

wurden 31 Patienten zugeteilt; tatsächlich begonnen wurde die Behandlung im Rivastigmin-Arm bei 25 Patienten, im Quetiapin-Arm bei 26 und im Placebo-Arm bei 29 Patienten. Rund 90 % der Patienten in jeder Gruppe tolerierten die maximal vorgesehene Dosierung. Beim primären Studienendpunkt, der *Agitation* nach 6 Wochen, ergab sich *kein Unterschied* zwischen den Behandlungsgruppen, ebenso wenig nach 26 Wochen.

56 der 93 Patienten hatten bei der Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten zu Studienbeginn einen Wert von mehr als 10 in der Severe Impairment Battery (**Tab. 1**), 46 (82 %) von ihnen konnten nach 6 Wochen noch einmal getestet werden, 49 nach 26 Wochen. Es zeigte sich eine deutliche Verschlechterung unter der Quetiapin-Behandlung (**Tab. 1**). Die Werte in dem Kognitionstest waren bei den Quetiapin-behandelten Patienten nach 6 Wochen durchschnittlich um 14,6 Punkte niedriger als in der Placebo-Gruppe ( $p=0,009$ ) und in Woche 26 um 15,4 Punkte niedriger ( $p=0,01$ ). Die durchschnittlichen Veränderungen unter Rivastigmin gegenüber Placebo betragen nach 6 Wochen  $-3,5$  Punkte ( $p=0,5$ ) und nach 26 Wochen  $-7,5$  Punkte ( $p=0,3$ ).

Verglichen mit Placebo kam es damit unter Quetiapin zu *keiner Verbesserung* der *Agitation*, jedoch zu einer deutlichen *Verschlechterung* der *kognitiven Funktionen*. Dieses Ergebnis stimmt mit den Resultaten anderer Studien überein. Als Mechanismus wird eine *Suppression* des *Brain-derived neurotrophic Factor* (BDNF) diskutiert, wodurch sich vermehrt Alzheimer-typische pathologische Substanzen in den Neuronen anhäufen können. Möglicherweise ist die Kognitions-Verschlechterung teilweise auch auf die *antimuscarinergen Effekte* von Quetiapin zurückzuführen. Die in Studien an Schizophrenie-Patienten beschriebenen Kognitions-verbessernden Effekte von Quetiapin stehen zu diesen Ergebnissen nicht im Widerspruch, da die Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten bei Patienten mit Psychosen auf anderen Pathomechanismen als bei Patienten mit Alzheimer-Demenz beruht.

**Tab. 1. Ergebnisse zur kognitiven Funktion (Severe Impairment Battery [SIB; max. 100 Punkte bei guter kognitiver Funktion]); in Klammern Zahl der evaluierten Patienten**

	Rivastigmin	Quetiapin	Placebo
SIB-Score zu Beginn	65,1 (n = 20)	66,6 (n = 17)	71,6 (n = 19)
Veränderung des SIB-Scores nach 6 Wochen vs. Beginn	+1,8 (n = 14)	-10,5 (n = 14)	+3,2 (n = 18)
Veränderung des SIB-Scores nach 26 Wochen vs. Beginn	-3,1 (n = 15)	-11,3 (n = 15)	+3,3 (n = 19)

**Quelle**

Ballard C, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:874-7.

*Dr. Barbara Kreutzkamp, München*

**Kommentar**

Die Ergebnisse der Studie sind sehr kritisch zu hinterfragen. Zum einen ist das Studiendesign diskussionswürdig, da Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden, die in der Vorgeschichte auf die Gabe von Rivastigmin oder Antipsychotika angesprochen hatten. Es ist deshalb mit einer hohen Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass hier eine Negativselek-

tion stattfand, das heißt, es wurden bewusst Patienten in die Studie aufgenommen, von denen schon im Vorfeld bekannt war, dass sie nicht oder nur unzureichend auf Cholinesterasehemmer oder Antipsychotika repondierten. Zum anderen ist die Interpretation der Ergebnisse auf Grund der geringen Fallzahl schwierig. Nur für 14 Patienten des Quetiapin-Studienarms lagen Testergebnisse zur Kognition vor. Diese Testergebnisse wiesen zudem eine weite Streuung auf. Ferner stehen die Ergebnisse dieser Studie im Gegensatz zu denen, die beispielsweise von Zhong et al. (2004) publiziert wurden: Dort wirkte sich Quetiapin bei 219 Studienteilnehmern nicht nachteilig auf die Kognition aus.

*Dr. med. Michael Riedel, München*

**Restless-Legs-Syndrom**

**Niedrig dosiertes Pramipexol lindert Symptome**

**Patienten mit stark ausgeprägtem Restless-Legs-Syndrom erfuhren bei abendlicher Einnahme von durchschnittlich 0,34 mg Pramipexolhydrochlorid (= 0,24 mg Pramipexol-Base) im Vergleich zu Placebo eine deutliche Besserung der Symptome. Das ergab eine sechswöchige Doppelblindstudie.**

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist gekennzeichnet durch einen mit Parästhesien oder Dysästhesien gekoppelten Bewegungsdrang der Beine, der vor allem nachts auftritt; die unangenehmen Empfindungen werden durch Bewegung gebessert (**Tab. 1**). Da die Beschwerden vor allem nachts auftreten, bestehen Ein- und Durchschlafstörungen mit entsprechenden Auswirkungen auf das Befinden und die Leistungsfä-

higkeit der Betroffenen tagsüber. Die Prävalenz des RLS wird mit bis zu 10 % angegeben. Das Syndrom tritt im Alter häufiger auf und ist bei Frauen verbreiteter als bei Männern. Durch *dopaminerge Stimulation* können die Beschwerden bei vielen Patienten gelindert werden. Als erster Wirkstoff zur Therapie des RLS war in Deutschland Levodopa (+ Benserazid; Restex®) zugelassen. Daneben gibt es Erfahrun-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

gen mit dem Off-Label-Einsatz von Dopamin-Agonisten. Die Wirkung des Dopamin-Agonisten *Pramipexol* (Sifrol®) wurde nun zur Vorbereitung eines Zulassungsantrags in einer multizentrischen randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie untersucht. Die Patienten – durchschnittlich 55 Jahre alt und seit etwa fünf Jahren erkrankt, knapp 70 % ohne medikamentöse Vorbehandlung – erhielten sechs Wochen lang etwa zwei Stunden vor dem Schlafengehen

- Placebo (n = 115, Intention-to-treat-[ITT]-Gruppe n = 114), oder
- Pramipexol; die Dosis war anfangs 0,125 mg Pramipexolhydrochlorid (entspr. 0,088 mg Pramipexol), sie konnte in wöchentlichen Abständen auf 0,25 mg, 0,5 mg bzw. 0,75 mg erhöht werden (n = 230, ITT-Gruppe n = 224)

**Primäre Endpunkte** waren der IRLS(International restless legs scale)-Score und der klinische Gesamteindruck (CGI-I). Die Patienten hatten zu Beginn einen IRLS-Score von durchschnittlich 24,7 (Pramipexol) bzw. 24,9 (Placebo), das entspricht einem stark ausgeprägten RLS (die maximale Punktzahl ist 40). Nach sechs Wochen war der *IRLS-Score* in der Placebo-Gruppe um 5,7 Punkte gefallen, in der Pramipexol-Gruppe bei einer Dosis von durchschnittlich 0,34 mg/d um 12,3 Punkte ( $p < 0,0001$ ). Die *Ansprechrates*, definiert anhand einer mindestens 50%igen Reduktion des IRLS-Scores, betrug 28,9 % bzw. 52,2 % ( $p < 0,0001$ ). Eine star-

**Tab. 1. Essenzielle Kriterien der International RLS Study Group zur Diagnose eines Restless-Legs-Syndroms [nach Trenkwalder]**

Bewegungsdrang der Beine, gewöhnlich begleitet von einem unangenehmen Gefühl in den Beinen (manchmal sind zusätzlich auch die Arme oder andere Körperregionen betroffen)
Der Bewegungsdrang oder die unangenehmen Gefühle beginnen oder verschlechtern sich bei Ruhe oder Inaktivität
Der Bewegungsdrang oder die unangenehmen Gefühle werden durch Bewegung teilweise oder vollständig gebessert, zumindest so lange, wie die Aktivität andauert
Die Beschwerden sind am Abend oder nachts schlimmer als tagsüber

**Tab. 2. Besserung der RLS-Symptome und der Schlafzufriedenheit nach sechs Wochen, erhoben mit einer visuellen Analogskala (Mittelwerte, Angaben in mm); \* $p < 0,0001$**

	Placebo (n = 114)		Pramipexol (n = 224)	
	Studienbeginn	Veränderung nach 6 Wochen	Studienbeginn	Veränderung nach 6 Wochen
RLS-Symptome				
– während des Einschlafens	52,6	-13,8	56,8	-30,6*
– während der Nacht	60,7	-12,4	57,2	-32,3*
– tagsüber	32,5	-1,5	32,1	-12,1*
Schlafzufriedenheit	60,4	-13,8	63,0	-29,9*

ke oder sehr starke Verbesserung laut *CGI-I* erreichten 32,5 % bzw. 62,9 % der Patienten ( $p < 0,0001$ ).

Im *Patientenurteil* war eine starke oder sehr starke Besserung bei 30 % der Verum-Patienten bereits nach einer Woche, also noch mit der niedrigsten Tagesdosis, festzustellen, aber nur bei 7 % der Placebo-Patienten. In Woche 6 gaben 62 % bzw. 32 % der Patienten dieses Urteil ab. Die Patienten empfanden eine deutliche Besserung der RLS-Symptome während des Einschlafens und in der Nacht, aber auch tagsüber, und eine verbesserte Schlafzufriedenheit (**Tab. 2**). Unter der Pramipexol-Behandlung traten keine schwerwiegenden *unerwünschten Wirkungen* auf. Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit waren etwas häufiger als mit Placebo (**Tab. 3**). Die Tagesmüdigkeit war laut der Epworth-Schläfrigkeitsskala nicht erhöht. Für die gute Verträglichkeit spricht auch, dass nur sieben Patienten der Placebo-Gruppe und sechs Patienten der Pramipexol-Gruppe die Studie nicht protokollgemäß beendeten.

**Langzeitbehandlung**

Patienten, die nach sechs Wochen nach eigenem Bekunden auf die Therapie angesprochen hatten, erhielten für weitere *46 Wochen* doppelblind ihre Studienmedikation. Die anderen Patienten wurden 46 Wochen lang offen mit Pramipexol weiterbehandelt. Unter der fortgesetzten Doppelblindbehandlung zeigte sich eine weitere Verbesserung des IRLS-Scores und des klinischen Gesamteindrucks mit Pramipexol. Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit traten unter der doppelblinden Behandlung mit Pramipexol bei 10,6 %, 8,5 % bzw. 4,9 % der Patienten auf, unter offener Behandlung bei 10,6 %, 10,6 % bzw. 14,1 %. Eine Ver-

**Tab. 3. Unerwünschte Wirkungen (UAW; > 5 % in einer Behandlungsgruppe) in den ersten sechs Wochen**

UAW	Placebo (n = 115)	Pramipexol (n = 230)
Kopfschmerzen	9,6 %	13,0 %
Übelkeit	6,1 %	12,2 %
Müdigkeit	6,1 %	9,1 %
Nasopharyngitis	7,8 %	4,3 %
Benommenheit	5,2 %	3,5 %

stärkung der RLS-Symptome im Sinne eines früheren Auftretens im Tagesverlauf („Augmentation“) – wie unter der Therapie mit Levodopa beschrieben – wurde lediglich in einem Fall bei offener Pramipexol-Behandlung beobachtet.

Die Wirksamkeit von Pramipexol bei stark ausgeprägtem Restless-Legs-Syndrom wurde unter Doppelblindbedingungen nachgewiesen. Ein beträchtlicher Teil der Patienten sprach bereits auf die niedrigste Dosis (0,088 mg Pramipexol-Basis abends) an. Anwender empfehlen bei Bedarf eine Dosissteigerung in dreitägigen Abständen bis auf die subjektiv wirksame Dosis zwischen 0,088 und 0,35 mg.

**Quellen**

- Oertel W. Erfolgreiche Behandlung von RLS (Restless Legs Syndrome) mit Pramipexole (PPX) – Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten 6-wöchigen Studie im Parallelgruppen-Design. 78. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Wiesbaden, 22. September 2005.
- Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder, Kassel, Dr. med. Karin Stiasny-Kolster, Marburg, Satellitensymposium „Bewegung in der RLS-Therapie“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen des 78. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Wiesbaden, 23. September 2005.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de