maßstäben, was auch Garfinkel (1995) als problematisch erwähnte. Diese Aspekte betreffen also eher die Validität der Angaben, auf die wir uns jedoch im Rahmen der operationalisierten Diagnostik verlassen mussten. Ähnliche Einschränkungen sind auch in anderen Veröffentlichungen zitiert (Handke-Raubach et al. 2001, Peters 2000). Sie sind aber auch typisch für das Störungsbild, dessen Diagnosekriterien an sich eher nach subjektiven Kriterien (Essanfälle, Diät, Angst vor dem Dickwerden) definiert sind.

In unserer Studie wurden als Ausschlusskriterien vor allem somatische Komplikationen und Erkrankungen definiert. Psychopathologische Komorbiditäten wie Persönlichkeitsstörungen und andere Cluster-B-Störungen, die nachweislich einen Effekt auf den Krankheitsverlauf haben (Herzog et al. 1995, Beisel 1998, Braun et al. 1994), waren kein Ausschlusskriterium. In vielen anderen Medikamentenstudien wird nur eine Klientel aufgenommen, die keine weitere Komorbidität aufweist. Darunter fielen dort dann auch schwere Depressionen, Abhängigkeitserkrankungen und Impulskontrollstörungen wie zum Beispiel in der von Bacaltchuk et al. (2000) veröffentlichten Metaanalyse zur Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva. Dies stellt eine Schwierigkeit hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studien dar. Andere Autoren hinterfragen die Übertragbarkeit von Studiendaten auf eine allgemeine Patientenklientel, wenn schon von vorneherein bestimmte, häufig auftretende Komorbiditäten von den Untersuchungen ausgeschlossen werden (Nakash-Eisikovits et al. 2002, Mitchell und Peterson 1999, Whittal et al. 1999).

Um einen möglichen Erfolg nicht zu optimistisch zu bewerten, werteten wir unsere Hauptfragestellung als full sample (alle 93 Patientinnen) mit dem Prinzip des last-observation-carried-forward (LOCF) aus. Dabei wird jeweils der letzte beobachtete Erfolg fortgeschrieben. Für viele andere Studien galten weniger strenge Ausgangsbedingungen. In vielen Metaanalysen wurde lediglich nach Einhaltung von Randomisierung, standardisiertem Therapieschema und doppelblindem Placebo-kontrolliertem Design überprüft (Whittal et al. 1999, Bacaltchuk et al. 2003). Ebenso versuchten wir der Tatsache Rechnung zu tragen, dass für eine schwer erkrankte Frau die Reduktion der Essanfälle von einem hohem Frequenzniveau aus eine andere Bedeutung hat, als bei einer Erkrankten, die „nur“ zweimal/Woche an Essanfällen leidet und somit als gesund gelten würde, wenn sie sich um einen Essanfall weniger pro Woche verbessert. Daher ermittelten wir die relative Anzahl der Essanfälle in den Zeitintervallen vor den Visits. In anderen Studien wurden oft eher nur die Test-Scores (EDI, Eating Attitudes-Test, Effektstärken, u.a.) ermittelt und deren absolute Veränderung als Erfolg definiert. Nakash-Eisikovits et al. (2002) berichten in ihrer Metaanalyse zur Pharmakotherapie von Essstörungen von einer sehr uneinheitlichen Datenlage und unzureichenden Kriterien einer Erfolgsdefinition und daher auch von einer schwierigen Vergleichbarkeit der Untersuchungen.

Viele veröffentlichte Studien fanden nicht in einem doppelblinden, kontrollierten Studiendesign statt, sie sind daher in ihrer Aussagekraft begrenzt (NICE-Guidelines, 2004).

In einigen Studien wurden Patientinnen aus einem stationären Setting, z.B in einer psychiatrischen Klinik, rekrutiert. Somit ist eine Betreuung und Erfolgskontrolle zu Beginn viel engmaschiger möglich als in einem Studiendesign mit ambulanten Patientinnen. (Kächele et al. MZ-ESS 1999, NICE-Guidelines 2004, Walsh 2004). Im angloamerikanischen Raum ist eher der ambulante Behandlungsansatz üblich. Stationäre Behandlungssettings sind hier den schweren Krankheitsverläufen und Patienten mit erhöhter Komorbidität vorbehalten. Dies ist eine Praxis, die sich im restlichen europäischen Raum aus Kostengründen nun auch immer mehr durchsetzt.

8.2 Diskussion der Ergebnisse

Nachzuweisen war in unseren Bedingungen, ob die Anwendung des Aldosteron-antagonisten Spironolacton eine Wirksamkeit auf Essverhalten und Häufigkeit des Erbrechens im Vergleich zu Placebo aufweist. Die Ergebnisse der Studie belegen, dass die Medikamentengruppe keine Vorteile hinsichtlich der Häufigkeit von Essanfällen oder Erbrechen zeigt. Entgegen den Anwendungsbeobachtungen, die nicht unter doppelblinden, randomisierten Bedingungen stattfanden, konnten wir für keinen Teil der Studie einen signifikanten Vorteil für Spironolacton nachweisen. Die beobachteten klinischen Verbesserungen sind am ehesten durch einen Placebo-Effekt zu erklären. Somit wäre auch zu verstehen, warum der Erfolg der Behandlung eher den einzelnen Patientinnen und ihrer Erwartungshaltung an die Studie zugeordnet werden kann. Die statistisch relevante Reduktion der Essanfälle erreichten in unserer Studie 23 von 47 Patientinnen der Spironolacton-Gruppe (Erfolgsrate 49%) und 21 von 46 Patientinnen der Placebo-Gruppe (Erfolgsrate 46%). Immerhin 18,2% der Teilnehmerinnen einer Metaanalyse verbesserten sich hinsichtlich der Anzahl der Essanfälle rein unter Placebo-Einnahme, 22,8% verbesserten die Häufigkeit des Erbrechens und 12,4% verbesserten beides. Als ganz geheilt galten nach DSM-IV-Bedingungen 5,3% der Teilnehmerinnen, die nicht mehr von Essanfällen berichteten und 13,0%, die das Erbrechen aufgeben konnten (Nakash-Eisikovits et al. 2002). In einer frühen Arbeit wurde bereits 1955 von einer Placebo-Erfolgsquote von 32% in 26 durchgeführten Medikamentenstudien berichtet (Beecher 1955). Auch die Aussicht auf die Möglichkeit zur Einnahme des Verum-Präparates im optionalen Teil B könnte eine verstärkende Wirkung auf die positive Erwartungshaltung der Patientinnen haben und zumindest den deutlichen Profit der Patientinnen von der offenen Weiterbehandlung erklären. Die Bedeutung der positiven Erwartungshaltung für die eigene Selbstwirksamkeit und für einen möglichen positiven Profit aus einer Behandlung unterstreicht auch Kirsch (1985). In einer weiteren Studie zu Prozac findet er ähnliche hypothetische Mittelwerte für die Erwartung einer Verbesserung in einer Behandlungs- und einer Kontrollgruppe (Kirsch und Sapirstein 1998, siehe auch Kächele 2001).

Eine weitere Erklärung mag auch in der Anwendung der Tagebuchtechnik zu liegen, da die Selbstbeobachtung an sich schon eine therapeutische Intervention darstellt. Die Patientinnen beobachten entgegen ihrer sonstigen Verleugnungstendenz genauer ihr Essverhalten und sind situationsgebundener mit ihren Anfällen und Schamgefühlen konfrontiert. Sie können diese so zumindest zum Teil eher bewältigen. Dieser Effekt wird eventuell sogar noch durch die regelmäßigen Kontakte zu den Untersuchern verstärkt, die ja dann als externalisierte Kontrollinstanz Einblick in das sonst so schambesetzte und verheimlichte Essverhalten haben. Auch in der Literatur wird immer wieder diese Selbstwirksamkeit untersucht (Benninghoven 1998, Bandura 1997, Kanfer et al. 1996) und deren Bedeutung für eine klinische Verbesserung unterstrichen. In einer Studie wurde untersucht, welche Interventionen bei an Bulimie Erkrankten nach öffentlicher Meinung am ehesten als hilfreich eingestuft werden (Mond et al. 2004). Der Kontakt zu einem Allgemeinarzt wurde darin als am ehesten hilfreich eingestuft, sogar als hilfreicher als das Aufsuchen eines Psychologen oder Psychiaters. Davon ausgehend könnte die leichte Verbesserung der Symptomatik für alle Patientinnen auch an dem klar umrissenen Setting des Kontakts liegen, in dem eher das Augenmerk auf die weniger schambesetzten körperlichen Untersuchungsparameter gerichtet war. Die Untersucher waren eine Ärztin und ein Student im fortgeschrittenen Studium der Medizin. Fortschritte bezüglich der Symptomatik wurden wohlwollend registriert, aber nicht analysiert. Die psychischen Inhalte wurden im Gespräch nur wenig beleuchtet, sie wurden in den Fragebögen abgefragt. Die Patientinnen wurden jedoch durch ihre Teilnahme an der Studie in einer wertfreien und umfangreichen Untersuchungssituation an der medizinischen Klinik der Universität Ulm ernst genommen und so eventuell auch aufgewertet. So wurde ihnen durch diese Kontakte eine Möglichkeit zum offenen Gespräch geboten, durch das sie schon Entlastung fanden und somit auch eine Verbesserung ihrer Esssymptomatik erreichen konnten. Diesen Effekt berichten auch Howard und Kopta (1986) in einer Untersuchung zum Effekt von Dosis und Wirkung in der Psychotherapie. Auch die Fokussierung auf den körperlichen Zustand und die Sorge um ihn könnte dies unterstützt haben. Strukturierend, und damit supportiv, kann auch die Festlegung der Einnahme des Präparates zu einem festen Zeitpunkt wirken, also 1 – 1,5 Stunden vor dem ersten zu erwartenden Essanfall. Damit rücken dieser Essanfall und die erwartete Wirksamkeit des Medikamentes in das Zentrum der Aufmerksamkeit und können so eher selbst-

wirksam verarbeitet und hinausgezögert, wenn nicht sogar verhindert werden. Dieser Effekt wird auch in kognitiv-behaviourialen Therapiekonzepten genutzt (Jacobi et al. 1997, De Zwaan et al. 1996, Schmidt und Treasure 2000).

Auch die Suche nach einer speziellen Patientinnengruppe, die einen Vorteil von der Behandlung mit Spironolacton haben könnte, erwies sich als nicht sinnvoll.

Die Schichtkriterien wie Dauer der Erkrankung, Hormoneinnahme und Psychotherapie ergaben keinen Anhalt für eine Korrelation mit einem Behandlungsvorteil durch Spironolacton. Wernze (2000, 2002) erwartete durch die antiandrogene Wirkung eine Interferenz mit dem Medikament durch eine Hormoneinnahme. Wir konnten dies jedoch nicht aus unseren Ergebnissen nachvollziehen. Aber auch hier bleibt natürlich der Zweifel bestehen, inwiefern eine gesicherte Bioverfügbarkeit des Medikamentes oder auch des Hormonpräparates gewährleistet ist. Zwar ging Wernze von einer optimalen Medikamentenresorption nach 1,5 Stunden aus, in wie weit jedoch, bei der jeweils zu vermutenden Magenatonie der Patientinnen, bei allen ähnliche Mengen an Wirksubstanz resorbiert werden, bleibt fraglich.

Nur ein Drittel der Patientinnen nahm überhaupt Hormone zur Kontrazeption. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung sind dies weniger Patientinnen. Hier könnte eben auch das Kontrollbedürfnis und eventuell auch die Angst vor einer Gewichtszunahme der Betroffenen eine Rolle spielen (Hatcher 1991).

Die Dauer der Erkrankung zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf die Behandlung. Nach unserem gewählten cut-off-Wert von 5 Jahren ist von einer erheblichen Chronifizierung der Erkrankung auszugehen. Tatsächlich war der Profit von der Behandlung für diese Altersgruppe weder größer noch kleiner.

Der bestätigte Effekt einer Psychotherapie war insgesamt eher zu erwarten. Psychotherapie gilt als wirksamer als eine alleinige medikamentöse Behandlung. Dies wird auch belegt durch zahlreiche Studien in denen die Kombination aus Psychotherapie und medikamentöser Behandlung als wirksam erachtet wird.

(Hudson und Harrison 1989, Jacobi et al. 1997, Mitchell und Peterson 1999, Bacaltchuk et al. 2001, De Zwaan und Schüssler 2000).

Ausgehend von den Ergebnissen früherer Anwendungsbeobachtungen mit Spirolacton (Wernze 2000), versuchten wir eine Untergruppe von Patientinnen zu finden, die eventuell von der Behandlung über eine Verbesserung der Befindensparameter profitieren könnte. Auch hier unterliegt die Untersuchung jedoch so vielen äußeren Einflüssen, dass es problematisch bleibt, abseits von der fehlenden Wirksamkeit unseres Verum-Präparates eine Aussage zu treffen oder gar einen Vergleich mit anderen Studien zu treffen. Diese Einflüsse sind unter anderem familiärer Rückhalt als wichtige Ressource, psychosoziale Bedingungen, und ebenso die Änderungsmotivation der Einzelnen, die wir nicht in die Auswertung mit einbezogen.

8.3 Schlussfolgerungen

1. Die Bereitschaft zur medikamentösen Behandlung einer Bulimia nervosa ist bei den Patientinnen nicht sehr stark ausgeprägt.
2. Aufgrund des Störungsbildes kam es zu erheblichen Mess- und Complianceproblemen
3. Die in Anwendungsbeobachtungen positiv beobachteten Effekte von Spironolacton halten den kontrollierten, doppelblinden und randomisierten Untersuchungsbedingungen in unserem Falle nicht stand. Für Spironolacton ist hier kein Behandlungsvorteil im Vergleich zu Placebo zu finden.
4. Nach unseren Ergebnissen ist es unwahrscheinlich, dass eine weitere Forschung zur Wirksamkeit von Spironolacton bei Essstörungen sinnvoll ist
5. Bei der hohen Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen ist der Effekt auf die „reine“ Essstörungssymptomatik schwer zu eruieren.
6. Da gesicherte Effekte von Antidepressiva (SSRI) vorliegen, sollten diese ergänzend zur psychotherapeutischen Behandlung als Medikation genutzt werden.
7. Da die Placebowirkung doch recht eindeutig ist, scheint eine weitere Erforschung der Wirkfaktoren auf die Essstörungssymptomatik notwendig.

9. ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 2003 bis 2005 wurde an der Universitätsklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universität Ulm, die Wirksamkeit von Spironolacton auf die Essstörungssymptomatik bei Bulimie untersucht. Die Datenauswertung erfolgte über die Abteilung Biometrie und Medizinische Dokumentation der Universität Ulm.

Die Studie erfolgte unter placebo-kontrollierten, randomisierten und doppelblinden Bedingungen. Zwei parallele Gruppen von je 50 Patientinnen mit Bulimia nervosa sollten mit Verum oder Placebo behandelt werden. Zielkriterien waren die Reduktion der Anzahl der Essanfälle und der bulimischen Verhaltensweisen. Als Nebenzielgrößen wurden die Reduktion der Häufigkeit von Erbrechen und verschiedene Skalen des Eating-Disorder-Inventory-2 nach Garner (EDI-2), der Befindlichkeitskala 30 nach Jahnke (BSKE 30) und der Symptomcheckliste 90, revidiert, nach Derogatis (SCL-90-R) festgelegt. Die Patientinnen wurden unter zusätzlicher Verwendung von Schichtkriterien wie Dauer der Erkrankung, Hormonelle Kontrazeption und aktuelle Teilnahme an einer psychotherapeutischen Behandlung in beide Gruppen randomisiert. Die Studie bestand aus einem Hauptteil A, der nach 56 Tagen Doppel-Blind-Phase ausgewertet wurde. Es folgte ein optionaler Teil B, in dem die Patientinnen freiwillig an einer offenen 28-tägigen Weiterbehandlung mit dem Verum teilnehmen konnten. In 4-wöchigen Abständen fanden medizinische und testpsychologische Kontrollen statt. Insgesamt 164 Patientinnen wurden rekrutiert, 93 Frauen in die Studie aufgenommen, von denen 47 mit Spironolacton und 46 mit Placebo behandelt wurden. 77 Patientinnen beendeten Teil A ordnungsgemäß, sie wurden in den Nebenfragestellungen explorativ ausgewertet. 61 Frauen erklärten sich zur offenen Weiterbehandlung in Teil B bereit.

Die Rekrutierung der Patientinnen gestaltete sich schwierig, so dass aus einem großen Einzugsgebiet eher schwerer erkrankte Patientinnen aufgenommen wurden. Dies war verbunden mit einer Anzahl von Protokollverletzungen hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Einnahme der Medikation und der Einhaltung der vereinbarten Termine, so dass es hinsichtlich der Datenqualität immer wieder Probleme gab. Offensichtlich wurde zu Beginn die Bereitschaft zu einer medikamentösen Behandlung überschätzt. Die Drop-out-Rate lag bei 17% für den Teil A, in dem die Hauptzielgrößen untersucht wurden. Für die Patientinnen des Teil B lag dies bei 18%.

Nach einer Zwischenauswertung wurde die Studie wegen Aussichtslosigkeit beendet und keine weiteren Patientinnen mehr eingeschlossen.

In beiden Therapiegruppen profitierten die Patientinnen gleichermaßen von der Behandlung. 59 Frauen (63%) erreichten zu Visit 2 oder zu Visit 3 eine Reduktion der Essanfälle um mindestens 20%. Im Median verbesserten sich in der relativen Anzahl der Essanfälle die Frauen in der Spironolacton-Gruppe um 18% und um 13% in der Placebo-Gruppe. Für die Summenscores der Skala Bulimie ergab sich ebenfalls für beide Behandlungsgruppen ein Rückgang um 2 Punktwerte. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen Spironolacton- und Kontroll-Gruppe. Die Signifikanztestungen ergaben für beide Hauptzielgrößen p-Werte $> 0,025$.

Auch für die Nebenfragestellungen (Erbrechenshäufigkeit, Befindlichkeit, Untersuchung der Schichtkriterien bezüglich Effekte auf Skalen des SCL-90 und EDI-2 innerhalb der Behandlungsgruppen) wiederholte sich die Tendenz zu einer leichten Verbesserung für beide Gruppen entlang der Zeitachse, es zeigte sich auch hier keine Unterschied zwischen Spironolacton-Gruppe und Placebo-Gruppe. Dies wiederholt sich auch bei Betrachtung des Alters der Patientinnen oder der Compliance. Insgesamt hat das Medikament eine dem Placebo vergleichbare Verträglichkeit.

Es zeigte sich zwar eine signifikante Verbesserung unter der offenen Weiterbehandlung zu Visit 3, jedoch traf dies gleichermaßen auf beide Therapiegruppen zu.

Ein positiver Behandlungseffekt für Spironolacton im Vergleich zu Placebo konnte somit nicht festgestellt werden. Weder für den Hauptteil A noch für den optionalen Teil B waren ein signifikanter Rückgang der Essanfälle und eine signifikante Verbesserung der Skala Bulimie für die Verum-Gruppe im Vergleich zu Placebo zu erkennen. Der leichte positive Effekt auf das Essverhalten wird am ehesten dem strukturierten Behandlungssetting und vor allem einem Placebo-Effekt zuzuschreiben sein, nicht jedoch der Wirksubstanz Spironolacton. Dafür würde auch der deutlichere Profit im Teil B sprechen. Eine weitere Forschung zur Wirksamkeit von Spironolacton auf die Essstörungssymptomatik bei Bulimie erscheint nicht sinnvoll.

11. LITERATURVERZEICHNIS

1. APA, American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4. edition) DSM IV. Washington (1994)
2. Agras WS, Dorian B, Kirkley BG, Arnow B, Bachman J: Imipramine in the treatment of bulimia: a double-blind controlled study. *International Journal of Eating Disorders* 6: 29-38 (1987)
3. Braun DL, Sunday S, Halmi KA: Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychological Medicine* 24: 859-867 (1994)
4. Bacaltchuk J, Hay P, Mari J: Antidepressants versus placebo for the treatment of bulimia nervosa: a systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 34: 310-317 (2000)
5. Bacaltchuk J, Hay P: Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. In: *The Cochrane Library, Issue 2*, Oxford: Update Software (2003)
6. Bandura A: Self efficacy. Toward and unifying theory of behavioural change. *Psychological Review* 84: 191-215 (1997)
7. Beecher H-K: The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association* 15: 1602-1606 (1955)
8. Beisel S: Bulimia nervosa und Persönlichkeitsstörungen: Eine kontrollierte Verlaufsstudie. Dissertation im Fachbereich Psychologie 1. Auflage – Göttingen: Cuvillier (2002)
9. Benninghoven D: Erwartete Selbstwirksamkeit bei Bulimia nervosa. Dissertation im Fachbereich Philosophie. Göttingen: Cuvillier (1998)
10. Connors M-E: Developmental Vulnerabilities for Eating Disorders. In: Smolak L, Levine MP, Striegel-Moore R (Hrsg.) *The Developmental Psychopathology*

- of Eating Disorders, Lawrence Erlbaum Association, Hillsdale NJ London: S. 124-137 (1996)
11. Cooper PJ, Fairburn CG: Binge-eating and self-induced vomiting in the community. A preliminary study. *British Journal of Psychiatry* 142: 139-144 (1983)
 12. De Zwaan M, Karwautz A, Strnad A: Therapie von Essstörungen. Überblick über Befunde kontrollierter Psycho-und Pharmakotherapiestudien. *Psychotherapeut* 41: 275-287 (1996)
 13. De Zwaan M, Schüssler P: Diagnostik und Therapie der Anorexia und der Bulimia nervosa. *Journal der Ernährungsmedizin* 2: 16-19 (2000)
 14. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.): World Health Organization, Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10, Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 2. korr. Auflage, (2000)
 15. Fairburn CG, Begin S: Studies of the epidemiology of bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry* 147: 401-408 (1990)
 16. Fairburn CG, Jones R, Peveler RC, Hope RA, O'Connor M: Psychotherapy and Bulimia nervosa: the longer term effects of interpersonal psychotherapy, behaviour therapy and cognitive behaviour therapy for bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry* 50: 419-428 (1993)
 17. Fairburn CG, Welch S, Doll HA, Davies B, O'Connor M: Risk factors for bulimia nervosa. A community-based case-control study. *Archives of General Psychiatry* 56: 468-476 (1999)
 18. Fichter MM: Medikamentöse Behandlung der Anorexia und Bulimia nervosa. *Nervenarzt* 64: 21-35 (1999)

19. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group (FBNCSG): Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter placebo controlled double blind trial. Archives of General Psychiatry 49: 139-147 (1992)
20. Franke GH: SCL-90-R, Die Symptomcheckliste von Derogatis (Deutsche Version). Hogrefe Verlag, Göttingen (1995)
21. Garfinkel PE: Classification and diagnosis of eating disorders. In: Brownell K und Fairburn CG: Eating Disorders and Obesity. Guilford Press, New York: S. 125-134 (1995)
22. Garner DM: Eating Disorder Inventory 2. Professional manual. Odessa Psychological Assessment Resources Inc. (1991)
23. Goldstein D, Wilson M.: Fluoxetine in the treatment of bulimia patients. International Journal of Eating Disorders 25: 19-27 (1999)
24. Groene M.: Systemische Ansätze zur Erklärung und Behandlung bulimischer Essstörungen. In: Psychotherapie im Dialog. Bulimie 2: 174-185 (2001)
25. Grilo C-M, Shiffman S, Wing R: Relapse Crisis and Coping among Dieters. Journal of Consulting and Clinical Psychology 57: 488-495 (1989)
26. Hatcher R: Contraceptive Technology. In: Irvington Publishers, Inc. New-York 2: 15-17 (1991)
27. Handke-Raubach A, Taubert E, Deel S: Stationäre Verhaltenstherapie bei Bulimia nervosa. In: Psychotherapie im Dialog. Bulimie 2: 163-172 (2001)
28. Hendler NH: Spironolactone prophylaxis in manic depressive disease. The Journal of Nervous and Mental Disease 166: 517-520 (1978)
29. Herpertz S: Bulimia nervosa. In: Psychotherapie im Dialog. Bulimie 2: 139-153 (2001)

30. Herzog T, Stiewe M, Sandholz A: Borderline-Syndrom und Essstörungen. Psychotherapie Psychosomatik medizinische Psychologie (PPmP) 45: 97-108 (1995)
31. Hoek H: The distribution of eating disorders. In: Brownell KD, Fairburn CG (Hrsg.) Eating disorders and obesity. A comprehensive handbook. New York Guilford Press: S. 207-211 (1995)
32. Hoffmann L, Halmi K: Psychopharmacology. The treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Psychiatric Clinics of North America 16: 767-776 (1993)
33. Hsu LKG: Outcome of bulimia nervosa, In: Brownell KD, Fairburn CG (Hrsg.): Eating disorders and obesity. A comprehensive handbook. New York Guilford Press: S. 238-244 (1995)
34. Hudson J, Harrison G: Psychopharmakologische Behandlung der Bulimia. In: M. Fichter (Hrsg), Bulimia nervosa, Grundlagen und Behandlung. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 2: S. 71-75 (1989)
35. Howard K, Kopta M.: The dose effect relationship in psychotherapy. American Psychologist 41: 159-164 (1986)
36. Jacobi C, Dahme B, Rustenbach S: Vergleich kontrollierter Psycho- und Pharmakotherapiestudien bei Bulimia und Anorexia nervosa. Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie (PPmP) 47: 346-364 (1997)
37. Jacobi C, Thiel A, Paul T: Kognitive Verhaltenstherapie bei Anorexia und Bulimia nervosa. Weinheim, Beltz PVU 2: S. 15-17 (2000)
38. Jahnke W, Hüppe M, Erdmann G: Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE) Verlag für Psychologie Göttingen (2003)

39. Jorm A: Mental Health Literacy: Public knowledge and beliefs about mental disorders. *British Journal of Psychiatry* 177: 396-401 (2000)
40. Kächele H, kooperierende Zentren der multizentrischen Studie: MZ-ESS- Eine multizentrische Studie zu Aufwand und Erfolg bei psychodynamischer Therapie von Essstörungen. Studiendesign und erste Ergebnisse. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie (PPmP)* 49: 100-108
41. (1999)
42. Kächele H: Das Wunder ist des Glaubens liebstes Kind. Bemerkungen zum Placeboeffekt in der Psychotherapie. Unveröffentlichter Vortrag. Ulm (2001)
43. Kämmerer A, Klingenspor B: Bulimarexie: Die Psychologie eines soziokulturellen Phänomens. In: Kämmerer A, Klingenspor B (Hrsg.) *Bulimie. Zum Verständnis einer geschlechterspezifischen Essstörung*. Kohlhammer Stuttgart/ Berlin/ Köln 2.Auflage: S. 133-137 (1989)
44. Kanerva R, Rissanen A: Fluoxetine in the treatment of anxiety, depressive symptoms and eating-related symptoms in bulimia nervosa. *Nordic Journal of Psychiatry* 49: 237-242 (1994)
45. Kanfer SH, Melzer D, Reinecker H: *Selbstmanagement Therapie*. Springer, Berlin, 2: S. 11-95 (1996)
46. Keel S H, Mitchell J: Outcome in bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry* 154: 313-321 (1997)
47. Keel P, Mitchell J, Miller KB, Davis TL, Crow SJ: Long term outcome of bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry* 56: 63-69 (1999)
48. Kirsch I: Self efficacy and expectancy: Old wine with in new labels. *Journal of Personality and social psychology* 49: 824-830 (1985)


49. Kirsch I, Sapirstein G: Listening to Prozac but hearing placebo. A Meta-Analysis of Antidepressant Medication. *Prevention and Treatment* 1: Art. 0002a, APA (1998)
50. Köpp W, Friedrich H, Zipfel S, Herzog W: Medizinische Probleme bei der Behandlung von Essstörungen. In: Munz W, Herzog W, Kächele H (Hrsg) *Essstörungen*. Schattauer Stuttgart/ New York 1: S. 128-137 (2002/2004)
51. Laessle RG, Kittl S, Fichter MM, Wittchen HU, Pirke KM: Major affective disorder in anorexia nervosa and bulimia. A descriptive and diagnostic study. *British Journal of Psychiatry* 151: 785-789 (1987)
52. Mc Cann U, Agras SW: Successful treatment of non-purging bulimia nervosa with desipramine: A double blind, placebo controlled study. *American Journal of Psychiatry* 147: 1509-1513 (1990)
53. Mitchell J, Peterson C: Psychosocial and pharmacological treatment of eating disorders: A review of research findings. *Journal of Clinical Psychology* 55: 685-697 (1999)
54. Mitchell J, Hatsukami D: Characteristics of 275 patients with Bulimia. *American Journal of Psychiatry* 142: 482-485 (1985)
55. Mond J, Hay P, Rodgers B, Owen C, Beumont P: Beliefs of the public concerning the helpfulness of interventions for bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 36: 62-68 (2004)
56. Murray C, Waller G: Family dysfunction and bulimic psychopathology. The mediating role of shame. *International Journal of Eating Disorders* 28: 84-89 (2000)
57. Nakash-Eisikovits O, Dierberger A, Westen D: A multi dimensional meta-analysis of pharmacotherapy for bulimia nervosa: Summarizing a range of

- outcome in controlled clinical trial. *Harvard Review of Psychiatry* 10: 193-211 (2002)
58. National Institut for Clinical Excellence (NICE) and National Collaborating Center for Mental Health (NCCMH): *Bulimia Nervosa In: Eating disorders, Core Interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and relating eating disorders.* British Psychological Society and Gaskell. CG 9: S. 17-21 und S. 118-152 (2004)
59. Peters M: *Der Langzeitverlauf der Anorexia und Bulimia nervosa: 9- bis 12 Jahreskatamnese nach stationärer Behandlung.* Dissertation im Fachbereich Psychologie. Heidelberg (2000)
60. Reich G: *Psychodynamische Aspekte der Bulimie und Anorexie.* In: Reich G, Cierpka M (Hrsg) *Psychotherapie der Essstörungen.* Thieme Verlag Stuttgart/ New York; 2: S. 55-78 (2001)
61. Russel G: *Bulimia nervosa. An ominous variant of anorexia nervosa.* *Psychological Medicine* 9: 429-448 (1979)
62. Santos-Dodt N: *Der Langzeitverlauf der Bulimia nervosa – 5 ½ Jahres Katamnese nach stationärer Behandlung.* Unveröffentlichte Diplomarbeit. Heidelberg (1993)
63. Schmidt U, Treasure J: *Die Bulimie besiegen. Ein Selbsthilfeprogramm aus dem Englischen unter der Verantwortung von Thiels C.* deutschsprachige Ausgabe Beltz Verlag Weinheim 1: S. 35-49 (2000)
64. Schmitz B: *Ein integratives Modell zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Bulimie.* In: Lambrecht F. (Hrsg.) *Integration und Spezialisierung in der Psychosomatik.* Springer, Berlin: S 56-64 (1987)
65. Selvini-Palazzoli M: *Magersucht. Von der Behandlung Einzelner zur Familientherapie.* Klett-Cotta, Stuttgart: S.110 (1982)

66. Silberstein L-R: Feeling fat. A woman's shame. In: Lewis H (Hrsg.) The Role of Shame in Symptom Formation. Lawrence Erlbaum Association. Hillsdale, NJ, London: S. 89-108 (1987)
67. Sloan D-M, Mizes J: Efficacy of sertraline for bulimia nervosa. International Journal of Eating Disorders 36: 48-54 (2004)
68. Strober M, Katz J: Do eating disorders and affective disorders share a common etiology? A dissenting opinion. International Journal of Eating Disorders 6: 171 (1987)
69. Sturmeijer P: Treatment acceptability for anorexia nervosa: Effect of treatment type, problem severity and treatment outcome. Behavioural Psychotherapy 20: 91-93 (1992)
70. Vitousek K-B, Manke F: Personality Variables and Disorders in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. Journal of Abnormal Psychology 103: 137-147 (1994)
71. Waadt S: Das bulimische Syndrom. In: Waadt S, Laessle RG., Pirke KM (Hrsg) Bulimie, Ursachen und Therapie: Springer, Berlin 2: S. 20-24 (1992)
72. Walsh BT, Hadigan C, Devlin CM, Gladis MJ, Roose SP: Long term outcome of antidepressant treatment for bulimia nervosa. American Journal of Psychiatry 148: 1206-1212 (1991)
73. Walsh BT: The future of research on Eating disorders. Eating Disorders Research Unit. Elsevier New York: Appetite 42: 5-10 (2004)
74. Wang M, Hammarbäck S, Lindhe B, Bäckström T: Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone. Acta of Obstetrics and Gynecology of Scandinavia 74: 803-808 (1995)

75. Wardetzki B: Weiblicher Narzissmus. Der Hunger nach Anerkennung. Kösel Verlag, München 1: S. 70 (1991)
76. Wernze H, Niemeyer J: Spironolacton moduliert Essverhalten und reduziert den Drang nach Süßem. Aktuelle Ernährungsmedizin 20: 277-278 (1995)
77. Wernze H: Überraschende Wirkungen von Spironolacton auf Essverhalten und Befindensparameter bei Bulimie. Psychopharmakotherapie 7: 33-39 (2000)
78. Wernze H: Spironolacton: Neuer Behandlungsansatz und Beitrag zur Psychoneurobiologie der Bulimie. Psychotherapie Psychosomatik und medizinische Psychologie (PPmP) 2: 120 (2002)
79. Whittal M, Agras S, Gold R: Bulimia nervosa. A meta-analysis of psychosocial and pharmacological treatment. Behavioural Therapy 30: 117-135
80. (1998)
81. Wilson P, Eldrige K: Frequency of binge eating in bulimic patients, diagnostic validity. International Journal of Eating Disorders 10: 557-561 (1991)
82. Ziolko H-U, Schrader H-C: Bulimie. Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie 53: 231-258 (1985)
83. Ziolko H-U: Bulimia. A historical outline. International Journal of Eating Disorders 20: 345-358 (1996)

12. ANHANG

 <p>Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Innere Medizin I</p>	<p>Spironolacton – Studie</p> <p>Rekrutierungsbogen (Visit -1)</p>	<p>Rekrutierungsnummer</p> <p>Seite 1 _____ R / M laufende Nr.</p>
---	--	--

Telefonat

[] [] [] . [] [] [] . [2] [0] [0] [] [] [] : [] [] []
 Tag Monat Jahr Stunde Minuten

Entgegengenommen von _____

Anruf durch Patientin selbst

Ja

Nein

Wer _____

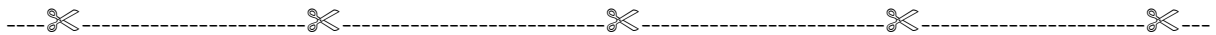
Rückruf möglich


Ja

Nein

wann _____

unter _____



 <p>Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Innere Medizin I</p>	<p>Spironolacton – Studie</p> <p>Rekrutierungsbogen (Visit -1)</p>	<p>Rekrutierungsnummer</p> <p>R / M laufende Nr. _____</p>
---	--	--

Adresse

Titel / Name _____

Strasse _____

PLZ / Ort _____

Telefon _____ und _____

Sonstiges _____



Psychosomatische Medizin und
Psychotherapie
Innere Medizin I

Spironolacton - Studie

Patiententagebuch

Visit: 0 (Teil A)

Ausgegeben am: . . 2 0 1 0

Zurück erhalten am: . . 2 0 1 0

(Patientenetikett hier einkleben)

Tag	Datum Uhrzeit*	Anzahl		
		Tabletten	Essanfälle	Erbrechen
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				

*Datum und Uhrzeit der Tabletteneinnahme

Tag	Datum Uhrzeit*	Anzahl		
		Tabletten	Essanfälle	Erbrechen
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
15				
26				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				
34				

*Datum und Uhrzeit der Tabletteneinnahme



Bei Unklarheiten können Sie diese im Arztgespräch klären

1. Welche Schulausbildung haben Sie?

- Hauptschule, ohne Abschluss
- Hauptschule, mit Abschluss
- Realschulabschluss
- Abitur
- Hochschulabschluss
- Noch in Ausbildung
- Sonstiges

was: _____

2. Im letzten Jahr ausgeübter Beruf?

3. Haben Sie Hobbies?

Ja Nein

wenn ja, welche: _____

Fragen zur Familie

4. Sind Sie verheiratet?

Ja Nein

5. Leben Sie allein?


Ja Nein

6. Anzahl der in Ihrer Familie lebenden Personen:

Personen

7. Anzahl der Geschwister:

Geschwister

	Spironolacton – Studie Aufnahmeuntersuchung - Patient (Visit 0)	Seite 2
---	--	----------------

8. Sind Geschwister an Essstörungen (Bulimie, Magersucht) erkrankt?

Ja Nein wenn ja, wieviele:

Fragen zur Krankheitsgeschichte

9. Von wem wurden Sie überwiesen?

Arzt

Psychologe

Name des Überweisenden: _____

10. Hatten Sie früher Erkrankungen?

Körperlich: Ja Nein

wenn ja, welche _____

Psychisch: Ja Nein

wenn ja, welche _____

11. Hatten Sie bisher Klinikaufenthalte?

Ja Nein wenn ja, wieviele:

welcher Art: _____



12. Machen Sie momentan eine Psychotherapie?

Ja Nein wenn ja, wieviele Stunden bisher: Stunden

wo: _____

13. Hatten Sie früher psychotherapeutische Behandlungen?

Ambulant: Ja Nein

wenn ja, wieviele:

wo: _____

Stationär: Ja Nein

wenn ja, wieviele:

wo: _____

Hatten die Behandlungen Erfolg:

Ja Nein

wenn ja, welchen: _____

Haben Sie Behandlungen abgebrochen:

Ja Nein

wenn ja, warum: _____



**Skizzieren Sie in Stichworten den bisherigen Verlauf der psychotherapeutischen
Behandlung:**

14. Nehmen Sie Medikamente zur Behandlung der Bulimie?

Ja Nein wenn ja, welche Präparate: _____

15. Haben Sie Erfahrung mit Drogen?

Ja Nein wenn ja, mit welchen: _____



16. Haben/hatten Sie Selbstmordgedanken?

Ja Nein wenn ja, im letzten Monat früher

17. Hatten Sie Selbstmordversuche?

Ja Nein wenn ja, im letzten Monat früher

Fragen zum Essverhalten

18. Wieviel wiegen Sie? . kg

19. Wie groß sind Sie? . m

20. Wieviel möchten Sie am liebsten wiegen? . kg

21. Was war Ihr höchstes Gewicht? . kg

Wie alt waren Sie da? Jahre alt

22. Was war Ihr niedrigstes Gewicht? . kg

Wie alt waren Sie da? Jahre alt

23. Fürchten Sie sich davor zuzunehmen?

- Ich habe keine Angst davor zuzunehmen**
- Ich fürchte mich gelegentlich davor zuzunehmen**
- Ich bin in ständiger Sorge zuzunehmen**
- Der Gedanke daran zuzunehmen löst bei mir Panik aus**

24. Wie finden Sie Ihren Körper?

(bitte kreuzen Sie jeweils an, wo zwischen den beiden Polen Sie sich selbst sehen)

	1	2	3	4	5	
viel zu dünn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	viel zu dick
anziehend	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	abstoßend
wohlproportioniert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	unproportioniert
muskulös	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	schlaff

25. Wie würden Sie Ihre Familienmitglieder in Bezug auf das Gewicht charakterisieren?

	mager	schlank	normalgewichtig	eher dick	dick
<u>Vater</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Mutter</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Geschwister</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Partner</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Kinder</u>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

26. Wie nehmen Sie zur Zeit folgende Mahlzeiten ein?

	vollständiges Frühstück	vollständiges Mittagessen	vollständiges Abendessen
immer (regelmäßig)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
oft	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
gelegentlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
selten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
nie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

27. Essen Sie nur bestimmte Kost?

- Nein
- Vegetarisch
- Fettarm
- Spezielle Diät welche? _____

28. Wie oft haben Sie die betreffenden Maßnahmen in den letzten 4 Wochen zur Gewichtskontrolle angewandt?

	gar nicht	weniger als 1x/Woche	1x/ Woche	2-6x/ Woche	täglich	mehrmals täglich
absichtliches Erbrechen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einnahme von Abführmitteln	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
mal einen ganzen Tag fasten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sport	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diät bzw. nieder-kalorische Nahrung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonstiges, was:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

29. Wie oft kamen Essanfälle in den letzten 4 Wochen durchschnittlich vor?

□□ mal/Woche

30. Wie oft kam Erbrechen in den letzten 4 Wochen durchschnittlich vor?

□□ mal/Woche



31. Wie oft kamen Essanfälle in den letzten 7 Tagen vor?

□□□ mal

32. Wie oft kam Erbrechen in den letzten 7 Tagen vor?

□□□ mal

Fragen zur körperlichen Entwicklung

33. Auffälligkeiten, in der Kindheit beginnend:

- | | | |
|---|--------------------------|----------------------------|
| Einnässen | Ja <input type="radio"/> | Nein <input type="radio"/> |
| Einkoten | Ja <input type="radio"/> | Nein <input type="radio"/> |
| Daumenlutschen | Ja <input type="radio"/> | Nein <input type="radio"/> |
| Ängste (z.B. allg. Angstgefühle, Ängste vor
Menschen, Angst rauszugehen) | Ja <input type="radio"/> | Nein <input type="radio"/> |
| Zwänge (Drang Dinge wiederholt zu tun,
z.B. Hände waschen, Kontrollieren) | Ja <input type="radio"/> | Nein <input type="radio"/> |
| Leistungsstörungen | Ja <input type="radio"/> | Nein <input type="radio"/> |
| Nägelkauen | Ja <input type="radio"/> | Nein <input type="radio"/> |

34. Mit wieviel Jahren hatten Sie Ihre erste Regelblutung? mit □□□ Jahren

35. Hatten Sie Schwangerschaften? Ja Nein wenn ja, wieviele: □□□


36. Hatten Sie Geburten? Ja Nein wenn ja, wieviele: □□□



Allgemeines

- 37. Ich bin bezüglich der Studie:**
- sehr motiviert
 - motiviert
 - wenig motiviert
 - nicht motiviert

- 38. Welche eigenen Erwartungen an die Studie haben Sie?**

 <p>Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Innere Medizin I</p>	<p>Spironolacton – Studie</p> <p>Medizinischer Untersuchungsbogen (Visit 0)</p>	<p>Patientennummer</p> <p> </p> <p>Seite 1</p>
---	---	--

1. Körperliche Untersuchung:

Körpergröße (m)	
Gewicht (kg)	
BMI (kg/m²)	
Hüftumfang (cm)	
Tailenumfang (cm)	
Speicheldrüsen auffällig	Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>
Typische sichtbare Zahnschäden	Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>
Alkohol	Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>
Nikotin	Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>
Begleiterkrankungen	Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>

welche: _____

2. Medikamente:

Diuretika	Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>
Laxantien	Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>
Psychopharmaka	Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>
Sonstige	Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>

was: _____

3. Momentane Form der Verhütung:

Hysterektomie Ja Nein

Postmenopausal Ja Nein

wenn beides nein: **Hormonelle Kontrazeptiva** Ja Nein

welches Präparat: _____

Sonstiges Ja Nein

was: _____

Achtung! Verhütet die Patientin nicht, dann ausdrücklich darauf hinweisen, dass eine Schwangerschaft unbedingt vermieden werden muss und dass bei jedem Visit ein Schwangerschaftstest durchgeführt wird

4. Zyklusanamnese:

Menstruationsstörungen Ja Nein

wenn ja, welche: _____

5. Aktuelles somatisches Befinden:

Übelkeit Ja Nein

Brechreiz Ja Nein

Erbrechen (in Folge Übelkeit) Ja Nein

Obstipation Ja Nein

Diarrhoe Ja Nein

Inappetenz Ja Nein

Schwindel Ja Nein

Schmerzen Ja Nein

Lokalisation: _____

Allergien Ja Nein

6. Status Haut:

Fettige Haut	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Talgretentionszysten	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Akne	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Exsikkose	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>

7. Behaarung:

Haarausfall	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Abnorme Körperbehaarung („Ferriman-Gallwey Modell“)	Punkte	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

8. Kardiovaskulärer Status:

Blutdruck (mmHg) a) im Liegen /

b) 5 min nach dem Aufstehen /

Puls (Frequenz/min)

Ödeme Ja Nein

Lokalisation: _____

9. Serologie:

Uhrzeit der Probengewinnung: : Uhr


	Normbereich	Wert	normal	außer Norm ohne klinische Relevanz	außer Norm mit klinischer Relevanz
Na (mmol/l)	135 – 145		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
K (mmol/l)	3.6 – 4.8		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cl (mmol/l)	95 – 105		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
AST (U/l)	< 33		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ALT (U/l)	< 35		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GGT (U/l)	< 35		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kreatinin (µmol/l)	58 – 96		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Wann wurde zuletzt erbrochen?

heute Ja Nein

wenn nein, vor wieviel Tagen in der letzten Woche: Tage

Uhrzeit: : Uhr

 <p>Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Innere Medizin I</p>	<p>Spironolacton – Studie</p> <p>Unerwünschte Ereignisse - Arzt (Visit 1)</p>	<p>Patientennummer <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Bogen-Nr.: <input type="text"/></p> <p>Seite 1</p>
---	---	--

Wie wurden die Daten erhoben? bei Visit erfragt telefonisch gemeldet

Wurde entblindet? Ja Nein wenn ja, warum: _____

Beginn (Tag,Mon,Jahr)	Ende (Tag,Mon,Jahr)	Intensität	Häufigkeit	Schwere- grad	Kausalzu- sammen- hang	Maßnahme	Ausgang
--------------------------	------------------------	------------	------------	------------------	------------------------------	----------	---------

1. Ereignis: _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

2. Ereignis: _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

3. Ereignis: _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

4. Ereignis: _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

5. Ereignis: _____

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Intensität

- 1=Leicht
- 2=Mittel
- 3=Schwer

Schweregrad

- 0=Nicht schwerwiegend
- 1=Lebensbedrohlich
- 2=Schwereroder dauernder Schaden
- 3=Hospitalisierung
- 4=Exitus
- 5=Auftreten einer malignen Erkrankung
- 6=Angeborene Missbildung

Maßnahme

- 0=Nicht erforderlich
- 1=Dosis-Reduktion
- 2=Aussetzen einer Dosis
- 3=Absetzen der Medikation
- 4=Spezifische Behandlung

Häufigkeit

- 1=Einmalig
- 2=Mehrmalig
- 3=Andauernd
- 4=Regelmäßig
- 5=Unbekannt

Kausalzusammenhang

- 0=Keine Kausalzusammenhang
- 1=Möglich
- 2=Wahrscheinlich
- 3=Gesichert
- 4=Nicht beurteilbar

Ausgang

- 1=Rückbildung ohne Folgeerscheinungen
- 2=Rückbildung mit Folgeerscheinungen
- 3=UE noch vorhanden, keine Behandlung erforderlich
- 4=UE noch vorhanden, Behandlung erforderlich
- 5=unbekannt

Ggf. erforderliche Maßnahmen erläutern (mit Ereignisnummer):

. .

Datum

Name des Arztes

Unterschrift



Psychosomatische
Medizin und
Psychotherapie
Innere Medizin I

Spiroinolacton – Studie
Studienende / Studienabbruch - Arzt

Patientennummer

 | | | | | | | | | |

Seite 1

Studienende / Studienabbruch am:

 | | | | | | | | | |

Letzter Kontakt zur Patientin am:

 | | | | | | | | | |

	Ja	Nein
Hat die Patientin Teil A der Studie begonnen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hat die Patientin Teil A der Studie wie geplant beendet?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hat die Patientin Teil B der Studie begonnen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hat die Patientin Teil B der Studie wie geplant beendet?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Letztes ausgefülltes Formular durch Arzt:

_____ Visit

Letztes ausgefülltes Formular durch Patientin:

_____ Visit

Falls die Patientin die Studie vorzeitig beendet hat, geben Sie bitte die Gründe an:

	Ja	Nein
1. Patientin hat Einwilligung zurückgezogen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Patientin zu Termin nicht erschienen (lost to follow up)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Einschlusskriterien verletzt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Welche: _____		
4. Ausschlusskriterien verletzt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Welche: _____		
5. Patientin verstorben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Patientin hat wegen Nebenwirkungen die Studie beendet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Welche: _____		
7. Protokollverletzung (Tagebuch, Tabletteneinnahme, Fragebögen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Welche: _____		
8. Sonstiges	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grund: _____		

 | | | | | | | | | |

Datum

Name des Arztes

Unterschrift

13. DANKSAGUNGEN

Am Universitätsklinikum für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universität Ulm werden zurzeit einige Forschungsprojekte im Bereich der Essstörungen durchgeführt. Die enge Kooperation zwischen Internisten und Psychosomatikern, die nicht zuletzt aus der speziellen Geschichte der Psychosomatik in Ulm herrührt, machte eine Medikamentenstudie zur Wirksamkeit von Spironolacton bei Bulimia nervosa in unserem Fachbereich möglich.

Die Autorin bedankt sich bei Professor von Wietersheim, Universitätsklinikum für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universität Ulm, für die Überlassung des Themas. Besonderen Dank auch für seine Kritik und die methodische Beratung. Bei Frau Edit Rottler bedanke ich mich für die beständige Unterstützung und Ermutigung bei der Erstellung des statistischen Teils und bei der Überwachung der Form. Frau Gabriele Unsöld sei Dank für die Hilfe beim Schreiben. Ebenso danke ich dem Pflegepersonal der gastrologischen Ambulanz des Universitätsklinikums, das den praktischen Teil der Studie begleitet hat und Frau Helga Ostermayer, die die Telefonkoordination der Termine für die Rekrutierungsgespräche mit übernommen hat. Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mich oft entbehren musste. Aber auch all den Patientinnen danke ich ganz herzlich, die oft trotz langer und teurer Anfahrtswege die Studie erst möglich gemacht haben.

Wir erhielten zudem Fördermittel der Christina-Barz-Stiftung, Essen, und der Rudolf und Clothilde - Eberhardt Stiftung, Ulm. Von der Abteilung für Biometrie und Medizinische Dokumentation der Universität Ulm wurden wir durch Frau Danner und Frau Chrenko beraten und eine Zwischenauswertung, sowie die Endauswertung vorgenommen. Die Apotheke der Universitätsklinik Ulm stellte uns die Medikamente in der notwendigen Darreichungsform zur Verfügung. Auch ihnen allen herzlichen Dank für die Unterstützung unserer Studie.