

Aus der Medizinischen Klinik des St. Hedwig Krankenhauses,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité,
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Wirkungen des Cannabinoid-1-Rezeptor-Antagonisten
Rimonabant auf den allgemeinen Gesundheitszustand und die
Lebensqualität adipöser Patienten**

- kontrollierte klinische Phase III Studie in Berlin -
im Rahmen der RIO-Europa-Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Edelgard Knispel
aus Wittichenau

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. K.-M. Derwahl
2. Prof. Dr. med. Th. Forst
3. Priv. Doz. Dr. med. Möhlig

Datum der Promotion: 27.03.2009

Widmung

Diese Arbeit soll meiner Mutter gewidmet sein, einer Krankenschwester, die unermüdlich für das Wohl ihrer Patienten gearbeitet hat und die mich lehrte, einmal gefasste gute Vorsätze in die Tat umzusetzen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6-17
1.1. Aktueller Wissensstand zur Adipositas	6-9
1.2. Medikamente zur Behandlung von Adipositas	9-10
1.2.1. Sibutramin	9-10
1.2.2. Orlistat	10
1.2.3. Antidiabetika	10-11
1.3. Endocannabinoide modulieren die Nahrungsaufnahme und das Energiegleichgewicht	11-13
1.4. Antiadipöse Wirkungen von Rimonabant	13-16
1.4.1. Ergebnisse präklinischer Studien	13-16
1.4.2. Erfahrungen zur klinischen Anwendung	16
1.5. Ziele der vorliegenden Arbeit	17
2. Patienten und Methoden	18-24
2.1. Studiendesign und Messprotokoll	18-21
2.2. Patienten	22
2.3. Einnahmeprodukte	23
2.4. Bewertungskriterien	23
2.5. Sicherheit	24
2.6. Statistische Auswertungen	24
3. Ergebnisse	25-39
3.1. Veränderungen objektiver Gesundheitsparameter der Subgruppe	25-28
3.2. Vergleich der Subgruppe mit der RIO-Europa-Gesamtstudie	28-30
3.3. Veränderungen im Ernährungs- und Essverhalten der Subgruppe	31-33
3.4. Veränderungen subjektiver Gesundheitsparameter der Subgruppe	33-38
3.5. Behandlungsabbrüche der Subgruppe	39

	Seite
4. Diskussion	40-50
4.1. Einfluß von Rimonabant auf objektive Gesundheitsparameter und Langzeitwirkung	40-42
4.2. Einfluß von Rimonabant auf Nahrungsaufnahme und Essverhalten	42-43
4.3. Einfluß von Rimonabant auf subjektive Gesundheitsparameter	43-44
4.4. Bedeutung der Verhaltenstherapie bei der Adipositas-Behandlung	45-47
4.5. Schlußfolgerungen und Perspektiven	47-50
5. Zusammenfassung	51-52
5.1. Summary	53-54
6. Literatur	55-64
7. Abkürzungen	65
8. Anhang	66-80
Fragebögen: SF-36, IWQOL-Lite, VAS, Zufriedenheitsskala	66-76
Lebenslauf	77-78
Danksagung	79
Erklärung	80

1. Einleitung

1.1. Aktueller Wissenstand zur Adipositas

Adipositas bezeichnet eine Erkrankung, die durch starkes Übergewicht und eine übermäßige Vermehrung des Körperfettanteils charakterisiert wird. Die klinische Relevanz der Adipositas wurde in der Vergangenheit häufig unterschätzt. Heute wird die Adipositas als eine chronische Gesundheitsstörung verstanden. Sie beruht auf einer polygenetischen Veranlagung, geht mit einer hohen Begleit- und Folgemorbidität einher und erfordert ein langfristiges Behandlungs- und Betreuungskonzept.

Nach internationalem Konsens wird die Adipositas mit Hilfe des Körper-Massen-Indexes (Body Mass Index oder BMI) definiert (WHO, 2000). Die Gewichtsklassifikation von Übergewicht und Adipositas mit drei Schweregraden wird für Erwachsene in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Klassifikation von Übergewicht und Adipositas beim Erwachsenen
nach WHO, 2000

Kategorie	BMI [kg/m^2] Gewicht/Körpergröße ²	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 - 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	\geq 25,0	
Präadipositas	25 - 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 - 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 - 39,9	hoch
Adipositas Grad III	\geq 40	sehr hoch

Die Prävalenz von Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) nimmt in Deutschland und weltweit kontinuierlich zu (Mensink et al., 2005; Haslam et al., 2005). Im Jahr 2003 wurden zwischen 10 und 25 % aller deutschen erwachsenen Männer und Frauen als klinisch adipös eingestuft und ca. 70 % der Männer und 50 % der Frauen als übergewichtig mit einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Mensink et al., 2005). Auch bei Kindern und Jugendlichen läßt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Adipositasprävalenz feststellen. Es zeigte sich, dass die Adipositasprävalenz in 2004 bei 8-10 jährigen Jungen mit ca. 9 % und bei 12-18 jährigen Mädchen mit ebenfalls ca. 9 % am höchsten war, während die Prävalenz für Übergewicht bei Jungen und Mädchen zwischen 10-12 Jahren mit ca. 20 % am höchsten war (www.crescnet.org).

Tabelle 2: Mit Adipositas assoziierte Risiken und Krankheiten
nach Wirth, 2003

1. Kardiovaskuläres System
<ul style="list-style-type: none"> - Hypertonie - Koronare Herzkrankheit - Linksventrikuläre Hypertrophie - Herzinsuffizienz - Venöse Insuffizienz - Apoplex
2. Metabolische und hormonelle Funktion
<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus Typ II - Dyslipidämien - Hyperurikämie
3. Hämostase
<ul style="list-style-type: none"> - Hyperfibrinogenämie - Erhöhter Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
4. Respiratorisches System
<ul style="list-style-type: none"> - Schlafapnoe - Pickwick-Syndrom
5. Gastrointestinales System
<ul style="list-style-type: none"> - Cholezystolithiasis - Fettleber - Refluxösophagitis
6. Haut
<ul style="list-style-type: none"> - Intertrigo - Hirsutismus, Striae
7. Bewegungsapparat
<ul style="list-style-type: none"> - Koxarthrose - Gonarthrose - Fersensporn - Wirbelsäulensyndrome
8. Neoplasien
<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhtes Risiko für Endometrium-, Mamma-, Zervix-, Ösophagus und Nierenzellkarzinom
9. Sexualfunktion
<ul style="list-style-type: none"> - Reduzierte Fertilität - Komplikationen bei Geburt und post partum - Polyzystisches Ovar-Syndrom
10. Verschiedenes
<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhtes Operations- und Narkoserisiko - Erhöhte Verletzungsgefahr - Erschwerte Untersuchungsbedingungen - Verminderte Beweglichkeit und Ausdauer

Mit der Diagnose Adipositas sind viele gesundheitliche Risiken und Folgeerkrankungen verbunden (Tabelle 2) (Wirth, 2003). Vorwiegend betroffen sind der Stoffwechsel, die Atmung, die tragenden Gelenke und hormonabhängige maligne Zellveränderungen.

Besonders eng mit Adipositas verknüpft sind Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie und Dyslipidämie. Bei Personen mit metabolischem Syndrom ist das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (Herzinfarkt und Schlaganfall) um etwa das Dreifache erhöht (Lakka et al., 2002; Sattar et al., 2003). Nach Schätzungen der WHO sind jährlich eine Viertel Million Todesfälle in Europa und mehr als 2,5 Millionen Todesfälle weltweit mit Übergewicht assoziiert, wobei kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache darstellen (WHO, 2002). Das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko wird durch die Fettverteilung bestimmt, die mit dem Quotienten aus Tailen- und Hüftumfang (waist-to-hip-ratio, WHR) abgeschätzt wird und für das Therapiekonzept wichtig ist (Wirth, 2000).

Weitere psychosoziale Konsequenzen von Adipositas, wie verminderte Lebensqualität bezogen auf physische, psychische und soziale Gesundheit und erhöhte Depressivität und Ängstlichkeit (DAG, 2006) verdeutlichen die Komplexität der Erkrankung. Häufig werden Menschen mit Adipositas sowohl im beruflichen als auch im privaten Bereich diskriminiert und sozial ausgegrenzt.

Längst ist unbestritten, dass Übergewicht und Adipositas hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursachen. Knapp 5 % aller Gesundheitsausgaben in den Industrieländern werden für die Behandlung der Adipositas und ihrer Folgen aufgewendet, die auch von künftigen Generationen getragen werden müssen.

Das Krankheitsbild von Adipositas ist Resultat einer multifaktoriellen Pathogenese. Es ist bekannt, dass Adipositas durch eine für den Energieverbrauch des Patienten inadäquat hohe Nahrungsaufnahme über lange Zeiträume verursacht wird. Davon leitet sich ein pathologisch erhöhter Körperfettanteil bezogen auf die Gesamtkörpermasse ab. Daneben können eine Vielzahl von Faktoren, die das Körpergewicht und den Körperfettanteil und damit auch die Energiebilanz beeinflussen, bei der Entstehung von Adipositas eine Rolle spielen: genetisch-metabolische Einflüsse, Lebensstil, Ernährungs- und Essverhalten sowie soziale Faktoren und Umweltbedingungen (Reinehr et al., 2003; Zwiauer, 2003; Wabitsch et al., 2002).

Obwohl der genetische Einfluß auf das Gewicht auf 50 % geschätzt wird (Lechleitner, 2004), ist die sprunghafte Zunahme der Adipositas höchstwahrscheinlich weder durch genetische Veränderungen noch durch hormonelle Ursachen erklärbar.

In der Regel beginnt das Übergewicht in der Jugend oder schon bei den Kindern. Hier wird in der Familie, in der die Nahrungsaufnahme und das Ausmaß körperlicher Betätigung vorgelebt werden, der Grundstein für die weitere Lebensführung gelegt. Die Stigmatisierung der adipösen Menschen beginnt früh und wirkt über den Teufelskreis der sozialen Isolation oft krankheitsverstärkend und führt zum Ignorieren des Problems bei den Betroffenen.

Da nur wenige Patienten in der Lage sind, ohne Pharmaka langfristig ihr Gewicht zu reduzieren und ein niedrigeres Gewicht aufrechtzuerhalten, werden zunehmend Appetitzügler (Antiadiposita) verwendet, um über den Einfluß auf Appetit und Nahrungsaufnahme zur Gewichts-senkung dieser Menschen beizutragen. Strategien zur Gewichtsreduktion schließen immer eine Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie sowie Änderungen der Lebensweise ein. Die Therapieempfehlungen der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG, 2006) sind den amerikanischen Leitlinien (NHLBI & NAASO, 2000) sehr ähnlich. Mögliche Behandlungsansätze für Adipositas, wie eine Therapie mit Antiadiposita oder eine chirurgische Therapie (bei extrem adipösen Patienten mit einem BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ mit erheblichen Komorbiditäten) (Sauerland et al., 2005) können nur in Kombination mit den zuvor genannten Behandlungsformen (sog. Basisprogramm) erfolgreich sein. Allerdings sind randomisierte und prospektive Langzeitstudien über verschiedene Formen einer Adipositas-therapie erforderlich, um ihre Indikationen zu belegen.

1.2. Medikamente zur Behandlung von Adipositas

1.2.1. Sibutramin

Der zentral wirksame Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Sibutramin ruft ein Sättigungsgefühl hervor und bewirkt dadurch eine verringerte Nahrungsaufnahme (McNeely et al., 1998). Dieser 1999 in Europa zugelassene Appetitzügler führte in randomisierten, kontrollierten klinischen 1-Jahresstudien bei 929 adipösen Patienten zu einer mittleren Gewichtsreduktion von 4,6 % (Padwal et al., 2003). In Langzeitstudien hatte Sibutramin eine geringe Wirkung auf die Konzentration von LDL-Cholesterin und das glykämische Profil und zeigte widersprüchliche Effekte auf Konzentrationen von Triglyceriden und HDL-Cholesterin (keine Veränderung bis hin zu geringer Verbesserung) (McNulty et al., 2003; Sanchez-Ryes et al., 2004).

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind ein Anstieg der Blutdruckwerte und der Herzfrequenz. Deshalb ist Sibutramin bei unkontrollierter Hypertonie (> 145/90 mm Hg), koronarer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen kontraindiziert (Nisoli et al., 2003). Das Risiko-Nutzen-Profil von Sibutramin wird zur Zeit in einer bis 2008 laufenden Langzeitstudie (SCOUT Sibutramine Cardiovascular Outcomes) in Bezug auf seinen Einfluß auf Herzinfarkt und Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität bei 9000 adipösen Patienten untersucht (www.medicalnewstoday.com).

1.2.2. Orlistat

Der im Gastrointestinaltrakt wirkende Lipaseinhibitor Orlistat reduziert die intestinale Resorption von Fetten um rund 30 % (Hauptman et al., 1992) und führt so zu einer reduzierten Kalorienaufnahme. Typischerweise werden 120 mg von dem 1998 zugelassenen Orlistat dreimal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen.

Der Hauptanteil des Medikaments wird unverändert mit dem Stuhl wieder ausgeschieden. In einer randomisierten kontrollierten 4-Jahresstudie mit 3300 schwedischen adipösen Patienten bewirkte Orlistat im Vergleich zu Placebo eine Gewichtssenkung von durchschnittlich 2,7 kg und reduzierte die Inzidenz von Diabetes Typ II von 9 auf 6,2 % bei Hochrisikopatienten, d.h. Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (Torgenson et al., 2004). Orlistat verbesserte auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, d.h. reduzierte den Blutdruck und das LDL-Cholesterin. Häufige Nebenwirkungen waren weiche Stühle, häufige Stuhlfrequenz und Meteorismus. Dieses Medikament ist besonders nützlich für Patienten mit hohem Risiko für Diabetes mellitus Typ II oder mit initial bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, sollte bei Patienten mit chronischer Diarrhö jedoch nicht eingesetzt werden.

1.2.3. Antidiabetika

Wenn neben Adipositas gleichzeitig Typ-2-Diabetes auftritt, kann der Einsatz von Antidiabetika, z.B. Metformin oder Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) Exenatide, sinnvoll sein (Derwahl, 2007). Metformin reduziert nicht nur die Insulinresistenz sondern zeigt auch einen geringen gewichtssenkenden Effekt.

Das kürzlich zur Diabetesbehandlung zugelassene Exenatide kann über eine Hemmung der Magenentleerung ebenfalls das Gewicht reduzieren.

1.3. Endocannabinoide modulieren Nahrungsaufnahme und Energiegleichgewicht

Exogene Cannabinoide in Hanfextrakten (*Cannabis sativa*) wurden seit Jahrtausenden z.B. als Marijuana zur Therapie und Entspannung verwendet. Trotz sozialer Probleme durch den Missbrauch dieser psychoaktiven Substanzen haben wissenschaftliche Studien auf das therapeutische Potential von Cannabinoiden hingewiesen. Ihre Fähigkeit, den Appetit zu stimulieren, insbesondere für süße und schmackhafte Nahrung (Abel, 1975), weckte schließlich das Interesse, endogene Cannabis-Agonisten und –Antagonisten für gewichtsbezogene Störungen einzusetzen. Ab 1990 wurde das Endocannabinoid-System (EC) neu entdeckt.

Es besteht aus Cannabinoid-Rezeptoren sowie endogenen Agonisten und Enzymen für deren Synthese und Abbau. Man unterscheidet zwei verschiedene Typen von G-Protein gekoppelten Cannabinoid-Rezeptoren: CB1-Rezeptoren, die in hoher Dichte in verschiedenen Gehirnarealen (z.B. Hypothalamus) und in geringerer Dichte in verschiedenen peripheren Geweben vorkommen, einschließlich Fettgewebe, Gastrointestinaltrakt, Nebennieren, vom Sympathicus kontrollierten Ganglien, Herz, Lunge, Leber und Harnblase (Crocì et al., 1998; Bensaid et al., 2003) und CB2-Rezeptoren, die vorwiegend in peripheren Immunzellen exprimiert werden (Howlett et al., 2004).

Endocannabinoide (EC) sind mehrfach ungesättigte, von Membranphospholipiden abgeleitete Eicosanoide, die bei Bedarf aus Arachidonsäure gebildet werden (Di Marzo et al., 2004). Im Gehirn modulieren sie die präsynaptische Neurotransmitter-Freisetzung über retrograde Signalübertragung (in postsynaptischen Neuronen gebildete EC wandern zu den präsynaptischen CB1-Rezeptoren) und werden durch Enzyme schnell abgebaut (Engeli et al., 2006; Di Marzo et al., 2005).

EC sind über zentrale und periphere Effekte nicht nur an der physiologischen Regulation von Energiegleichgewicht, Nahrungsaufnahme sowie Lipid- und Glukose-Stoffwechsel beteiligt (Cota et al., 2003a; Di Marzo et al., 2004; Di Marzo et al., 2001) sondern auch an der Schmerzwahrnehmung, der Bewegungskontrolle und der Hemmung des Kurzzeitgedächtnisses (Lutz, 2002). EC spielen weiterhin eine wichtige Rolle bei der Regulation der Hormonsekretion (Murphy et al., 1998) und können so Stresssituationen entgegenwirken. Neuere Studien belegen, dass EC kardiovaskuläre Wirkungen vermitteln (Pacher et al., 2005) und inflammatorische Reaktionen modulieren (Klein, 2005). Daneben sind EC für die Neuroprotektion wichtig (Panikashvili et al., 2001) und haben antiproliferative Wirkungen (Bifulco et al., 2002; Galve-Roperh et al., 2000). In den nachfolgenden Untersuchungen werden Wirkungen der EC im Zusammenhang mit Appetit, Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme betrachtet.

EC beeinflussen verschiedene anorexigene (Appetit reduzierende) und orexigene (Appetit stimulierende) Signalübertragungen im ZNS (einschließlich der zentralen Melanocortin-abhängigen und mesolimbischen Wege) und erhöhen so Appetit und Nahrungsaufnahme (Di Marzo et al., 2005; Osei-Hyiaman et al., 2005; Horvath, 2003; Pagotto et al., 2005).

Zentrale EC können die Nahrungsaufnahme auf zwei Ebenen kontrollieren. Erstens zeigen Tierversuche, dass EC das Essverhalten beeinflussen, indem sie die Vorliebe für besonders wohlschmeckende Kost möglicherweise über die mesolimbische Signalübertragung verstärken, die an Belohnungsmechanismen beteiligt ist (Di Marzo und Matias, 2005; Simiand et al., 1998; Arnone et al., 1997). Zweitens wird das EC-System im Hypothalamus durch kurzfristigen Nahrungsentzug aktiviert und kann dort vorübergehend Konzentration und Wirkung verschiedener anorexigener und orexigener Mediatoren (Neuropeptide) regulieren (Di Marzo und Matias, 2005; Cota et al., 2003a). Bei der zentralen Appetitkontrolle wirken EC im Zusammenspiel mit anderen Regulatoren, d.h. mit dem vom Magen freigesetzten Hormon Ghrelin und dem von Adipozyten sezernierten Neurohormon Leptin (Engeli et al., 2006; Tucci et al., 2004; Di Marzo et al., 2001). Im Hypothalamus hat Leptin einen entscheidenden Einfluß. Konzentrationsänderungen der EC scheinen mit Veränderungen der Blutspiegel von Leptin korreliert zu sein (Di Marzo und Matias, 2005). Dementsprechend zeigen adipöse Nagetiere mit genetischen Defekten in der Leptin-Signalübertragung (ob/ob- und db/db-Mäuse sowie fa/fa-Ratten infolge einer Beeinträchtigung von Leptin und Leptin-Rezeptoren) signifikant höhere EC-Konzentrationen im Hypothalamus (Di Marzo et al., 2001).

Wird die Adipositas durch eine Hochfettdiät verursacht (ein klinisch relevanteres Modell für humane Adipositas als das genetische Modell), wird das EC-System bei Mäusen überaktiviert (Ravinet Trillou et al., 2003). Diese Resultate sprechen dafür, dass eine anhaltende Hyperaktivität des EC-Systems in Geweben, die das Energiegleichgewicht kontrollieren, über periphere Mechanismen auch zu pathologischen Bedingungen beitragen kann, d.h. zur Entwicklung von Adipositas und metabolischen Syndromen (Gomez et al., 2002; Kirkham, 2003; Horvath, 2003). Hier kann die Stoffwechselregulation durch EC in Leber, Skelettmuskel, Fettgewebe und Pankreas eine Rolle spielen (Engeli et al., 2006; Di Marzo und Matias, 2005). EC stimulieren z.B. die Lipogenese und Fettsäureanreicherung in Leber und Fettgewebe und erhöhen so das Risiko, an Atherosklerose zu erkranken. EC hemmen die Adiponektin-Produktion im Fettgewebe, beeinflussen so andere Adipozytokine und können dadurch eine systemische Entzündung, Insulinresistenz und Hyperglykämie begünstigen.

Andererseits sind Phänotypen mit genetischer Deletion des CB1-Rezeptors (sog. CB1-knockout-Mäuse) in Tierstudien resistent gegenüber einer durch Hochfettdiät induzierten Adipositas und damit assoziierten Insulin-Resistenz (Kunos et al., 2001). Diese CB1-knockout-Mäuse werden durch ein vermindertes Körpergewicht, ein reduziertes Körperfett und eine verminderte Nahrungsaufnahme charakterisiert (Cota et al., 2003b).

Diese präklinischen Befunde führten schließlich zur klinischen Entwicklung von Rimonabant (handelsüblicher Name: Acomplia[®]), dem ersten selektiven CB1-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Hochrisikopatienten mit Adipositas.

1.4. Antiadipöse Wirkungen von Rimonabant

1.4.1. Ergebnisse präklinischer Studien

Rimonabant blockiert selektiv zentrale und periphere CB1-Rezeptoren, verhindert die pharmakologischen Effekte von Endocannabinoiden und normalisiert so die Aktivität des EC-Systems.

Bei Ratten und Krallenaffen wurde zum erstenmal ein Zusammenhang zwischen Rimonabant und reduzierter Nahrungsaufnahme sowohl sehr wohlschmeckender als auch normaler Kost bewiesen (Carai et al., 2005; Thomas et al., 2005; Simiand et al., 1998; Arnone et al., 1997). In weiteren präklinischen Studien konnten durch die Gabe von Rimonabant auch signifikante Gewichtsverluste und Verbesserungen von Stoffwechselstörungen bei adipösen Tieren nachgewiesen werden (Ravinet Trillou et al., 2003; Cota et al., 2003b). Diese Effekte konnten sowohl zentral als auch peripher vermittelt werden (siehe Abb.1).

Die Behandlung mit Rimonabant führte bei diät-induzierten adipösen Mäusen zu einer lang anhaltenden Reduktion des Körpergewichts und der Adipositas, während nur eine vorübergehende Reduktion der Nahrungsaufnahme beobachtet wurde (Ravinet Trillou et al., 2003). Paar-Fütterungsexperimente zeigten, dass das Körpergewicht mit Rimonabant behandelte adipöser Mäuse bei gleicher Nahrungsaufnahme stärker reduziert wurde als dasjenige unbehandelter adipöser Tiere (Liu et al., 2005). Das weist daraufhin, dass die Wirkungen von Rimonabant nur zum Teil von der Nahrungsaufnahme abhängen. Rimonabant könnte zusätzlich über periphere Mechanismen Stoffwechselprozesse aktivieren und damit den Energieverbrauch erhöhen.

Im Mausmodell diät-induzierter Adipositas ließ sich tatsächlich unter dem Einfluß von Rimonabant eine signifikante Abnahme der Körperfettmasse im Verhältnis zur Skelettmuskelmasse beobachten sowie eine Verbesserung der für Adipositas typischen metabolischen Parameter, d.h. eine Reduktion der Plasmawerte von Insulin, Leptin, freien Fettsäuren und Cholesterin und eine Zunahme des HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnisses (Ravinet-Trillou et al., 2003; Hildebrandt et al., 2003; Poirier et al., 2005).

In neuen Studien hat sich gezeigt, dass Rimonabant den basalen Sauerstoffverbrauch und die Glukoseaufnahme im Skelettmuskel von ob/ob Mäusen erhöhte (Liu et al., 2005). Rimonabant konnte außerdem *in vitro* die Produktion von Adiponektin in Adipozyten steigern (Bensaid et al., 2003) und *in vivo* die Plasmaspiegel von Adiponektin erhöhen (Després et al., 2005). Dieses von Adipozyten in den Blutkreislauf sezernierte Hormon reduzierte die Expression an der Lipogenese beteiligter Enzyme. Durch Rimonabant erhöhte Konzentrationen von Adiponektin konnten so die Lipogenese in Leber und Fettgewebe hemmen (Osei-Hyiaman et al., 2006).

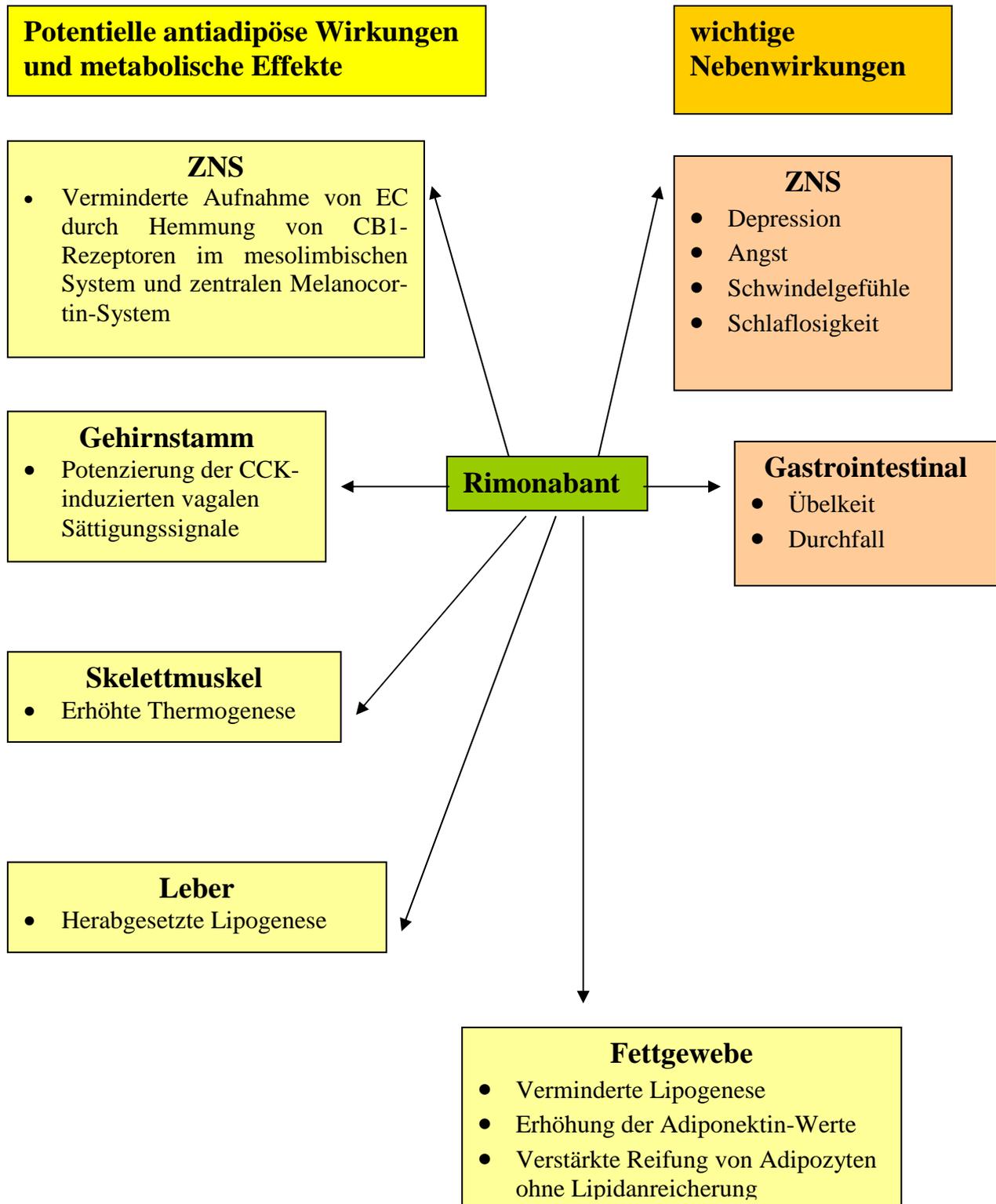


Abb.1: Antiadipöse Wirkungen und Nebenwirkungen von Rimonabant

nach Padwal et al., 2007: Rimonabant verändert interne Signale im ZNS und reguliert so das Hunger- und Sättigungsgefühl. Daneben sind antiadipöse Wirkungen auf den Glukose- und Fettstoffwechsel in peripheren Geweben und Organen (Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe) beschrieben. Ebenso sind zentrale Nebenwirkungen (Depression, Angst, Schwindelgefühle, Schlaflosigkeit) und periphere Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, wie Übelkeit und Durchfall, bekannt.

Daneben wurden als potentielle periphere Mechanismen von Rimonabant eine Hemmung der Fettzell-Proliferation und verstärkte Reifung der Fettzellen ohne Fettakkumulation (Gary-Bobo et al., 2006) sowie eine Stimulation des Vagus-vermittelten CCK-induzierten Sättigungsreizes beschrieben (Di Marzo et al., 2005; Gomez et al., 2002) (Abb.1)

1.4.2. Erfahrungen zur klinischen Anwendung

Rimonabant ist in Deutschland seit September 2006 unter der Bezeichnung Acomplia® zur adjuvanten Behandlung einer Adipositas kombiniert mit Diät und Bewegung als „Lifestyle“ Medikament zugelassen (d.h. ohne Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen).

Im RIO-Programm (RIO = Rimonabant in Obesity) wurden in 2001 Wirksamkeit und Sicherheit von Rimonabant in vier ähnlich aufgebauten klinischen Phase-III-Studien mit ca. 6600 übergewichtigen / adipösen Patienten geprüft. Alle Patienten wurden aufgefordert, den Kaloriengehalt der Ernährung um 600 kcal/Tag zu reduzieren. Sie wurden doppelblind und randomisiert mit Plazebo oder Rimonabant 5 bzw. 20 mg über 1 oder 2 Jahre behandelt. An den RIO-Studien nahmen Patienten mit einem BMI von mindestens 30 kg/m² oder mindestens 27 kg/m² teil, die gleichzeitig Bluthochdruck und Dyslipidämie (erhöhte Triglycerid-Werte oder erniedrigte HDL-Cholesterin-Konzentrationen) aufwiesen (van Gaal et al., 2005; Pi-Sunyer et al., 2006) oder adipöse Patienten mit unbehandelter Dyslipidämie (Deprés et al., 2005) oder Diabetes mellitus Typ II (Scheen et al., 2006). Die 1-Jahres-Resultate aller vier RIO-Studien werden in der Tabelle 5 auf Seite 29 im Ergebnisteil gezeigt und näher erläutert.

1.5. Ziele der vorliegenden Arbeit

Die vorliegenden Untersuchungen einer Subgruppe von 56 adipösen Patienten im St. Hedwig Krankenhaus in Berlin waren Teil der RIO-Europa-Gesamtstudie (van Gaal et al., 2005) und verfolgten drei Ziele:

- 1) Subgruppenanalyse im St. Hedwig Krankenhaus in Berlin im Hinblick auf Gewicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren
- 2) Vergleich dieser Parameter mit RIO-Europa-Gesamtstudie
- 3) Analyse bisher nicht publizierter Ergebnisse der Subgruppe (Ernährungsverhalten, Essverhalten, allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität).

Erstes Ziel war, den Effekt von Rimonabant auf Gewicht und auf Adipositas bezogene kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipidämie und Nüchternblutzucker) über ein bis zwei Jahre in der kontrollierten Analyse einer Subgruppe von 56 adipösen Patienten im St. Hedwig Krankenhaus in Berlin retrospektiv zu evaluieren. Zweites Ziel war, diese Parameter der Subgruppe mit denjenigen der RIO-Europa-Gesamtstudie zu vergleichen.

Die Wirkung von Rimonabant auf Endpunkte wie das Ernährungsverhalten, Essverhalten sowie den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität wurde in bisherigen RIO-Studien mit Ausnahme der RIO-Diabetes-Studie (Scheen et al., 2006) vernachlässigt. Ein drittes Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb, bisher nicht publizierte Ergebnisse der Subgruppe, wie das Ernährungsverhalten (das Befolgen von Diätvorschriften), das Essverhalten (Appetit und das Verlangen nach Süßem und Fettem) und den allgemeinen Gesundheitszustand (körperliches und psychisches Befinden) sowie die Lebensqualität (Zufriedenheit, Beweglichkeit und Selbstvertrauen) retrospektiv zu beurteilen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign und Messprotokoll

Die vorliegende randomisierte, doppel-blind und plazebo-kontrollierte Phase III Studie wurde innerhalb des Zeitraums von Oktober 2001 bis Juni 2003 als Zweijahresstudie im St. Hedwig Krankenhaus in Berlin im Rahmen der RIO-Europa-Studie (van Gaal et al., 2005) durchgeführt. Die Untersuchung umfasste 3 Phasen, eine zwei wöchige Screening-Periode, eine vier wöchige einfach-blinde Plazebo-run-in-Periode und eine doppel-blind Behandlungsperiode in Parallelgruppen mit zwei Dosierungen von SR141716 (täglich 5 mg bzw. 20 mg Rimonabant) über 104 Wochen (2 Jahre) (Abb.2: Studiendesign). Während der Plazebo-run-in-Periode und der doppel-blinden Behandlungsperiode wurde allen Patienten eine milde hypokalorische Diät verordnet. Für jeden Patienten wurde die basale Stoffwechselrate mit der Harris-Benedikt-Formel geschätzt (van Gaal et al., 2005), davon 600 kcal/Tag abgezogen und so der individuelle tägliche Energiebedarf und die tägliche Diät berechnet. Bei jedem Besuch erhielt der Patient Diättempfehlungen und Anleitungen zu vermehrter körperlicher Aktivität. Die Studienteilnehmer wurden auf der Basis des gemessenen Gewichtsverlusts während der Run-in-Periode (≤ 2 kg oder > 2 kg) ausgewählt und im Verhältnis 1 : 2 : 2 den verschiedenen Behandlungsgruppen (Plazebo : 5 mg SR141716 : 20 mg SR141716) zugeteilt (Abb.3: Randomisierung).

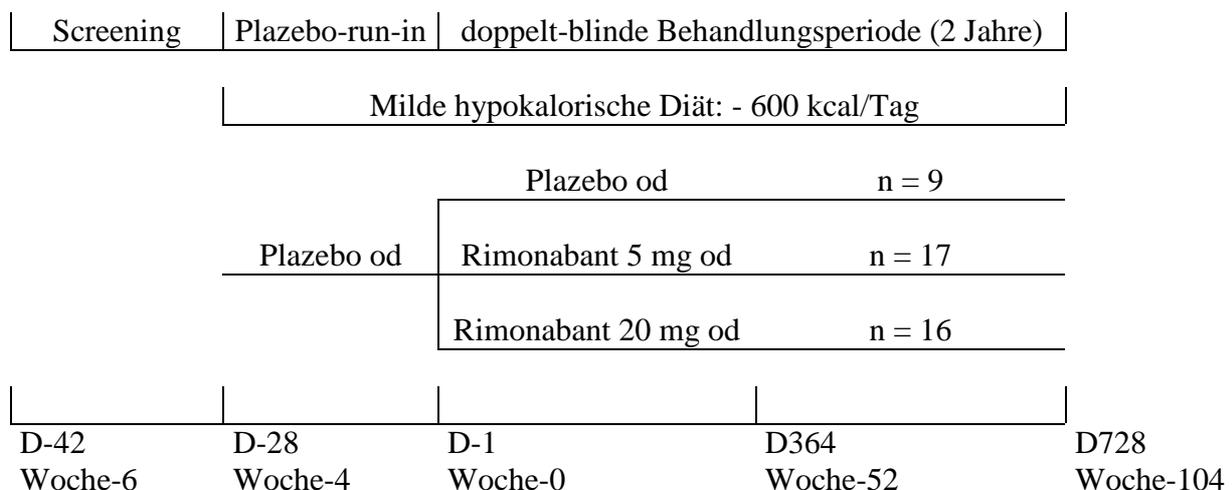


Abb. 2: Studiendesign

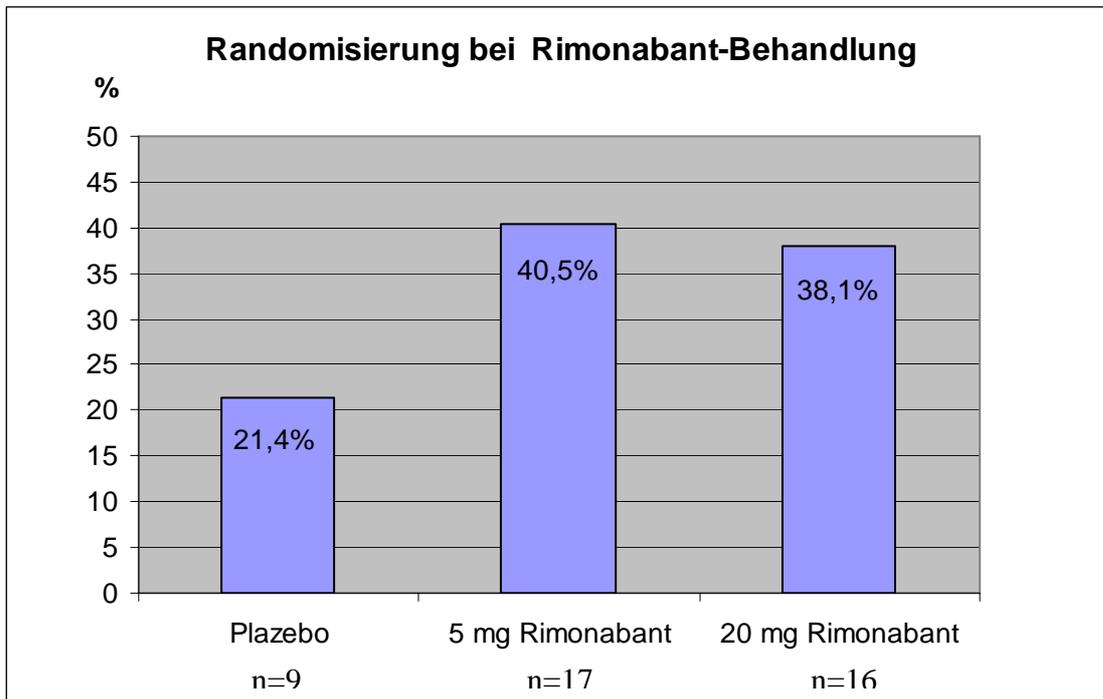


Abb.3: Randomisierung der doppelt-blinden Behandlungsperiode

Placebo:5 mg Rimonabant:20 mg Rimonabant \approx 1:2:2

In der Behandlungsperiode wurden die Patienten während des ersten Monats alle 14 Tage und danach alle 28 Tage (4 Wochen) bis zum Ende der Studie untersucht und kontrolliert (Abb.4: Flussdiagramm). Körpergewicht, Taillen- Hüftumfang und Blutdruck wurden beim Screening, zum Zeitpunkt der Randomisierung und bei jeder Untersuchung (d.h. alle 4 Wochen) während der Behandlungsperiode gemessen. Das Lipidprofil sowie Nüchtern glukose und -insulin im Serum wurden nur alle 3 Monate mittels einer Standardmethode im Zentrallabor (ICON Labor) (Laboratory Test Handbook, 1996) bestimmt. Eine Hypertension wurde als systolischer/diastolischer Blutdruck von 140/90 mm Hg oder größer definiert. Eine Dyslipidämie wurde als LDL-Cholesterin von 3,36 mmol/l oder größer, HDL-Cholesterin von weniger als 1,03 mmol/l und Triglyceride von 1,69 mmol/l oder größer definiert. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms wurde nicht bestimmt. Ein oraler Glukosetoleranz-Test wurde bei Studienbeginn, nach einem Jahr und zwei Jahren durchgeführt, jedoch nicht ausgewertet. Das Ernährungs- und Essverhalten wurde zu Behandlungsbeginn, nach dem 1. Monat, nach dem 3. Monat und danach im Abstand von 3 – 4 Monaten kontrolliert. Parameter zur Bewertung der Lebensqualität wurden im Abstand von jeweils 3 Monaten bestimmt.

Phase	Screening	Run-in-Periode		Baseline	Doppelt-blinde Behandlungsperiode (1. Jahr)													
		1	2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Besuch ^A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Woche	-6	-4	-2	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Tag	-42	-28	-14	-1	14	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364
Einverständnis, demographische Daten, Körpergröße, Anamnese, Fragebogen zu Essgewohnheiten und körperlichen Aktivitäten	x																	
Körperuntersuchung	x			x		x		x			x			x				x
Gewicht, Taille, Hüfte, vitale P. (Herzfrequenz, Blutdruck)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kontrolle Rauchgewohnheiten	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kontrolle körperl. Aktivität			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Diätgespräch (Vorschriften und Empfehlungen zu Lebensstil)		x ^B	x	x	x	x	x	x	x	x	x ^C	x	x	x	x	x	x	x ^C
Ernährungsverhalten: Skala z. Einhalten der Diät (Diätfachmann)			x	x		x		x			x			x				x
Messung Lebensqualität: SF-36, IWQOL Lite (Patientenmessung)		x		x				x			x			x				x
Zufriedenheitsskala (Patientenmessung)								x			x			x				x
Essverhalten: VAS (Patientenmessung)		x		x		x		x			x			x				x
pharmakoökonomische Parameter								x			x			x				x
EKG (12-lead)	x			x							x							x ^F
TSH, Hepatitis B, C, Urin-THC	x																	
Standardbluttest, Lipidprofil, Fibrinogen, Glukose, Insulin unter Diät, Schwangerschaftstest (Urin)	x			x				x			x			x				x
Plasmamessung von SR141716								x ^D			x ^D							x ^D
oGTT				x														x
gleichzeit. Arzneimitteleinnahme	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pat.Nr.-Zuteilung (Untersucher)	x																	
Einschluß – Randomisierung				x														
inaktives Frage-Antwort-System		x		x							x							x
Arzneimittel-Ausgabe		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Behandlungsdurchführung			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
negative Vorfälle			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Abb. 4: Flussdiagramm ^ATermine für Besuche: V1-V2: 14 Tage ± 7 Tage wenn erforderlich, V2-V4: 28 Tage + 7 Tage wenn erforderlich, V8-V31: Zeit zwischen 2 Besuchen sollte 6 Wochen nicht überschreiten werden; ^BBestimmung der Diät, ^CAngleichen der Diät, ^Dvor der Behandlung

Phase	Doppelt-blinde Behandlungsperiode (2. Jahr)												
Besuch ^A	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Woche	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104
Tag	392	420	448	476	504	532	560	588	616	644	672	700	728
Einverständnis, demographische Daten, Körpergröße, Anamnese, Fragebogen zu Essgewohnheiten und körperlichen Aktivitäten													
Körperuntersuchung			x			x			x				x
Gewicht, Taille, Hüfte, vitale P. (Herzfrequenz, Blutdruck)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kontrolle Rauchgewohnheiten	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kontrolle körperl. Aktivität	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Gespräch zur Diät (Vorschriften und Empfehlungen zu Lebensstil)	x	x	x	x	x	x ^C	x	x	x	x	x	x	x
Ernährungsverhalten: Skala z. Einhalten der Diät (Diätfachmann)			x			x			x				x
Messung Lebensqualität: SF-36, IWQOL Lite (Patientenmessung)			x			x			x				x
Zufriedenheitsskala (Patientenmessung)			x			x			x				x
Essverhalten: VAS (Patientenmessung)			x			x			x				x
pharmakoökonomische Parameter			x			x			x				x
EKG (12-lead)						x							x
TSH, Hepatitis B, C, Urin-THC													
Standardbluttest, Lipidprofil, Fibrinogen, Glukose, Insulin unter Diät, Schwangerschaftstest (Urin)			x			x			x				x
Plasmamessung von SR141716						x ^D							x ^D
o GTT													x
gleichzeit. Arzneimitteleinnahme	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pat.Nr.-Zuteilung (Untersucher)													
Einschluß – Randomisierung													
inaktives Frage-Antwort-System						x							
Arzneimittel-Ausgabe	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Behandlungsdurchführung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
negative Vorfälle	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Abb.4 Fortsetzung Flussdiagramm: ^ATermine der Besuche V19-V31: Zeit zwischen 2 Besuchen sollte 6 Wochen nicht überschreiten, ^CAngleichen der Diät, ^Dvor der Behandlung

2.2. Patienten

Nach Begutachtung der Untersuchung durch die Ethikkommission der Humboldt Universität zu Berlin wurden alle Studienteilnehmer durch eine schriftliche Information über die Studie aufgeklärt. Danach haben sie ihr schriftliches Einverständnis abgegeben. Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 42 Patienten (von insgesamt 56 Patienten nach dem „drop-out“ von 14 Patienten), darunter 9 Männer im Alter zwischen 36 und 58 Jahren (Mittleres Alter $45,7 \pm 6,8$ Jahre) und 33 Frauen im Alter zwischen 23 und 68 Jahren (Mittleres Alter $47,2 \pm 12,0$ Jahre).

Voraussetzungen für einen Studieneinschluß waren ein Body-mass-Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oder BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ mit behandelter oder unbehandelter Hypertension und/oder behandelter oder unbehandelter Dyslipidämie sowie ein stabiles Gewicht (Variation $< 5 \text{ kg}$ in den 3 Monaten vor Studienbeginn) und das Befolgen der Behandlungs- und Diätvorschriften während der Plazebo-run-in-Periode.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen Diabetes mellitus vorlag, die an einer kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankung litten, hepatische und renale Störungen zeigten, bei denen neurologische oder psychiatrische Erkrankungen vorlagen, mehrfach therapiebedürftige Depressionen aufgetreten waren, die einen Suizidversuch unternommen hatten, die sich einer chirurgischen Therapie zur Gewichtsreduktion unterzogen hatten und die ihre Rauchgewohnheiten innerhalb der letzten 6 Monate oder zu Beginn der Screening-Periode geändert haben, insbesondere das Rauchen in dieser Zeit aufgegeben haben.

Auch die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die Körpergewicht und Appetit beeinflussen, wie Anti-Adiposita, Cortikosteroide, Antidepressiva, Neuroleptika, nicht-selektive systemische Antihistamine, Nikotinsubstitute und Antidiabetika, wurde nicht erlaubt.

2.3. Einnahmeprodukte

Zur Behandlung standen identische Kapseln als Plazebo und mit 5 mg oder 10 mg Rimonabant zur Verfügung. Die Kapseln wurden oral mit einem Glas Wasser einmal täglich gegen 8.00 Uhr morgens vor dem Frühstück eingenommen.

Während der Run-in-Periode erhielten alle Patienten 2 Kapseln Plazebo. In der Behandlungsperiode erhielten Patienten der Plazebo-Gruppe 2 Kapseln Plazebo, Patienten der 5 mg Rimonabant-Gruppe 1 Kapsel mit 5 mg SR141716 und 1 Kapsel Plazebo und Patienten der 20 mg Rimonabant-Gruppe 2 Kapseln mit 10 mg SR141716.

2.4. Bewertungskriterien

Das Hauptkriterium für die Wirksamkeit von Rimonabant war die absolute Änderung des Körpergewichts in Bezug auf das Ausgangsgewicht aller behandlungswilligen Patienten am Ende des ersten Jahres. Ein anderes gewichtsbezogenes Bewertungskriterium war der Prozentsatz der Patienten, die im ersten Jahr einen Gewichtsverlust von 5 % oder mehr und von 10 % oder mehr erreicht hatten. Ebenso konnte die absolute oder relative Änderung des Körpergewichts in Bezug auf das Ausgangsgewicht nach 2 Jahren die Effizienz von Rimonabant widerspiegeln.

Sekundäre Endpunkte für die Wirksamkeit waren Taillenumfang (als Zeichen für eine Veränderung des abdominalen Übergewichts), Nüchternblutzucker und -insulin im Serum, Lipidparameter, wie Veränderungen der Konzentrationen von HDL-Cholesterin, Triglyceriden, Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin im Serum, sowie Veränderungen der Insulin-Resistenz (HOMA-IR).

Die vorliegende Subgruppenanalyse untersuchte darüberhinaus die Wirkung von Rimonabant auf das Essverhalten (VAS: visual analog scale / siehe Anhang), auf Appetit, Verlangen nach Süßem und Fettem, das Einhalten von Diätvorschriften sowie Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustandes (insbesondere des körperlichen Befindens) und Veränderungen der Lebensqualität (SF-36 und IWQOL-Lite / siehe Anhang) in Bezug auf Zufriedenheit, Beweglichkeit und Selbstvertrauen.

2.5. Sicherheit

Die Sicherheit von Rimonabant wurde kontrolliert durch körperliche Untersuchungen, standardmäßige Labortests (Hämatologie, Leberenzyme, TSH, Lipidprofil, Fibrinogen, Glucose, Insulin, Schwangerschaftstest (Urin) und Plasmamessungen von SR141716 sowie ein EKG beim Screening, zu Beginn der Behandlung und bei regelmäßigen Besuchsterminen alle 3 Monate. Negative Vorfälle wurden bei jedem Besuch registriert.

2.6. Statistische Auswertungen

Als primäre Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit von Rimonabant wurden 1-Jahres- und 2-Jahresresultate von Gewichtsverlust und anderen Parametern als arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichung dokumentiert. Für die Berechnung der statistischen Unterschiede beim paarweisen Vergleich verschiedener Behandlungsgruppen wurde der ANOVA Algorithmus verwendet. Die Unterschiede zwischen verschiedenen Behandlungen wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ war. Die Ermittlung des IWQOL-Lite-Scores und der einzelnen Subfaktoren der IWQOL-Lite-Skala erfolgte über Mittelwertberechnungen.

3. Ergebnisse

10 Männer und 46 Frauen wurden ursprünglich in die vorliegende Subgruppenanalyse eingeschlossen. Davon sind bereits 14 Probanden vor oder während der Plazebo-run-in-Periode ausgeschieden. Die restlichen 42 Patienten wurden für die doppelt-blinde Behandlung randomisiert: 9 in der Plazebogruppe, 17 in der 5 mg Rimonabant-Gruppe und 16 in der 20 mg Rimonabant-Gruppe (Abb.3). Es gab zu Studienbeginn keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich demographischer und charakteristischer Patientendaten zum Krankheitsstatus zwischen den drei Studiengruppen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Charakteristische Baseline-Patientendaten

Weibliche Patienten, Patienten mit Hypertension und Dyslipidämie und Raucher werden als Patientenzahlen mit Prozentwerten in Klammern angegeben. Die übrigen Daten stellen Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern dar.

	Plazebo (n=9)	5 mg Rimonabant (n=17)	20 mg Rimonabant (n=16)
Geschlecht (weibl.)*	6 (66,7%)	13 (76,5%)	14 (87,5%)
Alter (Jahre) [◇]	52,1 (12,3)	43,5 (8,9)	47,6 (11,7)
BMI (kg/m ²) [◇]	32,8 (2,7)	34,5 (4,5)	34,6 (5,0)
Gewicht (kg) [◇]	90,6 (6,7)	98,6 (15,3)	96,7 (19,6)
Taille (cm) [◇]	103,3 (4,4)	104,4 (11,5)	103,3 (12,1)
Hypertension (%)*	7 (77,8%)	6 (35,3%)	7 (43,8%)
Dyslipidämie (%)*	7 (77,8%)	13 (76,5%)	14 (87,5%)
Raucher (%)*	2 (22,2%)	6 (35,3%)	2 (12,5%)
* Zahl (%); ◇ Mittelwerte (Standardabweichung)			

3.1. Veränderungen objektiver Gesundheitsparameter der Subgruppe

Tabelle 4 dokumentiert Veränderungen von Gewicht und Taillenumfang in den verschiedenen Studiengruppen nach einem Jahr Behandlung (Rimonabant- bzw. Plazeboeinnahme, Diät und Sport). Eine Therapie mit 20 mg Rimonabant war im Vergleich zur Plazeboeinnahme mit einem signifikanten Gewichtsverlust verbunden (-5,8 kg vs -1,3 kg; p<0,05). Gleichzeitig reduzierte sich der Taillenumfang unter Einnahme von 20 mg Rimonabant nach einem Jahr hoch signifikant verglichen mit der Plazeboeinnahme (-6,3 cm vs -2,7 cm; p<0,01).

Dagegen zeigte eine Behandlung mit 5 mg Rimonabant eine wesentlich geringere Effizienz in Bezug auf eine Gewichtssenkung und Taillenreduktion. Diese Veränderungen waren mit denjenigen der Placebogruppe vergleichbar.

Tabelle 4: Veränderungen von Gewicht und Taillenumfang nach 1 Jahr

Die Daten stellen Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern dar. Signifikanzen für Unterschiede im paarweisen Einzelvergleich zwischen 1 Jahreswert und Baseline-Wert sind unten, Signifikanzen für Rimonabant abhängige Änderungen im Vergleich zum Placeboeffekt rechts aufgeführt.

	Placebo	Rimonabant		p vs Placebo	
		5 mg	20 mg	5 mg	20 mg
	(n=9)	(n=17)	(n=14)		
Gewicht (kg)					
Baseline	87,8 (7,4)	97,2 (16,0)	92,8 (19,6)		
1 Jahreswert	86,5 (8,6)	96,2 (17,4)	87,0 (20,0)		
Änderung Δ	-1,3 (4,2)	-0,98 (4,8)	-5,8 (6,8)		
Signifikanz p für Δ	n.s.	n.s.	p<0,01	n.s.	p<0,05
Taille (cm)					
Baseline	100,9 (5,4)	102,8 (11,8)	99,9 (12,3)		
1 Jahreswert	98,2 (4,6)	100,8 (14,7)	93,6 (14,4)		
Änderung Δ	-2,7 (4,6)	-2,1 (6,0)	-6,3 (5,0)		
Signifikanz p für Δ	n.s.	n.s.	p<0,0001	n.s. (p=0,05)	p<0,01

Im gesamten Patientenkollektiv betrug der Anteil der Patienten, die einen Gewichtsverlust von 5-10 % ihres initialen Körpergewichts oder mehr erreichten, 50 % nach Behandlung mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant und 22 % unter Placeboeinnahme. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

In Abbildung 5 ist die Entwicklung von Gewicht und Taillenumfang über 2 Jahre während der Therapie mit 20 mg Rimonabant gegenüber Placebo dargestellt. Die Patienten zeigten unter dem Einfluß von Rimonabant eine signifikante Reduktion von Körpergewicht und Taillenumfang (p=0,02 bzw. p= 0,026), nicht jedoch unter Einnahme von Placebo.

Ein Gewichtsverlust konnte hauptsächlich in den ersten 9 Monaten während des Beobachtungszeitraums registriert werden. Danach stabilisierte sich das Gewicht bis zum Ende eines Jahres und darüber hinaus ohne Zeichen einer Gewichtszunahme.

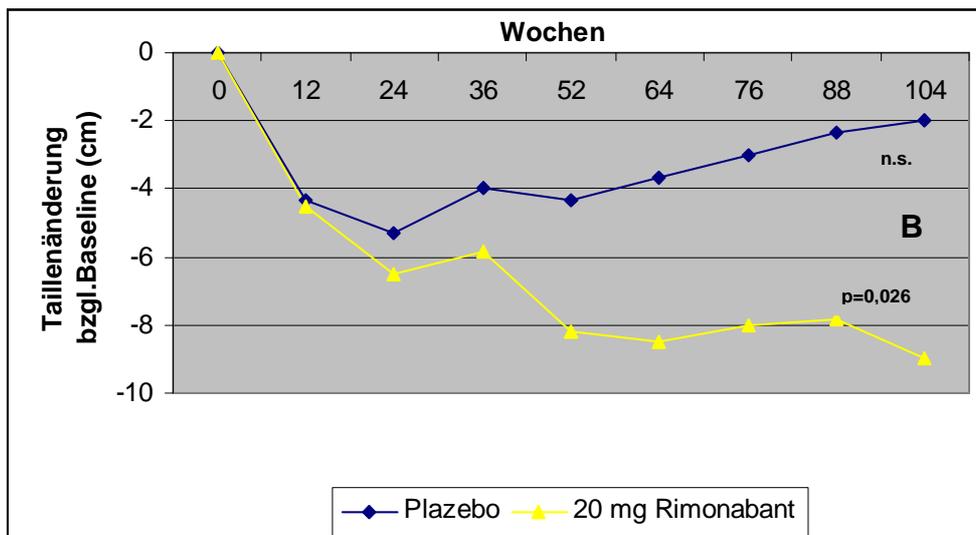
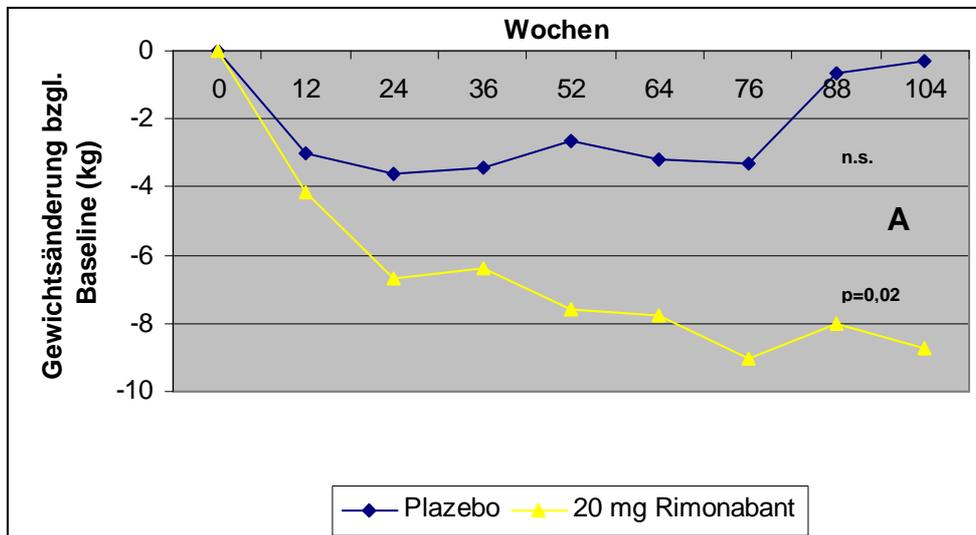


Abb. 5: Änderungen von Körpergewicht und Taillenumfang im Untersuchungszeitraum von 2 Jahren. Die Änderungen von Körpergewicht (A) und Taillenumfang (B) über 2 Jahre wurden als Mittelwerte dargestellt (n=3 für Placebo und n=6 für 20 mg R.). Im paarweisen Einzelvergleich ergaben sich in Bezug auf Gewicht (A) und Taille (B) signifikante Unterschiede zwischen 2-Jahres- und Baseline-Werten nur nach Behandlung mit 20 mg Rimonabant (A: p=0,02 und B: p= 0,026), jedoch nicht unter Placeboeinnahme.

Für metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom stehen, wurden keine absoluten Werte erfasst sondern nur Häufigkeitsangaben zu einer Einschätzung: „normal, erhöht und erniedrigt“. Deshalb konnte eine statistische Analyse der 1-Jahresdaten nur in dieser Form durchgeführt werden. Unabhängig von der Behandlung ergaben sich nach einem Studienjahr keine Veränderungen bezüglich der Triglyceridkonzentrationen. Im Hinblick auf HDL-Cholesterin wiesen 14 % der Patienten primär erniedrigte Werte und nach Behandlung mit 20 mg Rimonabant wieder Normalwerte auf, während sich in der Placebogruppe keine Veränderung nach einem Jahr registrieren ließ. Bezogen auf LDL-Cholesterin erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit Normalwerten nach einer Behandlung mit 20 mg Rimonabant um 7 %.

In Bezug auf Gesamtcholesterin ließen sich keine Veränderungen nach einer 1-Jahrestherapie mit 20 mg Rimonabant beobachten, während 33 % der Patienten mit erhöhtem Gesamtcholesterin nach Behandlung mit 5 mg Rimonabant wieder Normalwerte aufwiesen.

Die Nüchtern glukosewerte blieben in der Placebogruppe unverändert, während Risikowerte von 7 % der Patienten mittels einer 20 mg Rimonabant Tagesdosis nach einem Jahr auf Normalwerte zurückgingen.

3.2. Vergleich der Subgruppe mit der Rio-Europa-Gesamtstudie

Die RIO-Europa-Gesamtstudie wurde an 60 Zentren in ganz Europa (Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Niederlande, Schweden) und den USA mit 1507 übergewichtigen/adipösen Patienten mit BMI von mindestens 30 kg/m² bzw. mindestens 27 kg/m² durchgeführt, die gleichzeitig eine Dyslipidämie und Bluthochdruck aufwiesen. Unter Rimonabant-Einnahme (20 mg/Tag) zeigten diese Patienten neben einer Placebo-subtrahierten signifikanten Reduktion des Körpergewichts (um 4,8 kg) und des Taillenumfangs (um 4,1 cm) eine Verbesserung der Lipidprofile (Zunahme des HDL-Cholesterin um 9 % und Abnahme der Triglycerid-Werte um 15 %) (Tabelle 5; van Gaal et al., 2005). Ähnliche Verbesserungen im Outcome zeigten sich auch in anderen RIO-Studien bei adipösen Patienten mit unbehandelter Dyslipidämie (Després et al., 2005) oder mit Diabetes mellitus Typ II (Scheen et al., 2006) (Tabelle 5).

Tabelle 5: 1-Jahres-Resultate des RIO-Programms

modifiziert nach Padwal et al., 2007: Es wurden 1-Jahres-Resultate der RIO-Studien als Mittelwerte von plazebo-subtrahierten Meßwerten nach Behandlung mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant dokumentiert. Wegen der geringen Wirksamkeit einer Tagesdosis von 5 mg Rimonabant wurde auf diese Studienergebnisse verzichtet.

Studie, Autoren	Patienten	Behandlung (n= Patienten)	Plazebo-subtrahierte Verbesserung im Outcome mit 20 mg Rimonabant täglich			
			Gewicht (kg)	Taillenumfang (cm)	HDL Cholesterin (%)	Triglyceride (%)
RIO-Europa van Gaal et al. 2005	1507 übergewichtige/adipöse europäische (82%) und amerikanische Patienten 41 % mit Bluthochdruck und 61 % mit Dyslipidämie	Rimonabant 20 mg/d (599) vs Rimonabant 5 mg/d (603) vs Plazebo (305)	4,8	4,1	9	15
RIO-Lipide Després et al. 2005	1036 übergewichtige/adipöse Patienten aus Europa und Nordamerika mit unbehandelter Dyslipidämie	Rimonabant 20 mg/d (346) vs Rimonabant 5 mg/d (345) vs Plazebo (342)	5,4	4,7	8	12
RIO-Nordamerika Pi-Sunyer et al. 2006	3045 übergewichtige/adipöse Patienten aus Nordamerika 30 % mit Bluthochdruck und 63 % mit Dyslipidämie	Rimonabant 20 mg/d (1222) vs Rimonabant 5 mg/d (1216) vs Plazebo (607)	4,7	3,6	7	13
RIO-Diabetes Scheen et al. 2006	1047 Patienten mit Diabetes Typ II aus 11 Ländern	Rimonabant 20 mg/d (339) vs Rimonabant 5 mg/d (358) vs Plazebo (348)	3,9	3,3	8	16

In der RIO-Europa-Gesamtstudie war die Verbesserung der Lipidwerte (HDL-Cholesterin und Triglyceride) zum Teil unabhängig vom Gewichtsverlust. Dies deutete auf eine direkte Wirkung von Rimonabant auf diese wichtigen kardiovaskulären Risikoparameter des Stoffwechsels hin. Gleichzeitig ging die Prävalenz des metabolischen Syndroms nach der Behandlung mit 20 mg Rimonabant verglichen mit der Placebogruppe signifikant zurück (um mehr als die Hälfte) (van Gaal et al., 2005).

Ein Vergleich der RIO-Europa-Gesamtstudie mit der vorliegenden Subgruppenanalyse in Berlin ergab ähnliche 1-Jahres-Resultate nach Behandlung mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant, d.h. eine verglichen mit der Placeboeinnahme signifikante Reduktion von Körpergewicht und Taillenumfang (Gewicht: Subgruppe: -5,8 kg vs -1,3 kg; $p < 0,05$ bzw. Gesamtstudie: -6,6 kg vs -1,8 kg; $p < 0,001$ und Taillenumfang: Subgruppe: -6,3 cm vs -2,7 cm; $p < 0,01$ bzw. Gesamtstudie: -6,5 cm vs -2,4 cm; $p < 0,001$). Eine Tagesdosis von 5 mg Rimonabant zeigte sowohl in der Subgruppe als auch in der Gesamtgruppe geringere Effekte in Bezug auf Gewicht und Taillenumfang.

Obwohl in der Subgruppenanalyse keine absoluten Werte der kardiovaskulären Risikofaktoren (HDL-Cholesterin, Triglyceride und Nüchtern glukose) gemessen wurden und deshalb kein direkter Vergleich mit den entsprechenden Resultaten der Gesamtstudie möglich war, ließ sich auch in der Subgruppe unter dem Einfluß einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant wenigstens eine Tendenz zur Normalisierung von HDL-Cholesterin beobachten. Unter den gleichen Bedingungen ergab sich in Übereinstimmung mit der Gesamtstudie ebenfalls eine Verbesserung der Nüchtern glukose.

3.3. Veränderungen im Ernährungs- und Essverhalten der Subgruppe

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in allen Studiengruppen in Bezug auf die durchschnittliche tägliche Kalorienaufnahme und Diät-Compliance (S.72) über die gesamte Behandlungsdauer von zwei Jahren.

Andererseits waren über eine Auswertung mittels VAS-Skalen (s. Anhang, S.73-75) gleich gerichtete Tendenzen in den Effekten von Rimonabant auf den Appetit allgemein sowie den Hunger auf fette und süße Nahrung im Besonderen unter Einnahme einer täglichen Dosis von 20 mg Rimonabant zu erkennen. Im zeitlichen Verlauf einzelner Parameter des Ernährungs- und Essverhaltens zeigten sich positive Veränderungen unter Rimonabant im ersten halben Behandlungsjahr (Abb. 6A-C).

Der Appetit nahm bis 12 Wochen nach der Behandlung mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant kontinuierlich ab, erreichte nach 24 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Initialwert ($p=0,028$) und nahm danach wieder zu (Abb.6A). Unter Einnahme von 5 mg Rimonabant blieb der Appetit während 24 Wochen unverändert und nahm danach tendenziell zu.

In Bezug auf das Verlangen nach fetter und süßer Nahrung war ebenfalls zuerst eine tendenzielle Abnahme bis 24 Wochen nach der Behandlung mit 20 mg Rimonabant festzustellen und danach eine kontinuierliche Zunahme (Abb. 6B,C). Unter Einnahme von 5 mg Rimonabant zeigten diese Parameter des Essverhaltens im zeitlichen Verlauf tendenziell ähnliche, teilweise geringere Veränderungen.

Bei der spezifischen Auswertung einer IWQOL-Lite-Subskala (Anhang, S.71) zeigte sich tendenziell eine Abnahme der Essgelüste nach einem Jahr Behandlung mit 20 mg Rimonabant, jedoch eine Zunahme der Essgelüste unter Placeboeinnahme und nach Behandlung mit 5 mg Rimonabant (Abb.7). In dem Wert der Essgelüste nach IWQOL-Lite wurde berücksichtigt, wie oft die Patienten ein intensives unspezifisches Hungergefühl oder ein spezifisches Verlangen nach fetten Speisen, Süßigkeiten oder anderen Lieblingsspeisen hatten und andererseits wie oft die Patienten einem Heißhungeranfall widerstehen konnten (S.71). Im Unterschied dazu wurde mit dem Appetit gemäß der VAS-Skala nur ein unspezifisches Hungergefühl mit unterschiedlicher Intensität beschrieben (S.73).

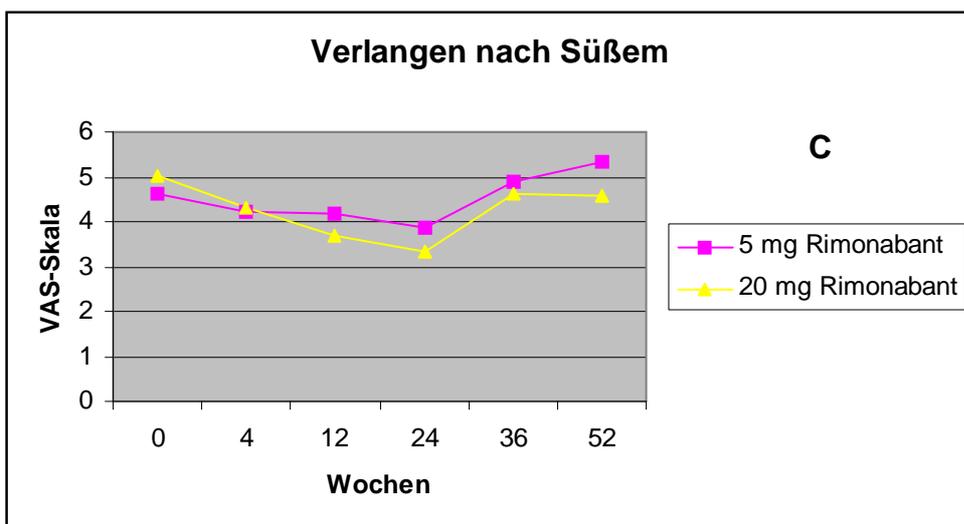
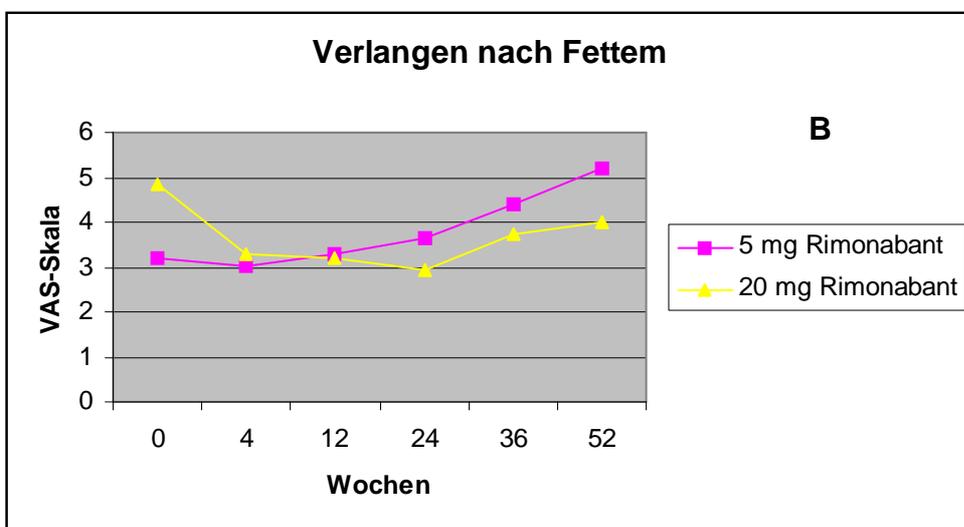
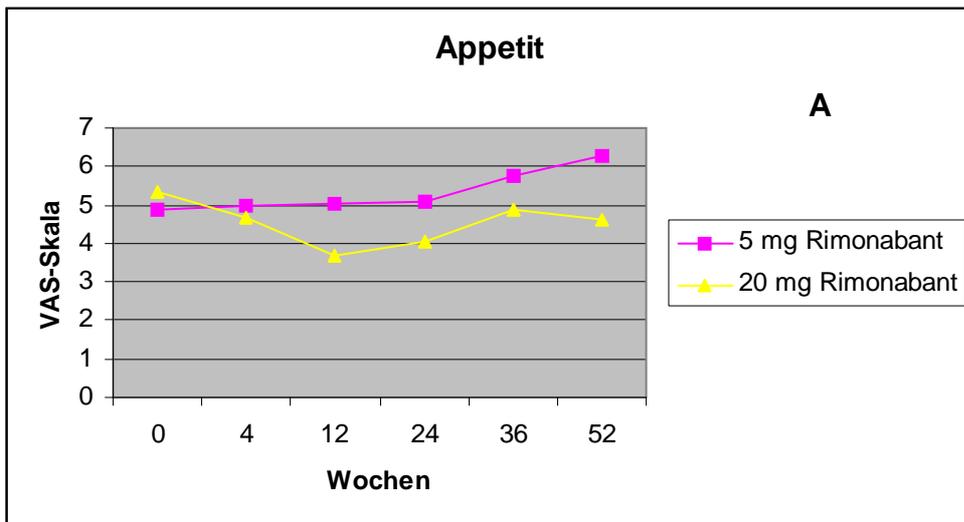


Abb.6A-C: Zeitlicher Verlauf von Ernährungs- und Essverhalten im ersten Behandlungsjahr mit Rimonabant. Es wurden Mittelwerte verschiedener Parameter (Appetit, Verlangen nach Fettem und Süßem) unter Einnahme von 5 mg Rimonabant (n=9) und 20 mg Rimonabant (n=7) dargestellt. Wegen starker Streuung der Werte wurde auf die Auswertung der Placebogruppe verzichtet. Für die VAS-Skalen gilt: 1=kein Appetit und 10=sehr großer Appetit bzw. 1=kein Verlangen und 10=sehr großes Verlangen.

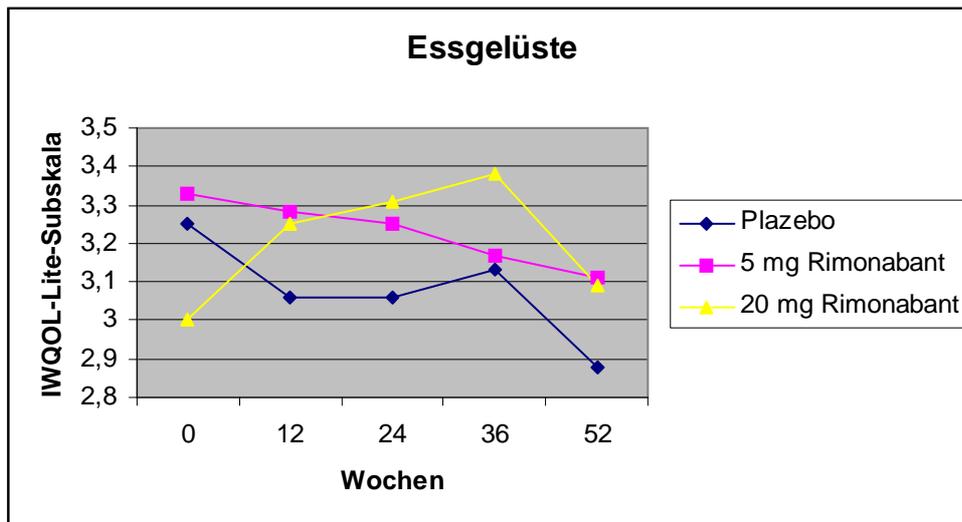


Abb.7: Zeitlicher Verlauf der Essgelüste im ersten Behandlungsjahr mit Rimonabant. Es wurden Mittelwerte nach Behandlung mit Placebo (n=4) oder 5 mg Rimonabant (n=9) oder 20 mg Rimonabant (n=8) dargestellt. Die Auswertung erfolgte mittels einer IWQOL-Lite-Subskala: Eine Abnahme der Werte bedeutet eine Zunahme der Essgelüste und umgekehrt eine Zunahme der Werte eine Abnahme der Essgelüste.

3.4. Veränderungen subjektiver Gesundheitsparameter der Subgruppe

In Bezug auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Subskala SF 36; S.66: Nr.1 und 2) ließen sich signifikante Unterschiede zwischen Baseline- und 1-Jahreswert für die Behandlungsgruppen (5 mg und 20 mg Rimonabant) berechnen ($p < 0,05$) (Tab.6 und Abb.8A). In der Placebogruppe dagegen schien dieser Parameter unverändert zu bleiben.

Die spezifische Auswertung der Subskala SF 36 zum psychischen Wohlbefinden (S.68: Nr.9) zeigte unterschiedliche tendenzielle Entwicklungen unter Rimonabant und Placebo, d.h. eine Verbesserung mit Rimonabant und eine Verschlechterung unter Placeboeinnahme (Abb.8B). Beim Einzelvergleich mittels T-Test ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen 1-Jahreswert und Baselinewert nach Behandlung mit 20 mg Rimonabant ($p < 0,01$) (Tab.6).

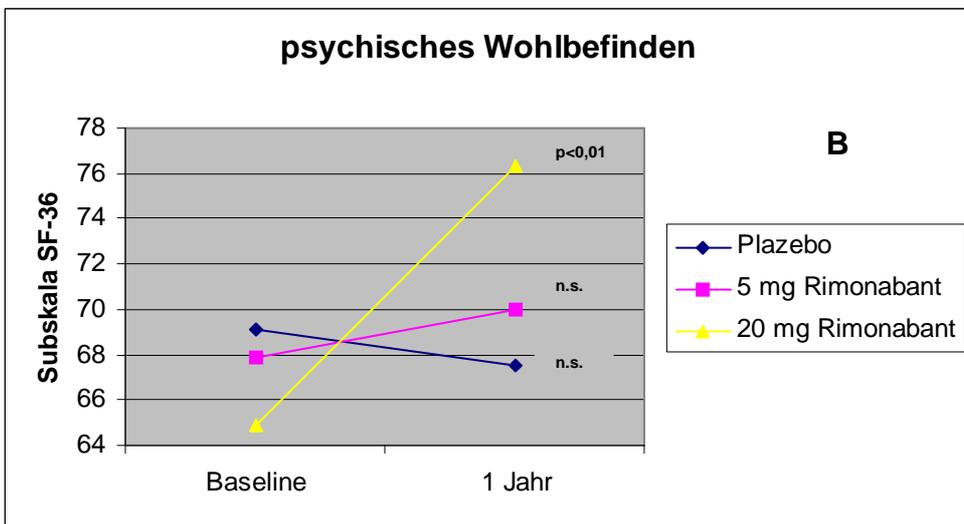
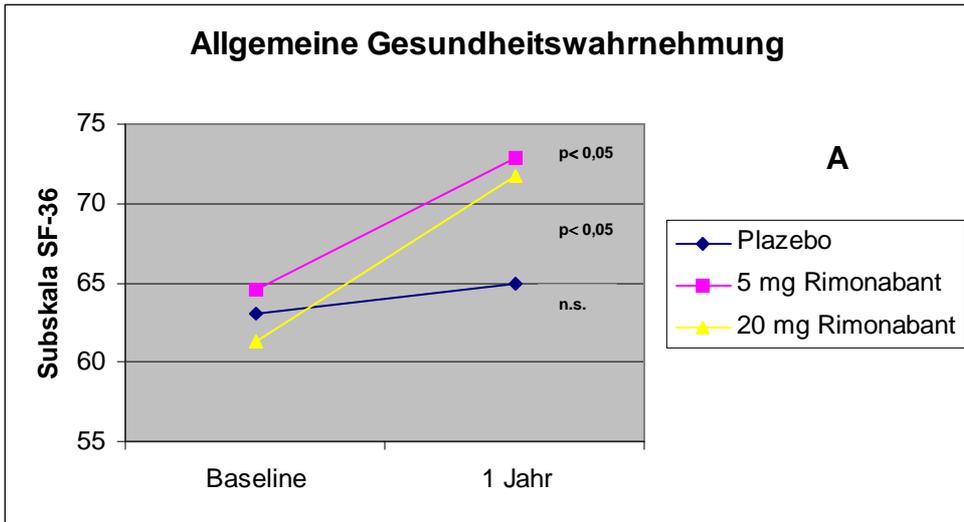


Abb.8A,B: Subjektive Gesundheitsparameter nach SF-36-Skalen

Die Daten stellen Mittelwerte für die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und das psychische Wohlbefinden vor und nach einem Jahr Behandlung mit Rimonabant oder Plazebo dar. Die SF-36-Subskalen reichen von 1-100 mit einem Mittelwert bei 50.

Tabelle 6: Veränderungen subjektiver Gesundheitsparameter nach einem Jahr

Die Daten stellen Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern dar. Signifikanzen für Unterschiede im paarweisen Einzelvergleich zwischen 1-Jahreswert und Baseline-Wert sind dokumentiert. Die SF-36-Subskalen für die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und das psychische Wohlbefinden reichen von 1 bis 100 mit einem Mittelwert bei 50.

SF-36 Subskalen	Plazebo	Rimonabant	
		5 mg	20 mg
allgem.Gesundheitswahrnehmung	n=8	n=16	n=14
Baseline	63,0 (13,9)	64,6 (16,8)	61,3 (17,4)
1 Jahreswert	64,9 (20,2)	72,9 (21,7)	71,7 (17,3)
Abweichung Δ	1,9	8,3	10,4
Signifikanz p für Δ	n.s.	p< 0,05	p< 0,05
psychisches Wohlbefinden	n=8	n=16	n=14
Baseline	69,1 (9,6)	67,9 (18,8)	64,9 (19,7)
1 Jahreswert	67,5 (18,2)	70,0 (15,6)	76,3 (16,0)
Abweichung Δ	-1,6	2,1	11,4
Signifikanz p für Δ	n.s.	n.s.	p< 0,01

Allgemein zeigte sich, dass die Unzufriedenheit mit der Behandlung nach einem Jahr signifikant zunahm (zunehmende Werte in Tab.7; siehe S.76). Betrachtete man jede Studiengruppe für sich, war die Zufriedenheit nach Behandlung mit 20 mg Rimonabant tendenziell am größten und die Unzufriedenheit nach einem Jahr Plazeboeinnahme tendenziell am größten. Jedoch ließen sich in keiner Studiengruppe signifikante Unterschiede zwischen 1-Jahreswert und initialem Meßwert nach 12 Wochen in Bezug auf die Zufriedenheit berechnen (Tab.7).

Tabelle 7: Veränderungen der Behandlungszufriedenheit nach einem Jahr

Die Daten stellen Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern dar. Im paarweisen Einzelvergleich zwischen 1-Jahreswert und Baseline-Wert ergaben sich keine Signifikanzen. Die Patienten haben ihre Zufriedenheit mit der Behandlung mittels einer 5 Punkte-Skala subjektiv eingeschätzt: 1= außerordentlich zufrieden, 2= sehr zufrieden, 3= zufrieden, 4= neutral, 5= unzufrieden.

Zufriedenheits-Skala	Plazebo	Rimonabant	
		5 mg	20 mg
Behandlungszufriedenheit	n=8	n=13	n=11
12 Wochenwert	2,75 (1,28)	3,31 (1,25)	2,64 (1,29)
1 Jahreswert	3,5 (1,41)	3,46 (1,13)	2,91 (1,04)
Abweichung Δ	0,75	0,15	0,27
Signifikanz p für Δ	n.s.	n.s.	n.s.

Die Behandlungszufriedenheit nach einem Jahr war dagegen in allen Studiengruppen abhängig vom Ausmaß der Gewichtsreduktion. So waren Patienten, die 5 – 10 % und über 10 % Gewichtsverlust bezogen auf ihr initiales Körpergewicht erreicht haben, signifikant zufriedener als Patienten, die nur 0 – 5 % Gewicht abgenommen haben ($p < 0,01$ und $p < 0,05$).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde als gesamter IWQOL-Lite-Score mit dem entsprechenden Fragebogen erfaßt (Anhang, S.69-71). Dieser Parameter umfasst die physische, psychische und soziale Gesundheit. Die Auswertung des gesamten IWQOL-Lite-Scores ergab im paarweisen Einzelvergleich eine positive Veränderung der Lebensqualität nach einem Jahr, die nach Behandlung mit einer täglichen Rimonabant-Dosis von 20 mg statistisch signifikant war ($p < 0,01$), nicht jedoch nach Plazeboeinnahme (Tab.8 und Abb.9A). Tendenziell zeigte sich auch eine Verbesserung unter 5 mg Rimonabant.

Bei der spezifischen Auswertung von IWQOL-Lite-Subskalen ergaben sich in paarweisen Einzelvergleichen signifikante Unterschiede zwischen Ausgangswert und 1-Jahreswert der subjektiv eingeschätzten Beweglichkeit (S.69) sowohl nach Plazeboeinnahme ($p < 0,05$) als auch nach Behandlung mit 20 mg Rimonabant ($p < 0,01$) (Tab.8 und Abb.9B).

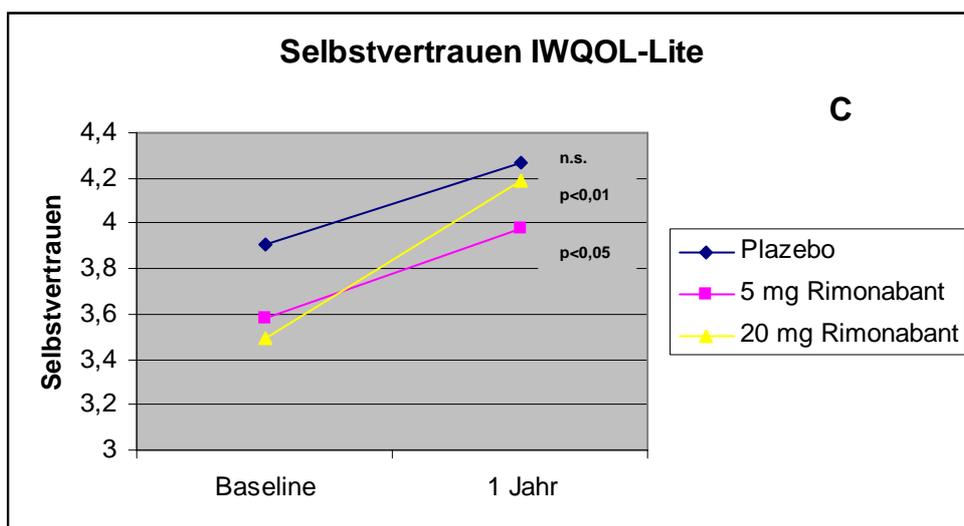
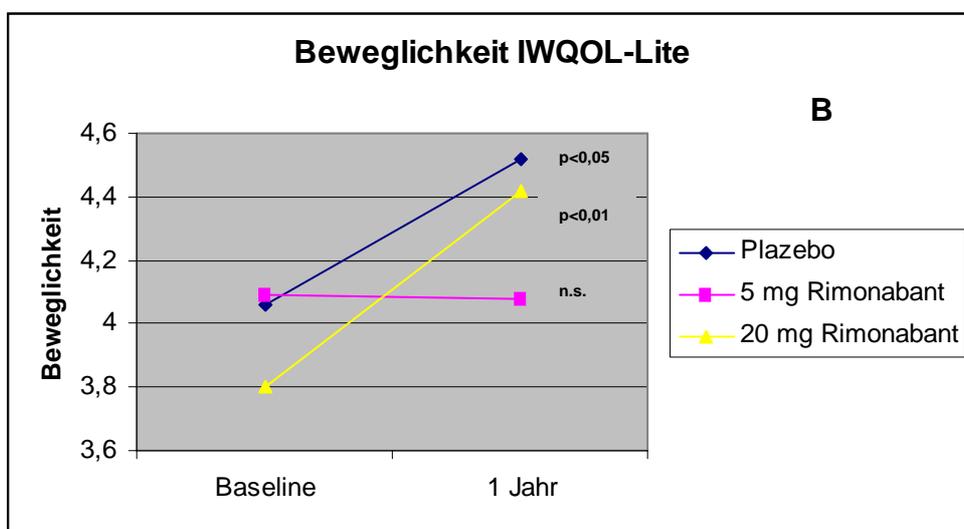
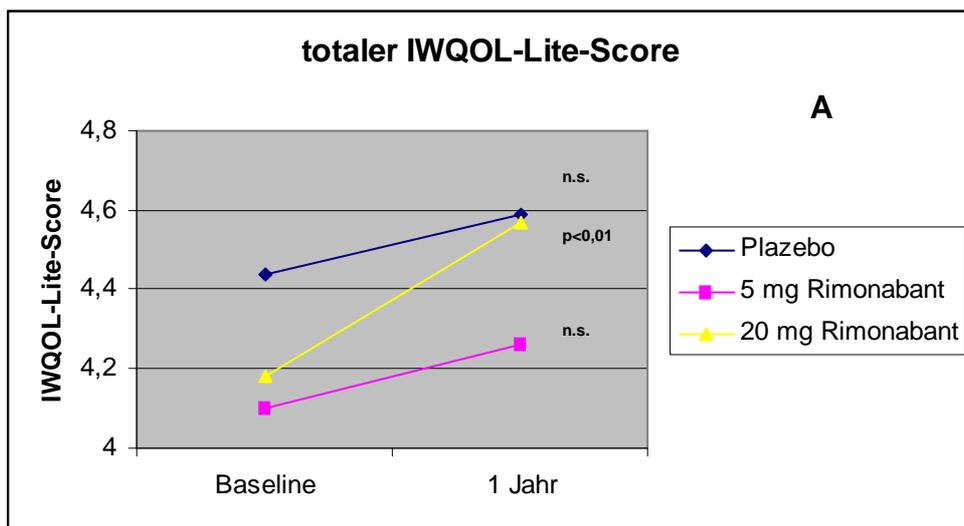


Abb.9A-C: Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach einem Jahr Behandlung mit Rimonabant. Auswertung mit Hilfe der IWQOL-Lite-Skalen, die von 1 bis 5 reichen. (1=geringe Lebensqualität, geringe Beweglichkeit bzw. geringes Selbstvertrauen; 5=hohe Lebensqualität, große Beweglichkeit bzw. großes Selbstvertrauen).

Im Gruppenvergleich zeigte sich eine Verbesserung der Beweglichkeit nach 20 mg Rimonabant, jedoch eine Verschlechterung nach 5 mg Rimonabant. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$). In Bezug auf die Einschätzung des Selbstvertrauens (S.69) ließen sich Verbesserungen dieses Parameters nach einem Jahr in allen Studiengruppen erkennen, die nach Behandlung mit 5 mg und 20 mg Rimonabant statistisch signifikant waren ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) (Tab.8 und Abb.9C).

Tab.8: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Daten stellen Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern dar. Signifikanzen für Unterschiede im paarweisen Einzelvergleich zwischen 1-Jahreswert und Baseline-Wert sind dokumentiert. Die IWQOL-Lite-Skalen für Parameter der Lebensqualität reichen von 1 bis 5 (1=geringe Lebensqualität, geringe Beweglichkeit bzw. geringes Selbstvertrauen; 5=hohe Lebensqualität, große Beweglichkeit bzw. großes Selbstvertrauen).

IWQOL-Lite-Skalen	Plazebo	Rimonabant	
		5 mg	20 mg
totaler IWQOL-Lite-Score	n=7	n=13	n=12
Baseline	4,44 (0,46)	4,10 (0,63)	4,18 (0,69)
1 Jahreswert	4,59 (0,33)	4,26 (0,63)	4,57 (0,52)
Abweichung Δ	0,15	0,16	0,39
Signifikanz p für Δ	n.s.	n.s.	$p < 0,01$
Beweglichkeit IW-QOL-Subskala	n=8	n=16	n=14
Baseline	4,06 (0,57)	4,09 (0,85)	3,80 (0,96)
1 Jahreswert	4,52 (0,55)	4,08 (0,67)	4,42 (0,63)
Abweichung Δ	0,46	-0,01	0,62
Signifikanz p für Δ	$p < 0,05$	n.s.	$p < 0,01$
Selbstvertrauen IWQOL-Subskala	n=8	n=15	n=13
Baseline	3,91 (1,07)	3,58 (0,91)	3,49 (1,0)
1 Jahreswert	4,27 (0,94)	3,98 (1,04)	4,19 (0,98)
Abweichung Δ	0,36	0,4	0,7
Signifikanz p für Δ	n.s.	$p < 0,05$	$p < 0,01$

3.5. Behandlungsabbrüche in Subgruppe

Von 42 Probanden beendeten 3 Patienten (33,3%) aus der Plazebogruppe, 6 Patienten (35,3%) nach Einnahme von 5 mg Rimonabant und 9 Patienten (56,3%) nach Behandlung mit 20 mg Rimonabant die 1-Jahresstudie in Berlin. Die meisten Probanden (ca. 60%) brachen ihre Behandlung relativ früh in den ersten 6 Monaten ab. Im Einzelnen betragen die Abbruchraten nach einem Studienjahr 66,7 %, 64,7 % und 43,8 % nach Einnahme von Plazebo, einer täglichen Rimonabantdosis von 5 mg bzw. 20 mg. Die größte Abbruchrate hatten Patienten der Plazebogruppe, die geringste Abbruchrate Patienten, die täglich 20 mg Rimonabant einnahmen. Behandlungsbezogene negative Nebenwirkungen und Gründe für Behandlungsabbrüche wurden nicht untersucht.

Noch vor Ablauf eines Studienjahres wurden 20 bereits ausgeschiedene Probanden für die weitere Behandlung rekrutiert und ihre Daten in die Auswertung nach einem Behandlungsjahr mit einbezogen. Zu Beginn des zweiten Behandlungsjahres standen nur noch 16 Probanden zur Verfügung, davon brachen insgesamt 5 Patienten die Behandlung ab, 3 und 2 Probanden nach Einnahme einer täglichen Dosis von 5 mg bzw. 20 mg Rimonabant (totale Abbruchrate ca. 31 %). Infolge kleiner Stichprobengrößen wurde auf eine statistische Auswertung über 2 Jahre verzichtet.

4. Diskussion

4.1. Einfluss von Rimonabant auf objektive Gesundheitsparameter und Langzeitwirkung

Insgesamt gesehen führte eine Behandlung mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant über ein Jahr in der vorliegenden Subgruppenanalyse zu einer signifikanten Senkung des Körpergewichts und signifikanten Reduktion des Taillenumfangs sowie zu einer Verbesserung der Lipid- (HDL-Cholesterin) und Glukoseprofile (Nüchtern glukose). Diese Wirkungen von Rimonabant waren mit den Resultaten der RIO-Europa-Gesamtstudie vergleichbar (van Gaal et al., 2005). Die Effekte einer Tagesdosis von 5 mg Rimonabant waren in der Subgruppe wie in der Gesamtstudie klinisch von geringerer Bedeutung. Die vorliegenden Befunde zeigen zusammen mit allen RIO-Studien, dass eine Therapie mit Rimonabant kombiniert mit Ernährungs- und Bewegungstherapie bei den meisten adipösen Patienten einen Gewichtsverlust von 5 – 10 % bewirken kann (van Gaal et al., 2005; Deprés et al., 2005; Pi-Sunyer et al., 2006; Scheen et al., 2006).

In Bezug auf die Langzeitwirkung führte eine über zwei Jahre fortgesetzte Behandlung mit 20 mg Rimonabant dazu, dass der im ersten Jahr erreichte Gewichtsverlust und die entsprechende Taillenreduktion im zweiten Jahr aufrechterhalten wurden. Das bestätigt frühere Ergebnisse der RIO-Nordamerika-Studie (Pi-Sunyer et al., 2006). Wenn Patienten dagegen nach einer einjährigen Behandlung mit Rimonabant neu randomisiert wurden und im zweiten Jahr Placebo einnahmen, nahmen diese einen Teil des Gewichts wieder zu, das sie vorher verloren hatten und erreichten letzten Endes ein ähnliches Gewicht wie Patienten, die über zwei Jahre nur Placebo eingenommen hatten. Diese Daten sprechen dafür, dass ein anhaltender Gewichtsverlust und damit verbundene günstige Veränderungen kardiometabolischer Risikofaktoren nur durch eine kontinuierliche Langzeittherapie mit Rimonabant gewährleistet werden, ähnlich wie bei anderen chronischen Erkrankungen, wie Diabetes und Bluthochdruck. Dies erklärt sich dadurch, dass an der Steuerung der Nahrungsaufnahme und der Regulation des Energiegleichgewichts im Hypothalamus viele verschiedene Neuropeptide beteiligt sind, die auf humoralem und neuronalem Wege über Ghrelin, Leptin, Insulin oder Cholezystokinin, aus der Peripherie rückgekoppelt werden (Abb.10).

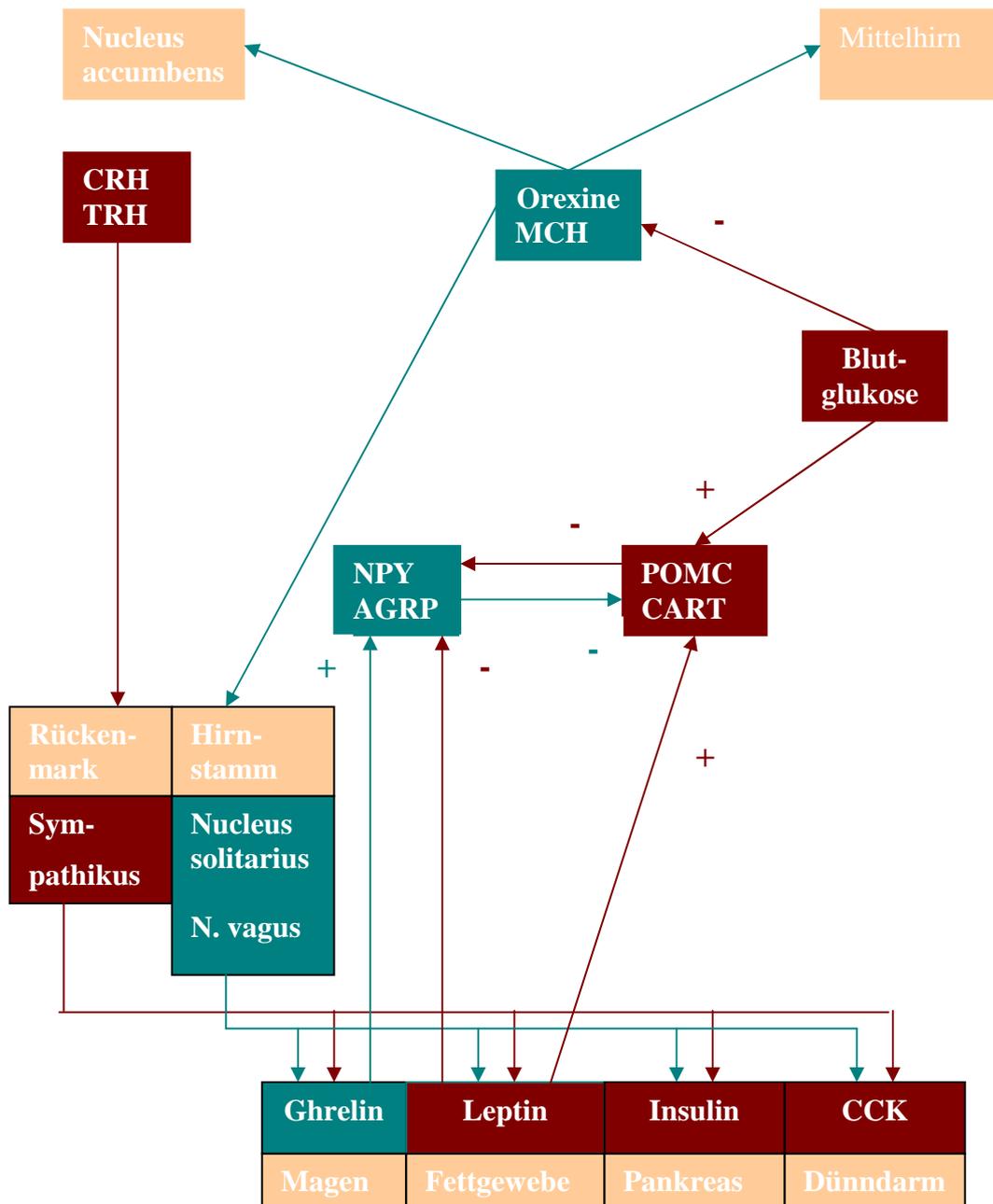


Abb.10: Das hypothalamische Netzwerk zur Regulation von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch (modifiziert nach Görtzen et al., 2007) Im Nucleus arcuatus liegen zwei Neuronengruppen, die einen gegensätzlichen Einfluß auf die Nahrungsaufnahme haben. Die NPY/AGRP-Neurone mit dem Neuropeptid Y und AGRP (Agouti-related protein) fördern die Nahrungsaufnahme (grün). POMC/CART-Neurone mit dem Melanozyten-stimulierenden Hormon α -MSH (aus POMC, dem Preopiomelanocortin-Precursor-Protein) und CART (cocaine amphetamine regulated transcript) schränken die Nahrungsaufnahme ein (rot). Beide Zellgruppen hemmen sich gegenseitig. Bei ausreichender Energieversorgung werden die Glucose-sensitiven α -MSH/CART-Neurone über den Blutzucker aktiviert und der gesamte hypothalamische Regelkreis auf Hemmung geschaltet. In dieses System eingebunden sind auch die perifornikalen Orexin/MCH-Neurone, die das Signal zur Nahrungsaufnahme an das Mittelhirn weitergeben und gleichzeitig durch Aktivierung des Nucleus accumbens ein Lustgefühl beim Essen hervorrufen. Die CRH/TRH-Neurone im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus aktivieren dagegen auf humoralem und neuronalem Wege Sympathikus und Stressachse. Sympathicus und Parasympathicus beeinflussen Magen-Darm-Trakt und Fettgewebe, die ihrerseits auf das hypothalamische Netzwerk zurückwirken.

So ist nicht zu erwarten, dass ein Medikament, das nur eine Signalübertragung in diesem komplexen Regelkreis moduliert, zu einer langfristigen Gewichts-senkung führt, weil andere Mechanismen der Stabilisierung eines reduzierten Körpergewichts entgegenwirken.

Welche zentralen und peripheren Mechanismen den Wirkungen von Rimonabant auf die Nahrungsaufnahme und den Energiestoffwechsel zugrunde liegen, muss noch im Detail untersucht werden. Eine vom Gewichtsverlust unabhängige Rimonabantwirkung auf metabolische Risikofaktoren könnte durch seinen Effekt auf die Adiponektinsekretion aus Fettzellen vermittelt werden. Der CB1-Rezeptor-Antagonist erhöhte nicht nur die *in vitro* Expression des Adiponektin-Gens im Fettgewebe von adipösen Zuckerratten (*fa/fa*) (Bensaid et al., 2003) sondern auch die zirkulierenden Adiponektin-Spiegel *in vivo* bei Ratten und bei adipösen Patienten mit Dyslipidämie (Deprés et al., 2005). Adiponektin könnte bei der Regulation von Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und Fettsäureoxidation auf dem peripheren Niveau der Fettzellen eine Rolle spielen (Berg et al., 2001; Combs et al., 2001; Fruebis et al., 2001).

4.2. Einfluss von Rimonabant auf Nahrungsaufnahme und Essverhalten

Ein gleich gerichteter Trend in den Wirkungen von Rimonabant auf den Appetit allgemein und den Hunger auf fette und süße Lebensmittel im Besonderen weist auf eine vorübergehende Verbesserung des Essverhaltens bis 6 Monate nach Behandlung mit 20 mg Rimonabant hin. Positive Effekte auf alle Parameter des Essverhaltens (Appetit, Hunger auf fette und süße Nahrung) unter Einnahme von 20 mg Rimonabant für ein Jahr zeigten sich auch bei Diabetikern in der RIO-Diabetes-Studie (Scheen et al., 2006), wo der Zeitfaktor im Rimonabanteffekt nicht Gegenstand der Untersuchungen war.

In Tierexperimenten wurde bei diät-induzierten adipösen Mäusen, einem klinisch relevanten Modell für humane Adipositas, ein kurzfristiger anorektischer Effekt des CB1-Antagonisten im Gegensatz zu einer langanhaltenden Wirkung auf das Körpergewicht beobachtet (Ravinet Trillou et al., 2003). Weiterhin konnte Rimonabant die Motivation, besonders wohlschmeckende Kost zu essen, möglicherweise durch Wechselwirkung mit mesolimbischer Signalübertragung bei Ratten und Krallenaffen reduzieren (Arnone et al., 1997; Simiand et al., 1998).

Erst wenn eine vorübergehende Verbesserung des Essverhaltens unter Rimonabant in einer größeren Fallstudie mit adipösen Patienten ohne Diabetes mit Signifikanzberechnungen bestätigt wird, lassen die vorliegenden Daten den Schluß zu, dass übergewichtige oder adipöse Patienten mit spezifischen meist affektiven Essstörungen, die häufig Süßigkeiten oder kleine kalorienreiche Snacks naschen, von einer Rimonabant-Therapie profitieren können.

Die medikamentöse Behandlung pathologischen Essverhaltens (z.B. Binge-Eating-Störung, Bulimie, Night-Eating-Disorder oder andere Formen der Adipositas, bei denen seelische Verstimmungen hyperkalorisches Essverhalten induzieren) kann nur in Kombination mit einer Verhaltenstherapie erfolgreich sein. Die psychologische Erforschung des menschlichen Essverhaltens hat gezeigt, dass nicht der Nährstoffbedarf, sondern die Essbedürfnisse die entscheidenden Einflussfaktoren sind, die das Essverhalten regulieren. Daher haben weder kognitiv-rationale Informationen noch Wissensvermittlung über Ernährung eine nachhaltige Wirkung auf das affektive Essverhalten, das durch gewohnheitsbildende Erfahrung und nicht durch Informationen geprägt wird. Vielmehr ist es wichtig, durch Veränderung der Lebenssituation erst günstige Bedingungen zu schaffen, um verhaltenspräventive Maßnahmen leichter realisieren zu können (Pudel, 2007).

4.3. Einfluss von Rimonabant auf subjektive Gesundheitsparameter

Eine Behandlung mit 20 mg Rimonabant für ein Jahr verbesserte auch subjektiv wahrgenommene Gesundheitsparameter, wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität allgemein (über IWQOL-Lite Skalen) und die körperliche und psychische Gesundheit im Einzelnen, die über die Beweglichkeit und das Selbstvertrauen registriert wurden (Tab.8 und Abb.9A-C). Diese Rimonabant-Wirkungen zeigten sich auch in entsprechenden positiven Veränderungen der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung und des psychischen Wohlbefindens, die spezifisch mittels SF-36-Subskalen ausgewertet wurden (Tab.6 und Abb.8A,B). Alle diese Resultate können auf Verbesserungen objektiver Gesundheitsparameter, wie Gewichtsabnahme, Reduktion des Taillenumfangs und Verbesserungen von kardiometabolischen Risikofaktoren zurückgeführt werden.

Nur in einer einzigen klinischen Studie wurde im Rahmen des RIO-Programms bisher der Einfluß von Rimonabant auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe des IWQOL-Lite-Fragebogens untersucht. Die Autoren der RIO-Diabetes-Studie haben ebenfalls bei Diabetikern eine signifikante Verbesserung in den körperlichen Funktionen und im Selbstvertrauen sowie im gesamten IWQOL-Lite Score nach einem Jahr Behandlung mit 20 mg Rimonabant nachgewiesen (Scheen et al., 2006).

Entgegen den Erwartungen nahm die Zufriedenheit der Patienten nach Rimonabant-Einnahme in der vorliegenden Studie ab, erreichte jedoch ebenso wie unter Kontrollbedingungen kein Signifikanzniveau, obwohl andere Autoren eine signifikante Zunahme der Zufriedenheit unter dem Einfluß von Rimonabant gefunden haben (Scheen et al., 2006). Diese Unterschiede können möglicherweise damit erklärt werden, dass es sich um subjektive Aussagen aus der Sicht der Befragten handelte und dadurch auch die Interpretation der Ergebnisse erschwert wurde. In Bezug auf objektiv gemessene Gesundheitsparameter haben Scheen und Mitarbeiter (2006) nach einem Jahr Behandlung mit 20 mg Rimonabant grenzwertige, nicht signifikante Zunahmen der HAD-Scores für Depression und Angst beschrieben.

Andererseits war die Behandlungszufriedenheit in allen hier untersuchten Studiengruppen signifikant abhängig von der Größe des Gewichtsverlusts. Obwohl negative Nebenwirkungen unter Rimonabant-Behandlung und Gründe für Behandlungsabbrüche nicht untersucht wurden, lassen die vorliegenden Daten darauf schließen, dass insbesondere Patienten der Placebogruppe wegen ausbleibender oder zu geringer Effekte von Ernährungs- und Bewegungstherapie und damit verbundener Unzufriedenheit aus der Studie ausgeschieden sind. Das könnte die relativ hohe Abbruchrate der Patienten nach Placeboeinnahme (66,7 %) im Vergleich zur Behandlung mit 20 mg Rimonabant (43,8 %) erklären. Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass auch in einer anderen Studie unabhängig von negativen Nebenwirkungen dreimal mehr Behandlungsabbrüche nach Gewichtszunahme registriert wurden als nach Gewichtsverlust (Scheen et al., 2006).

4.4. Bedeutung der Verhaltenstherapie bei der Adipositas-Behandlung

Die Komplexität der physiologischen und psychischen Regulation der Nahrungsaufnahme (Abb.10) und ihre vielschichtige Pathologie erklärt, warum bei Adipositas nur ein multimodales Therapiekonzept aus parallel angewendeter Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie und gewichtssenkenden Medikamenten (bei Hochrisikopatienten mit Dyslipidämie oder Diabetes mellitus Typ II) langfristig zum Erfolg führen kann. Nach den Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft ist die verhaltenstherapeutische Intervention eine unerlässliche Komponente jeder modernen Adipositasbehandlung (DAG, 1998; Wilson und Brownell, 2002; Lehrke und Laessle, 2003), zumal psychologische Aspekte (Reward und Appetit-Konditionierung bei der Nahrungsaufnahme, spezifische affektive Essstörungen bei Subgruppen und Selbstsicherheit) für den Krankheitsverlauf und die Krankheitsbewältigung eine wichtige Rolle spielen. Primäre Ziele einer Verhaltenstherapie sind neben einer Gewichtsstabilisierung eine langfristige Lebensstiländerung mit einer Normalisierung des Ess- und Bewegungsverhaltens. In neuen Therapiestudien spielen Verbesserungen der Lebensqualität, der Affektivität, der sozialen Kompetenz und des Essverhaltens auch als Erfolgsparameter eine immer größere Rolle.

Frühere Studien belegen, dass eine Adipositas-therapie aus Ernährungs- und Verhaltenstherapie zu einem kurzfristigen signifikanten Gewichtsverlust und einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach dem SF-36-Fragebogen führte (Rippe et al., 1998; Fontaine et al., 1999; Kolotkin et al., 1997). Eine neuere finnische Studie kam in diesem Zusammenhang zu interessanten Ergebnissen. Kaukua und Mitarbeiter (2003) zeigten, dass die Verbesserung der Lebensqualität (allgemeine Gesundheit, psychosoziale Aspekte und physische Funktionsfähigkeit) vom Gewichtsverlust abhing und um so größer war, je höher der Gewichtsverlust war. Auch über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren nach der Behandlung konnten die Probanden positive Veränderungen verschiedener Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trotz Gewichtszunahme weitgehend aufrechterhalten. Eine Subgruppe wies nach zwei Jahren einen Gewichtsverlust von weniger als 10 % auf und zeigte immer noch Verbesserungen in Bezug auf adipositas-abhängige psychosoziale Probleme und die körperliche Funktionsfähigkeit.

Eine andere Subgruppe konnte sogar einen Gewichtsverlust von mehr als 10 % und damit auch positive Veränderungen der meisten Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufrechterhalten, wie psychosoziale Probleme, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, psychisches Wohlbefinden und Vitalität.

In einer randomisierten kontrollierten Studie von Alexandridis (2007) wurde die Effizienz eines achtwöchigen reinen Fitnessstrainings mit einem psychoedukativen Bewegungsprogramm bei Adipositas verglichen. Verhaltenstherapeutische Elemente (z.B. Aufklärung zur Ernährung und Selbstmanagement) dienten dazu, die Motivation zur Gewichtsreduktion zu verstärken und die körperliche Aktivität langfristig zu steigern. Weitere Ziele waren die Verbesserung des Körperbildes und des Selbstwertgefühls, um psychosoziale Probleme und Mißerfolge bei Diätmaßnahmen zu bewältigen. Eine Bewegungstherapie zur Steigerung der körperlichen Aktivität hatte allein schon einen positiven Effekt auf Beweglichkeit und körperliches Wohlbefinden (Subskalen des SF-36-Fragebogens) sowie auf die depressive Stimmung. Diese Befunde erklären sich durch günstige Auswirkungen körperlichen Trainings auf Gewicht, Taillenumfang, Depotfett und kardiovaskuläre Risikofaktoren und bestätigen die bekannte wichtige Rolle der Bewegung für die Behandlung der Adipositas. Verhaltenstherapeutische Maßnahmen konnten die Effizienz einer achtwöchigen Bewegungstherapie noch steigern und sowohl die physiologische als auch die psychische Lebensqualität signifikant verbessern. Im Vergleich zu einem reinen Fitnessstraining führte ein psychoedukatives Bewegungsprogramm zu einem signifikant stärkeren Zuwachs der psychischen Lebensqualität (bezogen auf psychische Summenskalen) und einer größeren Abnahme depressiver Symptome (anhand des Beck-Depressions-Inventars BDI). Im Hinblick auf eine Verbesserung der körperlichen Lebensqualität (bezogen auf körperliche Summenskalen) zeigten beide Bewegungsprogramme einen vergleichbaren Effekt. So lag die körperliche Lebensqualität zum Ende beider Behandlungen nur geringfügig unter derjenigen der Normalbevölkerung.

Vergleicht man schließlich die Wirksamkeit einer Verhaltenstherapie (Arbeit von Alexandridis, 2007) bei Adipositas mit einer Pharmakotherapie (vorliegende RIO-Studie) im Hinblick auf die hier gemessenen subjektiven Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (d.h. Subskalen des SF-36-Fragebogens, wie die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und das psychische Wohlbefinden; Tabelle 6), so kann man daraus schließen, dass diese Parameter nach einer achtwöchigen Bewegungs- und Verhaltenstherapie schlechter ausfielen als nach einer einjährigen Behandlung mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant (allgem. Gesundheitswahrnehmung: $\Delta 8,4$ vs $\Delta 10,4$ und psychisches Wohlbefinden: $\Delta 7,7$ vs $\Delta 11,4$). Wenn man jedoch den Zeitfaktor berücksichtigt und die Tatsache, dass die Probanden der RIO-Studie gleichzeitig ihre Ernährung auf eine milde hypokalorische Diät umstellten, werden die Unterschiede beider Therapieformen im Einfluß auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wieder relativiert.

4.5. Schlussfolgerungen und Perspektiven

Rimonabant bewirkt ebenso wie bisher zugelassene Antiadiposita (Sibutramin, Orlistat) in Kombination mit einer Ernährungs- und Bewegungstherapie nur mäßige Gewichtsverluste zwischen 5 und 10 % des initialen Körpergewichts (Padwal et al., 2003; Torgenson et al., 2004; Deprés et al., 2005; van Gaal et al., 2005; Pi-Sunyer et al., 2006; Scheen et al., 2006). Ein anhaltender Gewichtsverlust und damit verbundene Verbesserungen kardiovaskulärer Risikofaktoren werden nur durch eine kontinuierliche Langzeittherapie mit Rimonabant gewährleistet (Pi-Sunyer et al., 2006). Die Daten der vorliegenden Studie sprechen trotz aller Einschränkungen durch geringe Fallzahlen und hohe Abbruchraten dafür, dass eine Behandlung mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant für ein Jahr auch die subjektiv wahrgenommene körperliche und psychische Gesundheit sowie alle Parameter des Essverhaltens verbessern kann. Ähnliche Resultate hat man früher schon bei Diabetikern gefunden (Scheen et al., 2006).

Rimonabant ist insbesondere für die Behandlung adipöser Hochrisikopatienten mit Dyslipidämie oder Diabetes mellitus Typ II geeignet und für Patienten, die gleichzeitig mit dem Rauchen aufhören wollen, weil diese Patienten am meisten von dem positiven Einfluß auf das kardiovaskuläre Risikoprofil profitieren können.

Ein Jahr Behandlung mit 20 mg Rimonabant führte nicht nur zu einer Verbesserung der Lipidwerte (Deprés et al., 2005) sondern bei 43 % der adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II auch zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Wertes unter 6,5 % (Scheen et al., 2006).

Weiterhin kann Rimonabant therapeutisches Potential gegenüber mit Adipositas assoziierten chronisch entzündlichen Erkrankungen haben, z.B. bei der Schmerzbehandlung von Arthritis. Das hat sich in einer neuen Studie im Tiermodell mit induzierter Arthritis an mageren und adipösen Ratten gezeigt, wo Rimonabant insbesondere bei adipösen Tieren entzündliche Symptome verbesserte und den Schmerz linderte (Croci und Zarini, 2007).

Die 1-Jahres-Daten aller RIO-Studien belegen, dass Rimonabant im allgemeinen gut vertragen wurde (van Gaal et al., 2005; Deprés et al., 2005; Pi-Sunyer et al., 2006; Scheen et al., 2006). Überwiegend geringe bis mäßige vorübergehende negative Nebenwirkungen traten meist früh im ersten Behandlungsjahr auf. Sie beinhalteten in den meisten Fällen Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Diarrhö und Schlaflosigkeit, aber auch Kopfschmerzen und depressive Symptome. Am häufigsten führten Depressionen, Angstgefühle und Übelkeit zu einem vorzeitigen Behandlungsabbruch nach Einnahme einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant. Deshalb ist das Medikament bei Patienten mit primär vorliegenden psychiatrischen Störungen, insbesondere Depressionen, kontraindiziert (Padwal et al., 2007).

Es ist jedoch auch möglich, dass die Symptome Angst und Depression, die unter der Gewichtsreduktion mit Rimonabant zunahmen, nur bei einer Subgruppe adipöser Patienten mit spezifischen Essstörungen (z.B. Binge-Eating-Störung oder BES) manifest wurden, bei denen die Nahrungsaufnahme neben der Sättigung der Regulation negativer Affekte, wie Angststörungen, depressiver Störungen oder Persönlichkeitsstörungen, diene. Immerhin lag die Prävalenz der BES bei adipösen Patienten, die sich in Gewichtsreduktionsprogrammen befanden, aufgrund früherer Daten mit ca. 30 % relativ hoch im Vergleich zur Normalbevölkerung (1-3%) (Basdevant et al., 1995; Varnado et al., 1997; Ramacciotti et al., 2000). So könnten unter Rimonabant-Einnahme beobachtete Depressionen nicht nur durch Rimonabant bedingt sein sondern auch eine Folge der verminderten Nahrungsaufnahme von essgestörten Personen sein.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass es in der vorliegenden Studie durch tendenzielle Verbesserungen aller Parameter des Essverhaltens (Appetit, Verlangen nach Fettem und Süßem) zwar Hinweise auf eine Rimonabant-abhängige Reduktion der Nahrungsaufnahme gibt jedoch keinen Beleg.

In den 1-Jahres-Studien des RIO-Programms brachen 13-15 % der Patienten nach Einnahme von 20 mg Rimonabant die Studienteilnahme aufgrund negativer Begleiterscheinungen ab (Després et al., 2005; Van Gaal et al., 2005; Scheen et al., 2006; Pi-Sunyer et al., 2006). Diese auffällig hohe Abbruchrate war jedoch vergleichbar mit jeder anderen Langzeitstudie in einer ähnlichen Studienpopulation insbesondere in den USA (Schumm-Draeger et al., 2007).

Es sind weitere kontrollierte Studien erforderlich, um den klinischen Einsatz von Rimonabant aufgrund der Beteiligung des EC-Systems an Gedächtnis- und Lernprozessen, Neuroprotektion und anderen Funktionen zu bewerten. Bisherige Studien zur Überprüfung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses unter der Einnahme von Rimonabant haben keine Auffälligkeiten über zwei Jahre bei mehr als 3000 Patienten ergeben (Schumm-Draeger et al., 2007). Mit Hilfe von Langzeitstudien muß die langfristige Sicherheit von Rimonabant über zwei Jahre hinaus bestätigt werden. Außerdem gibt es bisher keine Daten zum Risiko-Nutzen-Profil, d.h. zum Einfluß von Rimonabant auf kardiovaskuläre Erkrankungen und die Mortalität von adipösen Patienten (Endpunkt-Studien). In einer laufenden Langzeitstudie (CRESCENDO Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes) wird die Wirkung von Rimonabant auf Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod bei 17 000 adipösen Patienten untersucht (www.clinicaltrials.gov).

Mit den neuen Erkenntnissen über die Vielzahl der Neurotransmittersysteme, die an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind, ergeben sich ganz neue Ansatzpunkte zur Behandlung der Adipositas. Neben dem Cannabinoid-Rezeptor-Antagonisten Rimonabant wurden mehr als 100 neue potentielle Medikamente entwickelt, die zur Zeit noch in der klinischen Erprobung sind (Bays, 2004; Halford, 2006). Beispiele sind Substanzen, die in ähnlicher Weise wie Rimonabant Neurotransmitter und neurale Ionenkanäle beeinflussen, und Medikamente, die die zentrale Signalübertragung durch Leptin und Insulin verändern, oder solche, die gastrointestinale Signale im ZNS modulieren, sowie Substanzen, die den Energiestoffwechsel stimulieren.

Neue Studien weisen daraufhin, dass Störungen der Sekretion verschiedener Adipokine im Fettgewebe in der Pathophysiologie metabolischer und kardiovaskulärer Komplikationen der Adipositas eine wichtige Rolle spielen (Hauner, 2005). Da die Plasmakonzentration von Adiponektin bei Adipositas und Insulinresistenz vermindert ist, kann z.B. der klinische Einsatz von Adiponektin und die Regulation seiner Produktion ein vielversprechender Weg zur Therapie von Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ II und Atherosklerose sein (Chandran und Phillips, 2003).

Übergewicht und Adipositas stellen heute ein ernstzunehmendes Problem auch für Kinder und Jugendliche dar, da Häufigkeit und Schweregrad der Adipositas in den letzten Jahrzehnten beträchtlich zugenommen haben (Koletzko, 2003; Herpertz-Dahlmann et al., 2003; Kalies et al., 2002). Nach neuen Untersuchungen betrug die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in 2004 bei Mädchen und Jungen maximal 20 % bzw. 9 % (www.crescnet.org).

Bei adipösen Erwachsenen etablierte Pharmakotherapien sind bei Kindern und Jugendlichen eher fragwürdig und wurden nur wenig untersucht. Für adipöse Kinder, die im Erwachsenenalter ernährungsbedingte Stoffwechselerkrankungen entwickeln können, ist eine frühzeitige Adipositasprävention erforderlich. Programme zur Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie haben dabei eine große Bedeutung. Eine regelmäßige körperliche Aktivität im Alltag kann das langfristige kardiovaskuläre Risiko auch ohne gleichzeitige Gewichtsabnahme günstig beeinflussen (Hauner und Berg, 2000). Sportliche Betätigung im Sinne eines Ausdauertrainings führt in der Muskulatur zu einer vermehrten Fettsäureoxidation und trägt damit zur Vermeidung von Adipositas bei. Die Prävention der Adipositas stellt eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe dar, deren Ziel die Änderung adipositas-fördernder Lebensbedingungen (hyperkalorische Ernährung, Fehlernährung mit fetten und süßen Lebensmitteln und Bewegungsmangel) ist (Müller et al., 2006).

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Vier doppelt-blinde plazebo-kontrollierte klinische Phase-III-Studien im RIO (Rimonabant in Obesity)-Programm haben gezeigt, dass Rimonabant als selektiver Cannabinoid-1-Rezeptor (CB1)-Blocker Körpergewicht und Taillenumfang von übergewichtigen oder adipösen Patienten mit Dyslipidämie oder Diabetes mellitus Typ II signifikant senken und die Insulinresistenz sowie Lipid- und Glukoseprofile verbessern konnte (van Gaal et al., 2005; Deprés et al., 2005; Pi-Sunyer et al., 2006; Scheen et al., 2006).

Die vorliegende Subgruppenanalyse untersuchte im Rahmen der RIO-Europa-Studie (van Gaal et al., 2005) Wirksamkeit und Sicherheit von Rimonabant in der Adipositas therapie über zwei Jahre. Neben Veränderungen objektiver Gesundheitsparameter, wie Körpergewicht, Taillenumfang, Glukose- und Lipidprofile, wurden Veränderungen subjektiver Parameter zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Essverhalten evaluiert.

Methoden: 42 übergewichtige oder adipöse Patienten ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ oder $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$) mit behandelter oder unbehandelter Hypertension und/oder Dyslipidämie nahmen von 2001 - 2003 im St. Hedwig Krankenhaus in Berlin entweder Plazebo (n=9) oder Rimonabant in einer Tagesdosis von 5 mg (n=17) oder 20 mg (n=16) für zwei Jahre zusätzlich zu einer hypokalorischen Diät und Bewegungstherapie ein. Als primäre Endpunkte zur Bewertung von Rimonabanteffekten dienten vorwiegend 1-Jahresresultate zum Gewichtsverlust, Taillenumfang und zu subjektiven Gesundheitsparametern, die spezifisch mit dem SF-36- oder IWQOL-Lite-Fragebogen registriert wurden.

Ergebnisse: 38 Patienten beendeten die 1-Jahresstudie. Verglichen mit der Plazeboeinnahme führte eine Behandlung mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant für ein Jahr zu einer signifikanten Reduktion von Körpergewicht (-5,8 kg vs -1,3 kg; $p < 0,05$) und Taillenumfang (-6,3 cm vs -2,7 cm; $p < 0,0001$) sowie zu einer Verbesserung der Lipid- (HDL-Cholesterin) und Glukoseprofile (Nüchternglukose). In Bezug auf die Langzeitwirkung zeigte die über zwei Jahre fortgesetzte Behandlung mit 20 mg Rimonabant, dass der im ersten Jahr erreichte Gewichtsverlust und die entsprechende Taillenreduktion im zweiten Jahr aufrechterhalten wurden.

Mit Hilfe des SF-36-Fragebogens ergab sich eine ausgeprägtere Verbesserung in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung ($p < 0,05$) und dem psychischen Wohlbefinden ($p < 0,01$) nach einem Jahr Behandlung mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant als nach Placeboeinnahme. Über die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit den IWQOL-Lite-Skalen ließ sich eine Verbesserung nach einem Jahr Einnahme von 20 mg Rimonabant im gesamten IWQOL-Lite-Score ($p < 0,01$), in der Beweglichkeit ($p < 0,01$) und im Selbstvertrauen ($p < 0,01$) bestimmen. Weitere Verbesserungen zeigten sich nach einem Jahr Behandlung mit 20 mg Rimonabant wenigstens tendenziell in allen Parametern des Essverhaltens (Appetit, Verlangen nach Fettem und Süßem).

Schlußfolgerungen: Eine selektive CB1-Rezeptor-Blockade mit einer Tagesdosis von 20 mg Rimonabant für ein Jahr bewirkte in Kombination mit Ernährungs- und Bewegungstherapie mäßige aber anhaltende Reduktionen des Körpergewichts und des Taillenumfangs adipöser Patienten sowie Verbesserungen nicht nur von kardiometabolischen Risikofaktoren sondern auch von subjektiv wahrgenommener körperlicher und psychischer Gesundheit. Eine gewichtsabhängige Behandlungszufriedenheit kann möglicherweise die höhere Abbruchrate nach einem Jahr Placeboeinnahme (67%) im Vergleich zur Behandlung mit 20 mg Rimonabant (44%) erklären. Die vorliegende Subgruppenanalyse ist limitiert durch geringe Fallzahlen und hohe Abbruchraten. Langzeiteffekte müssen in weiteren Studien abgeklärt werden.

5.1. Summary

Background: 4 double-blind, placebo-controlled clinical phase III trials of the RIO (Rimonabant in Obesity)-programme indicated that rimonabant, a selective cannabinoid-1 (CB1) receptor blocker, promoted significant decrease of bodyweight and waist circumference in overweight or obese patients with dyslipidaemia or type 2 diabetes and improvement of insulin resistance and lipid and glucose profiles (van Gaal et al., 2005; Deprés et al., 2005; Pi-Sunyer et al., 2006; Scheen et al., 2006).

This analysis of subgroups included in the RIO-Europe study (van Gaal et al., 2005) addressed the efficacy and safety of rimonabant in therapy of obesity over 2 years. In addition to changes of physical parameters like bodyweight and waist circumference as well as lipid and glucose profiles, changes of health-related quality of life and food behaviour were evaluated.

Methods: 42 overweight or obese patients with body-mass index 30 kg/m^2 or greater, or body-mass index greater than 27 kg/m^2 with treated or untreated hypertension, dyslipidaemia, or both, were randomized to receive placebo (n=9), 5 mg rimonabant (n=17) or 20 mg rimonabant (n=16) once daily in addition to a hypocaloric diet and advice for physical activity for 2 years from 2001 to 2003 at the St. Hedwig hospital at Berlin. The primary endpoints and efficacy measures were changes over one year in body weight and waist circumference as well as in health-related parameters that were assessed by SF36- or IWQOL-Lite-health survey questionnaire.

Results: 38 patients completed the 1 year follow-up. Treatment with 20 mg rimonabant once daily for one year produced significant reduction in body weight (-5,8 kg vs -1,3 kg; $p < 0,05$) and in waist circumference (-6,3 cm vs -2,7 cm; $p < 0,0001$) as well as improvement of lipid (HDL-cholesterol) and glucose profile (fasting glucose) compared with placebo. Concerning long-term effects, weight loss and reduction of waist circumference achieved during year 1 were maintained during year 2 in patients receiving 20 mg of rimonabant during both years. A greater improvement in general health perception (as assessed by SF 36; $p < 0,05$) and in mental well-being ($p < 0,01$) were recorded at 1 year in the 20 mg/day rimonabant group than in the placebo group.

Health-related quality of life was specifically assessed with IWQOL-Lite questionnaire. Improvements at 1 year in total IWQOL-Lite score ($p < 0,01$), physical functioning ($p < 0,01$) and self-esteem ($p < 0,01$) were noted in the 20 mg/day rimonabant group. Further improvements at least in tendency were seen for all food behaviour parameters in the 20 mg/day rimonabant group at 1 year (appetite, desire for high fat foods and for sweets).

Conclusions: Selective CB1 blockade with 20 mg rimonabant in combination with diet and exercise over 1 year, promoted modest but sustained reductions in body weight and waist circumference in obese patients and not only favorable changes in cardiometabolic risk factors but also in perception of physical and mental health. The greater drop-out rate after 1 year treatment with placebo (67%) compared to treatment with 20 mg rimonabant (44%) can possibly be explained by patient's satisfaction that was weight dependent. The trial is limited by only few cases and high drop-out rates. Long-term effects require further study.

6. Literatur

- (1) Abel E.L.: Cannabis: effects on hunger and thirst. *Behav Biol* 1975; 15: 255-281
- (2) Alexandridis J: Evaluation eines ambulanten psychoedukativen Bewegungsprogramms für Männer und Frauen mit Adipositas. Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, 2007
- (3) Arnone M., Maruani J., Chaperon F.: Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 132: 104-106
- (4) Basdevant A., Pouillon M., Lahlou N., Le Barzic M., Billant M., Guy-Grand B.: Prevalence of binge eating disorder in different populations of French women. *Int J Eat Disord* 1995; 18: 309-315
- (5) Bays H.E.: Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obesity Research* 2004; 12(8): 1197-1211 *Review*
- (6) Bensaid M., Gary-Bobo M., Esclangon A.: The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716 increases Acrp 30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 908-914
- (7) Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brownlee M., Scherer P.E.: The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-953
- (8) Bifulco M., Di Marzo V.: Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. *Nat Med* 2002; 8: 547-550
- (9) Carai MAM, Colombo G., Gessa G.L.: Rimonabant: the first therapeutically relevant cannabinoid antagonist. *Life Sci* 2005; 77: 2339-2350
- (10) Chandran M. und Phillips S.A.: Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2442-2450

- (11) Combs T.P., Berg A.H., Obici S., Scherer P.E., Rossetti L.: Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875-1881
- (12) Cota D., Marsicano G., Tschop M.: The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003a; 112: 423-431
- (13) Cota D., Marsicano G., Lutz B., Vicennati V., Stalla G.K., Pasquali R. und Pagotto U.: Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes* 2003b; 27: 289-301 *Review*
- (14) Croci T., Manara L., Aureggi G.: In vitro functional evidence of neuronal cannabinoid CB1 receptors in human ileum. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 1393-1395
- (15) Croci T. und Zarini E.: Effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant on nociceptive responses and adjuvant-induced arthritis in obese and lean rats. *British Journal of Pharmacology* 2007; 150: 559-566
- (16) DAG Deutsche Adipositas Gesellschaft: Adipositas Leitlinie. Evidenz-basierte Leitlinie zur Behandlung der Adipositas in Deutschland. Deutsche Adipositas-Gesellschaft, 1998
- (17) DAG Deutsche Adipositas Gesellschaft: Evidenzbasierte Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas; Version 2006
www.adipositas-gesellschaft.de/daten/Adipositas-Leitlinie-2006.pdf
- (18) Depres J.P., Golay A., Sjostrom I. for the Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-2134
- (19) Derwahl K.-M.: Pharmakologische Ansätze der Adipositastherapie. *Aktuel Ernaehr Med* 2008; 33: 21-25
- (20) Di Marzo V., Goparaju S.K., Wang L.: Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822-825

- (21) Di Marzo V., Bifulco M., De Petrocellis L.: The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 771-784
- (22) Di Marzo V. und Matias I.: Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neuroscience* 2005; 8(5): 585-589 *Review*
- (23) Engeli S. und Jordan J.: The endocannabinoid system: body weight and metabolic regulation. *Clinical Cornerstone* 2006; 8(Suppl 4): S24-S35
- (24) Fontaine K.R., Barofsky I, Andersen R.E., Barlett S.J, Wiersema L, Cheskin L.J., Fanrckowiak S.C.: Impact of weight loss on health-related quality of life. *Qual Life Res* 1999; 3: 275-277
- (25) Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S.: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010
- (26) Galve-Roperh J., Sanchez C., Cortes M.L., del Pulgar T.G., Izquierdo M., Guzman M.: Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 2000; 6: 313-319
- (27) Gary-Bobo M., Elachouri G., Scatton B. Le Fur G., Oury-Donat F., Bensaid M.: The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR 141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 471-478
- (28) Görtzen A. und Veh R.W.: Adipositas – Ein Einführung in molekulare Mechanismen. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; Jg104; Heft 17; A1166-A1171 *Review*
- (29) Gomez R., Navarro M., Ferrer B.: A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci* 2002; 22: 9612-9617
- (30) Halford J.C.: Pharmacotherapy for obesity. *Appetite* 2005; 46(1): 6-10 *Review*

- (31) Haslam D.W., James W.P.T.: Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-1209
- (32) Hauner H. und Berg A.: Körperliche Bewegung zur Prävention und Behandlung der Adipositas. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; Jg. 97; Heft 12: A768-A774
- (33) Hauner H.: Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64: 163-169
- (34) Hauptman J.B., Jeunet F.S., Hartmann D.: Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0467 (tetrahydrolipstatin) *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 309S-313S
- (35) Herpertz-Dahlmann B., Geller F., Bohle C.: Secular trends in body mass index measurements in preschool children from the City of Aachen, Germany. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 104-109
- (36) Horvath T.: Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J Clin Invest* 2003; 112: 323-326
- (37) Howlett A.C., Breivogel C.S., Childers S.R., Deadwyler S.A., Hampson R.E., Porrino L.J.: Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004; 47(Suppl 1): 345-358
- (38) Kalies H., Lenz J., von Kries R.: Prevalence of overweight and obesity and trends in body mass index in German pre-school children, 1982-1997. *Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1211-1217
- (39) Kaukua J., Pekkarinen T., Sane T. und Mustajoki P.: Health-related quality of life in obese outpatients losing weight with very-low-energy diet and behaviour modification – a 2-y follow-up study. *International Journal of Obesity* 2003; 27: 1233-1241
- (40) Kirkham T.C.: Endogenous cannabinoids. a new target in the treatment of obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R343-344

- (41) Klein T.W.: Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 400-411
- (42) Koletzko B., Grardet J.P., Klish W., Tabacco O.: Obesity in children and adolescents worldwide: current views and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl.2: S.205-212
- (43) Koletzko B.: Ernährung im Kindesalter: Wie kann Übergewicht vorgebeugt werden? Kongress „Kinder und Ernährung“ des Bundesverbraucherministeriums, 8.Juli 2003 Berlin.
- (44) Kolotkin R.L., Head S., Brookhart A.: Construct validity of the Impact of Weight on Quality of Life Questionnaire. *Obes Res* 1997; 5: 434-441
- (45) Kunos G., Batkai S.: Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochem Res* 2001; 26: 1015-1021
- (46) Laboratory Test Handbook, 4th edn. Hudson: Lexi-Comp., 1996
- (47) Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpusalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T.: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716
- (48) Lechleitner M.: Pathogenesis of obesity. *Wiener Medizinische Wochenschrift* Juli 2004; 154 (13-14): 300-304; Springer Verlag Wien
- (49) Lehrke S. und Laessle R.G.: Adipositas. In: U.Ehlert (Hrsg.) Lehrbuch der Verhaltensmedizin (S.497-529). Heidelberg: Springer 2003
- (50) Liu Y.L., Connoley I.P., Wilson C.A., Stock M.J.: Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes* 2005; 29: 183-187
- (51) Lutz B.: Molecular biology of cannabinoid receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 123-142

- (52) McNeely W., Goa K.L.: Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; 56: 1093-1124
- (53) McNulty S.J., Ur E., Williams G.: A randomized trial of sibutramine in the management of type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 125-131
- (54) Mensink G.B., Lampert T., Bergmann E.: Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984-2003. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; 48: 1348-1356
- (55) Müller M.J., Reinehr T. und Hebebrand J.: Prävention und Therapie von Übergewicht im Kindes- und Jugendalter. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; Jg.103; Heft 6: A334-A340
- (56) Murphy L.L., Munoz R.M., Adrian B.A., Villanua M.A.: Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 432-446
- (57) The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) und die North American Association for the Study of Obesity (NAASO): Therapeutische Richtlinien für amerikanische Bevölkerung. (NHLBI & NAASO), 2000
- (58) Nisoli E., Carruba M.O.: A benefit-risk assessment of sibutramine in the management of obesity. *Drug Safety* 2003; 26: 1027-1048
- (59) Osei-Hyiaman D., Depetrillo M., Harvey-White J.: Cocaine-and amphetamine-related transcript is involved in the orexigenic effect of endogenous anandamide. *Neuroendocrinology* 2005; 81: 273-282
- (60) Osei-Hyiaman D., DePetrillo M., Pacher P.: Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2006; 115: 1298-1305
- (61) Pacher P., Bátkai S., Kunos G.: Cardiovascular Pharmacology of Cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 599-625

- (62) Padwal R., Li S.K., Lau d.C.W.: Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1437-1446
- (63) Padwal R.S. und Majumdar S.R.: Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007; 369: 71-77
- (64) Pagotto U., Vicennati V., Pasquali R.: The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Ann Med* 2005; 37: 270-275
- (65) Panikashvili D., Simeonidou C., Ben Shabat S., Hanus L., Breuer A., Mechoulam R., Shohami E.: An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* 2001; 413: 527-531
- (66) Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M., Devin J., Rosenstock J. for the RIO-North America Study Group: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA* 2006; 295: 761-775
- (67) V. Pudel: *Ernährung* 2007; 1: 162-166; Springer Gesundheits- und Pharmazieverlag 2007
- (68) Ramacciotti B.E., Coli E., Passaglia C., Laqcorte M., Pea E., Dell'Osso L.: Binge eating disorder: prevalence and psychopathological features in a clinical sample of obese people in Italy. *Psychiatry Res* 2000; 95: 131-138
- (69) Ravinet Trillou C., Arnone M., Delgorge C., Gonalons N., Keane P., Maffrand J.-P. und Soubrié P.: Antiobesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R345-R353
- (70) Reinehr T., Dobe M., Kersting M.: Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Hogrefe-Verlag für Psychologie; 2003, S.8-9

- (71) Rippe J.M., Price J.M., Hess S.A., Kline G., DeMers K.A., Damitz S., Kreidieh I., Freedson P.: Improved psychological well-being, quality of life, and health practices in moderately overweight women participating in a 12-week structured weight loss program. *Obes Res* 1998; 3: 208-218
- (72) Sanchez-Reyes L., Fanghanel G., Yamamoto J., Martinez-Rivas L., Campos-Franco E., Berber A.: Use of sibutramine in overweight adult hispanic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26: 1427-1435
- (73) Sattar N., Gaw A., Scherbakova O., Ford I., O'Reilly D.S.J., Haffner S.M., Isles C., Macfalane P.W., Packard C.J., Cobbe S.M., Shepherd J.: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419
- (74) Sauerland S., Angrisani L., Belachew M., Chevallier J.M., Favretti F., Finer N., Fingerhut A., Caballero M.G., Macias J.A.G., Mittermair R., Morino M., Asika S., Rubino F., Taccchino R., Weiner R., Neugebauer E.A.M.: Obesity Surgery – evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2005; 19: 200-221
- (75) Scheen A.J., Finer N., Hollander P., Jensen M.D., Van Gaal L.F. RIO-Diabetes Study Group: Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1160-1172
- (76) Schumm-Draefer P., und Heinzl S.: Rimonabant: Endocannabinoid-Rezeptorantagonist zur Behandlung von Risikopatienten. *Arzneimitteltherapie* 2007; 25: 158-165
- (77) Simiand J., Keane M., Keane P.E., Soubrie P.: SR141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset. *Behav Pharmacol* 1998; 9: 179-181
- (78) Thomas Boyd S., Fremming B.A.: Rimonabant: a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 684-690

- (79) Torgenson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjostrom L.: Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XEDOS) study. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161
- (80) Tucci S.A., Rogers E.K., Korbonits M. und Kirkham T.C.: The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol* 2004; 143: 520-533
- (81) Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., Ziegler O., Rossner S. for the RIO-Europe Study Group: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-1397
- (82) Varnado P.J., Williamson D.A., Bentz B.G.: Prevalence of binge eating disorder in obese adults seeking weight loss treatment. *Eat Weight Disord* 1997; 2: 117-124
- (83) Wabitsch M., Kunze D., Keller E., Kiess, W., Kromeyer-Hauschild K.: Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Fortschritte der Medizin* 120. Jg.-Originalien Nr. IV/2002, S.99-106
- (84) WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894; Genf 2000
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf
- (85) WHO. Integrated management of cardiovascular risk: report of a WHO meeting. Geneva; World Health Organisation, 2002.
- (86) Wilson G.T. und Brownell K.D.: Behavioral treatment for obesity. In: C.G. Fairburn und K.D. Brownell (Ed.), *Eating Disorders and Obesity. A comprehensive Handbook* (Second Edition) (pp 524-528) New York: Guilford Press 2002
- (87) Wirth A.: *Adipositas*. Berlin, Springer, 2000
- (88) Wirth A.: Adipositas-assoziierte Krankheiten. In: E. Petermann & V. Pudel (Hrsg.), *Übergewicht und Adipositas*, S. 105-126, Göttingen: Hogrefe 2003

(89) Zwiauer K.: Adipositas im Kindes- und Jugendalter – Prävention und Therapie S. 213-228 *in*: Wechsler, Johannes G. (Hrsg.): Adipositas – Ursachen und Therapie. Blackwell Verlag Berlin – Wien 2003

7. Abkürzungen

AGRP	<u>A</u> gouti- <u>r</u> elated <u>p</u> rotein
ANOVA	<u>A</u> nalysis of <u>v</u> ariance
BMI	<u>B</u> ody- <u>M</u> ass- <u>I</u> ndex
CART	<u>C</u> ocaine <u>a</u> mp <u>h</u> etamine <u>r</u> egulated <u>t</u> ranscript
CCK	<u>C</u> holecystokinin
CRH	<u>C</u> orticotropin <u>R</u> eleasing <u>H</u> ormone
db/db-Maus	Mutante ohne Leptin
EC	<u>E</u> ndocannabinoide
fa/fa-Ratte	Mutante mit nicht funktionellem Leptin-Rezeptor
HAD-Skala	<u>h</u> ospital <u>a</u> nxiety and <u>d</u> epression scale
HbA _{1c}	glykosyliertes Hämoglobin
HDL-Cholesterin	<u>h</u> igh- <u>d</u> ensity- <u>l</u> ipoprotein-cholesterol
HOMA-IR	<u>h</u> omeostasis <u>m</u> odel <u>a</u> ssessment of <u>i</u> nsulin <u>r</u> esistance
IWQOL-Lite-Skala	<u>I</u> mpact of <u>W</u> eight on <u>Q</u> uality of <u>L</u> ife-Skala
kcal	Kilokalorie
LDL-Cholesterin	<u>l</u> ow- <u>d</u> ensity- <u>l</u> ipoprotein-cholesterol
MCH	<u>M</u> elanozyten- <u>k</u> onzentrierendes <u>H</u> ormon
MSH	<u>M</u> elanozyten- <u>s</u> timulierendes <u>H</u> ormon
NAASO	<u>N</u> orth <u>A</u> merican <u>A</u> ssociation for <u>S</u> tudy of <u>O</u> besity
NHLBI	<u>N</u> ational <u>H</u> eart, <u>L</u> ung and <u>B</u> lood Institute
NPY	<u>N</u> europeptid <u>Y</u>
ob/ob-Maus	Mutante ohne Leptin
od	<u>o</u> nce <u>d</u> aily
oGTT	<u>o</u> raler <u>G</u> lukose <u>t</u> oleranz- <u>T</u> est
POMC	<u>P</u> reopiomelanocortin-Precursor-Protein
RIO	<u>R</u> imonabant in <u>O</u> besity
TRH	<u>T</u> hyreotropin <u>R</u> eleasing <u>H</u> ormone
TSH	<u>T</u> hyroid <u>S</u> timulating <u>H</u> ormone
VAS-Skala	<u>v</u> isual <u>a</u> nalog <u>s</u> cale
WHO	<u>W</u> orld <u>H</u> ealth <u>O</u> rganization

8. Anhang

SF-36 Fragebogen 1/3

FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND 1/3

IN DIESEM FRAGEBOGEN GEHT ES UM IHRE BEURTEILUNG IHRES GESUNDHEITZUSTANDES. DER BOGEN ERMÖGLICHT ES, IM ZEITVERLAUF NACHZUVOLLZIEHEN, WIE SIE SICH FÜHLEN UND WIE SIE IM ALLTAG ZURECHTKOMMEN.

BITTE BEANTWORTEN SIE JEDE DER FOLGENDEN FRAGEN, INDEM SIE BEI DEN ANTWORTMÖGLICHKEITEN DIE ZAHL ANKREUZEN, DIE AM BESTEN AUF SIE ZUTRIFFT.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet 1
 Sehr gut 2
 Gut 3
 Weniger gut 4
 Schlecht 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(cochez la réponse de votre choix)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr 1
 Derzeit etwas besser als vor einem Jahr 2
 Etwa so wie vor einem Jahr 3
 Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr 4
 Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr 5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	JA, STARK EINGESCHRÄNKT	JA, ETWAS EINGESCHRÄNKT	NEIN, ÜBERHAUPT NICHT EINGESCHRÄNKT
	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
a. anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e. einen Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f. sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
j. sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITSZUSTAND 2/3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> 1
Etwas	<input type="checkbox"/> 2
Mäßig	<input type="checkbox"/> 3
Ziemlich	<input type="checkbox"/> 4
Sehr	<input type="checkbox"/> 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ich hatte keine Schmerzen	<input type="checkbox"/> 1
Sehr leicht	<input type="checkbox"/> 2
Leicht	<input type="checkbox"/> 3
Mäßig	<input type="checkbox"/> 4
Stark	<input type="checkbox"/> 5
Sehr stark	<input type="checkbox"/> 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> 1
Ein bißchen	<input type="checkbox"/> 2
Mäßig	<input type="checkbox"/> 3
Ziemlich	<input type="checkbox"/> 4
Sehr	<input type="checkbox"/> 5

FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND 3/3

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).
Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	IMMER	MEISTENS	ZIEMLICH OFT	MANCHMAL	SELTEN	NIE
a. ...voller Schwung?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
b. ...sehr nervös?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
d. ...ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
e. ...voller Energie?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
f. ...entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
g. ...erschöpft?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
h. ...glücklich?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
i. ...müde?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer 1
- Meistens 2
- Manchmal 3
- Selten 4
- Nie 5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	TRIFFT GANZ ZU	TRIFFT WEITGEHEND ZU	WEIß NICHT	TRIFFT WEITGEHEND NICHT ZU	TRIFFT ÜBERHAUPT NICHT ZU
a. Ich schein etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Copyright © 1994 Health Assessment Lab. All rights reserved. (IQOLA SF-36 Standard German Version 1.0 - 3/94)

GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT 1/3

Bitte bewerten Sie die folgenden Aussagen, indem Sie die Zahl einkreisen, die während der vergangenen Woche am besten auf Sie zutraf. Seien Sie so offen wie möglich. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.

Beweglichkeit	IMMER ZUTREFFEND	MEISTENS ZUTREFFEND	MANCHMAL ZUTREFFEND	SELTEN ZUTREFFEND	NICHT ZUTREFFEND
1. Aufgrund meines Gewichts fällt es mir schwer, etwas vom Boden aufzuheben.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. Aufgrund meines Gewichts fällt es mir schwer, die Schuhe zuzubinden.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. Aufgrund meines Gewichts fällt es mir schwer, von einem Stuhl aufzustehen.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. Aufgrund meines Gewichts fällt es mir schwer, Treppen zu steigen.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
5. Aufgrund meines Gewichts fällt es mir schwer, mich an- oder auszuziehen.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
6. Aufgrund meines Gewichts fällt es mir schwer, mich zu bewegen.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
7. Aufgrund meines Gewichts fällt es mir schwer, die Beine zu überkreuzen.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
8. Ich komme bei geringer körperlicher Anstrengung außer Atem.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
9. Ich habe schmerzende oder steife Gelenke.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
10. Meine Knöchel und Waden sind am Ende des Tages geschwollen.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
11. Ich mache mir Sorgen um meine Gesundheit.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

Selbstvertrauen	IMMER ZUTREFFEND	MEISTENS ZUTREFFEND	MANCHMAL ZUTREFFEND	SELTEN ZUTREFFEND	NICHT ZUTREFFEND
1. Aufgrund meines Gewichts bin ich gehemmt.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. Aufgrund meines Gewichts ist mein Selbstvertrauen nicht so wie es sein sollte.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. Aufgrund meines Gewichts fühle ich mich unsicher.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. Aufgrund meines Gewichts kann ich mich nicht leiden.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
5. Aufgrund meines Gewichts habe ich Angst, zurückgewiesen zu werden.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
6. Aufgrund meines Gewichts vermeide ich es, mich im Spiegel oder auf Fotos zu betrachten.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
7. Aufgrund meines Gewichts schäme ich mich, in der Öffentlichkeit gesehen zu werden.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

© Copyright 2000, Duke University Medical Center, IWQOL-B - German

Confidential ■ Final version ■ 07-aug-2001 ■ GE

sanofi~synthelabo

GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT 2/3

Sexuelle Beziehungen	IMMER ZUTREFFEND	MEISTENS ZUTREFFEND	MANCHMAL ZUTREFFEND	SELTEN ZUTREFFEND	NICHT ZUTREFFEND
1. Aufgrund meines Gewichts habe ich keinen Spaß am Sex.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. Aufgrund meines Gewichts habe ich wenig oder kein sexuelles Verlangen.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. Aufgrund meines Gewichts habe ich Schwierigkeiten beim Sex.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. Aufgrund meines Gewichts vermeide ich sexuelle Beziehungen so weit wie möglich.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

Probleme in der Öffentlichkeit	IMMER ZUTREFFEND	MEISTENS ZUTREFFEND	MANCHMAL ZUTREFFEND	SELTEN ZUTREFFEND	NICHT ZUTREFFEND
1. Aufgrund meines Gewichts macht man sich über mich lustig, werde ich gehänselt oder erhalte unerwünschte Aufmerksamkeit.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. Aufgrund meines Gewichts habe ich Angst, dass ich an öffentlichen Orten (z.B. Theatern, Restaurants, Autos oder Flugzeugen) nicht in den Sitz passe.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. Aufgrund meines Gewichts habe ich Angst, dass ich nicht durch Gänge oder Drehkreuze passe.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. Aufgrund meines Gewichts habe ich Angst, dass Stühle mein Gewicht nicht aushalten.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
5. Aufgrund meines Gewichts werde ich von anderen diskriminiert.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

Arbeit	IMMER ZUTREFFEND	MEISTENS ZUTREFFEND	MANCHMAL ZUTREFFEND	SELTEN ZUTREFFEND	NICHT ZUTREFFEND
<i>(Hinweis: Hausfrauen/-männer und Rentner beantworten die Fragen in Bezug auf ihre Alltagsbeschäftigungen.)</i>					
1. Aufgrund meines Gewichts fällt es mir schwer, Aufgaben zu erledigen oder meinen Verpflichtungen nachzukommen.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. Aufgrund meines Gewichts leiste ich weniger als ich könnte.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. Aufgrund meines Gewichts erhalte ich keine angemessene Gehaltserhöhung, Beförderung oder Anerkennung für meine Arbeit.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. Aufgrund meines Gewichts habe ich Angst vor Vorstellungsgesprächen.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT 3/3

Essgelüste	IMMER	OFT	MANCHMAL	SELTEN	NIE
Gelüste sind ein intensives Verlangen, etwas Bestimmtes zu essen, dem schwer zu widerstehen ist. Während der vergangenen Woche -					
1. Wie oft hatten Sie Gelüste nach einem der folgenden Nahrungsmittel: fette Speisen (z.B. Gebratenes, Wurst), Süßigkeiten (z.B. Schokolade, Eis, Plätzchen), oder Nahrungsmittel (z.B. Nudeln, Kartoffeln, Brot)?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. Wie oft hatten Sie ein intensives Hungergefühl, egal was oder wieviel Sie gegessen hatten?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. Wie oft konnten Sie Ihre Lieblings Speisen essen und dabei Ihre Selbstbeherrschung beim Essen bewahren?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. Wie oft war es Ihnen unmöglich, mit dem Essen aufzuhören, wenn Sie einmal angefangen hatten, selbst wenn Sie sich satt fühlten?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

Schlafen	JEDEN TAG	5-6 TAGE	3-4 TAGE	1-2 TAGE	KEINEN TAG
Während der vergangenen Woche -					
1. Wie oft sind Sie vor dem Aufstehen frisch und ausgeruht aufgewacht?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten durchzuschlafen (außer um auf die Toilette zu gehen)?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. Wie oft waren Sie mit der Qualität Ihres Schlafes zufrieden?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

VAS-Skala: Diät-Compliance

ERNÄHRUNGSVERHALTEN

- **EINHALTUNG DER DIÄT**

- Schätzen Sie die Diät der letzten Woche ein!

(Setzen Sie zwischen den Extrempunkten einen vertikalen Strich auf die Skala!)

SEHR EINFACH
ZU BEFOLGEN



SEHR SCHWIERIG
ZU BEFOLGEN

for Monitor use only :
□□□□ mm

Confidential ■ Final version ■ 07-aug-2001 ■ GE
wording revised 29-01-2002

sanofi~synthelabo

VAS-Skala: Appetit

ERNÄHRUNGSVERHALTEN

- **APPETIT**

- Schätzen Sie Ihren Appetit während der letzten Woche ein!

(Setzen Sie zwischen den Extrempunkten einen vertikalen Strich auf die Skala!)

KEIN
APPETIT



SEHR GROßER
APPETIT

in cm umrechnen!

for Monitor use only:
□□□□ mm

VAS-Skala: Verlangen nach hoch fetthaltigen Nahrungsmitteln

ERNÄHRUNGSVERHALTEN

- **VERLANGEN NACH HOCH FETTHALTIGEN NAHRUNGSMITTELN**

- Schätzen Sie Ihr Verlangen nach hoch fetthaltigen Nahrungsmitteln wie gebratene Gerichte, Würstchen, Käse usw. während der letzten Woche ein!

(Setzen Sie zwischen den Extrempunkten einen vertikalen Strich auf die Skala!)

KEIN
VERLANGEN



SEHR GROßES
VERLANGEN

for Monitor use only :
□□□□ mm

VAS-Skala: Verlangen nach Süßigkeiten

ERNÄHRUNGSVERHALTEN

- **VERLANGEN NACH SÜßIGKEITEN**

- Schätzen Sie Ihr Verlangen nach Süßigkeiten wie Schokolade, Eiscreme, Kekse, süße Getränke usw. während der letzten Woche ein!

(Setzen Sie zwischen den Extrempunkten einen vertikalen Strich auf die Skala!)

KEIN VERLANGEN _____ SEHR GROßES VERLANGEN

for Monitor use only:

□□□□ mm

Zufriedenheitsskala

ZUFRIEDENHEITSSKALA

- Bitte kreuzen Sie das Kästchen an, dass Ihrer allgemeinen Zufriedenheit mit der Behandlung entspricht (bitte nur ein Kästchen ankreuzen):

Ausserordentlich zufrieden 1

Sehr zufrieden 2

Zufrieden 3

Neutral 4

Unzufrieden 5

Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht“

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. K.-M. Derwahl für die Überlassung des Themas und die Korrektur der Arbeit.

Vielen Dank an Frau Nicola für die freundliche Betreuung während der praktischen Arbeit im St. Hedwig Krankenhaus. Ich habe die Zeit in guter Erinnerung und möchte viele dort gewonnene Eindrücke nicht missen.

Ich danke meinem Sohn Christian für die Beratung und Hilfe bei der Literaturrecherche und Gestaltung der Arbeit.

Besonderer Dank gilt meiner Schwiegertochter Katharina Knispel für ihre zuverlässige und akribische Hilfe bei der statistischen Auswertung und ihre stets motivierenden Worte.

Erklärung

„Ich, Edelgard Knispel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Wirkungen des Cannabinoid-1-Rezeptor-Antagonisten Rimonabant auf den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität adipöser Patienten -kontrollierte klinische Phase III Studie in Berlin - im Rahmen der RIO-Europa-Studie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift (Edelgard Knispel)