

Dopamin-Agonisten

Ropinirol bessert Restless-Legs-Syndrom

Der Dopamin-Agonist Ropinirol (Requip®) reduzierte in mehreren Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien die Symptome eines Restless-Legs-Syndroms (RLS) und verbesserte die subjektive Schlafqualität. Die Zulassung von Ropinirol für die Indikation RLS ist in Kürze zu erwarten.

Die Symptome des Restless-Legs-Syndroms – Bewegungsdrang und Dysästhesien in den Beinen bei Ruhe, vorzugsweise nachts, die sich bei Bewegung bessern – lassen sich durch dopaminerge Stimulation verringern. Das bestätigte sich auch in dem Studienprogramm mit dem Dopamin-Agonisten *Ropinirol*, in dem bisher mehr als 500 Patienten mit Ropinirol behandelt wurden. Kernstück sind drei multizentrische, randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien mit Patienten mit einem mittelschweren bis schweren RLS. Die Patienten nahmen 12 Wochen lang 1 bis 3 Stunden vor dem Schlafengehen Ropinirol (bzw. Placebo) in einer Dosis zwischen 0,5 und 4,0 mg ein. Die Dosis wurde nach Bedarf eingestellt und lag im Durchschnitt bei knapp 2 mg. Primärer Endpunkt war in zwei Studien die Abnahme des Scores auf der *International Restless Legs Scale* (IRLS), einem Fragebogen mit 10 Fragen und einem Ergebnis zwischen 0 und im schwersten Fall 40 Punkten. Eine weitere Studie konzentrierte sich auf die Ab-

nahme periodischer Beinbewegungen (PLM [periodic leg movements]), hier wurden ebenfalls IRLS-Daten erhoben. Insgesamt war der IRLS-Score nach einer Woche um 8,1 Punkte und nach 12 Wochen um 11,1 Punkte gesunken. Die Abnahme war jeweils signifikant stärker ausgeprägt als bei Placebo-Behandlung (1 Woche: -4,6 Punkte, 12 Wochen: -8,6 Punkte).

Die subjektive Schlafqualität war ebenfalls verbessert. Dazu dürfte auch die deutliche Abnahme der *periodischen Beinbewegungen im Schlaf* beigetragen haben. In der RESET-PLM-Studie (Ropinirole efficacy and safety in the treatment of PLM) sank ihre Zahl unter 12-wöchiger Behandlung mit

- Ropinirol (n=29) von 48,5/Stunde auf 11,8/Stunde und mit
- Placebo (n=30) von 35,7/Stunde auf 34,2/Stunde.

Die Zahl der mit einer *Weckreaktion* (arousal) verbundenen periodischen Beinbewegungen sank in der Ropinirol-Gruppe von 7,0 auf 2,5/Stunde und *stieg* in der Placebo-Gruppe von 4,2 auf

6,0/Stunde. Die Patienten konnten unter Ropinirol besser einschlafen.

Die gemeinsame Auswertung der drei Doppelblindstudien ergab außerdem eine signifikant stärkere Verbesserung der RLS-bezogenen *Lebensqualität* bei Einnahme von Ropinirol statt Placebo.

Die *Nebenwirkungen* entsprachen den für Ropinirol bereits bekannten, waren meist leicht oder mittelgradig und traten vor allem am ersten oder zweiten Tag einer neuen Dosierungsstufe auf. Ropinirol führte deutlich häufiger als Placebo zu Übelkeit (37,9 vs. 8,1 %), allerdings gab dies nur selten Anlass zum Studienabbruch (2,3 bzw. 0,3 %).

Der Arzneistoff ist in den USA bereits zur Anwendung bei Restless-Legs-Syndrom zugelassen. Für die EU ist eine baldige Zulassung zu erwarten, eine entsprechende Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde EMA liegt vor. Der vorgesehene Handelsname ist Adartrel®.

Quellen

Prof. Dr. Claudia Trenkwalder, Kassel, Satellitensymposium „Langfristige Therapie-Erfolge in der Neurologie“, veranstaltet von Glaxo-SmithKline im Rahmen des 78. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Wiesbaden, 22. September 2005.

Allen R, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:907-14.

ho

Parkinson-Therapie mit Cabergolin

Fibrotische Veränderungen an Herz und Lunge sind selten

In einer retrospektiven Fallauswertung von 234 mit Cabergolin behandelten Parkinson-Patienten fanden sich zwei Fälle einer möglicherweise durch den Ergot-Dopaminagonisten ausgelösten fibrotischen Veränderung an den Lungen, bei einem Patienten war ein pathologisches Herzgeräusch möglicherweise auf das Medikament zurückzuführen. Diese Zahlen zeigen ein relativ geringes Gefährdungspotenzial für fibrotische Veränderungen unter Cabergolin.

Vor rund drei Jahren wurden in Großbritannien Nebenwirkungswarnungen für die Ergot-Dopaminagonisten Bromocriptin (z. B. Pravidel®), Pergolid

(z. B. Parkotil®) und Cabergolin (Cabaseril®) in der Behandlung von Parkinson-Patienten ausgesprochen. Die Medikamente wurden in Zusammen-

hang gebracht mit fibrotischen Veränderungen am Lungengewebe oder der Pleura, den Herzklappen und im Retroperitonealraum. Grundlage waren Fallberichte und Studien mit Patienten, die mit Pergolid und teilweise auch Cabergolin behandelt wurden und bei denen sich eine Herzklappenfibrose oder fibrotische Prozesse an den Lungen unter einer entsprechenden Therapie entwickelt hatten.

Es wurde deshalb empfohlen, die Patienten regelmäßig auf solche Vorkommnisse hin zu überwachen, optimalerweise durch Lungenfunktionstests und Echokardiographie. Da dies aus Kostengründen kaum realisierbar erscheint,

ist es infolge der Warnmeldungen wahrscheinlich zu einer Reihe von Therapieumstellungen gekommen, wodurch die Patienten möglicherweise schlechter als vorher therapiert wurden. Um eine realistische Einschätzung des Gefährdungspotenzials speziell von Cabergolin zu erhalten, wurde eine retrospektive Analyse von Behandlungsfällen durchgeführt.

Aus einer regionalen Datenbank in Großbritannien wurden 234 Parkinson-Patienten identifiziert, die Cabergolin einnahmen. Sie repräsentierten einen breiten Querschnitt von Parkinson-Patienten. Alle Schweregrade und Altersklassen waren vertreten, die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 8,8 Jahren. In den Krankenakten wurde nach Symptomeintragungen gesucht, die auf fibrotische Veränderungen hinwiesen (z. B. unerklärliche Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Knöchelödeme, therapierefraktärer Husten). Auch eine erhöhte Erythrozyten-Sedimentations-

rate galt als Warnhinweis. 15 Patienten (6,4 %) hatten solche Hinweise in ihren Krankenakten und wurden daraufhin gründlich labormedizinisch, klinisch und apparativ untersucht.

So wurden zwei Patienten mit einer möglicherweise durch Cabergolin induzierten pulmonalen Alveolitis identifiziert, Fälle von Herzklappenfibrosen traten nicht auf. Bei einem Patienten war ein möglicherweise auf die Cabergolin-Einnahme zurückzuführendes pathologisches Herzgeräusch aufgetreten. Die Nebenwirkungen waren nicht bedrohlich.

Vor dem Hintergrund dieser vergleichsweise geringen Zahlen (1,3 %) erscheinen den Autoren die Vorsichtsmaßnahmen für eine Cabergolin-Therapie eher übertrieben und voreilig. Unter anderem bezogen sich die Warnhinweise nämlich auf die Ergebnisse einer Studie mit hochdosiertem *Pergolid*, bei der eine hohe Zahl von fibrotischen Herzklappenveränderungen nachgewiesen wurde. *Ca-*

bergolin wird aber nicht in derartig hohen Äquivalenzdosen eingesetzt. Zum Anderen könnte es sich bei der Herzklappenfibrose um eine spezifische Nebenwirkung von Pergolid handeln.

In einer anderen Studie mit dyskinetischen Parkinson-Patienten unter einer Hochdosis-Cabergolin-Therapie, in der auf diese mögliche Nebenwirkung besonders geachtet wurde, fand sich kein Fall mit einer Medikamenten-induzierten Fibrose.

Prospektive Studien mit einer größeren Patientengruppe müssen nun folgen, da eine retrospektive Analyse an ausgewählten Patienten nur eine geringe Aussagekraft hat.

Quelle

Dhawan V, et al. Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline. *J Neural Transm* 2005;e-pub 23. März 2005.

Dr. Barbara Kreuzkamp,
München

Therapierefraktäre fokale Epilepsie

Sequenzielle Monotherapie oder Kombination?

Ein direkter Vergleich von sequenzieller Monotherapie mit Kombinationstherapie bei therapierefraktären Epileptikern zeigte keine Überlegenheit für eine der Optionen. Ein direkter Vergleich möglicher Kombinationen existiert nicht. Auf einem von der Firma Pfizer unterstützten Symposium beim internationalen Epilepsiekongress in Paris Ende August 2005 wurde über diese Situation genauer berichtet.

Wenn bei Epilepsie die initiale Monotherapie nicht zur gewünschten Anfallsfreiheit führt, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten:

- Wechsel auf eine andere Monotherapie
 - Versuch einer Kombinationstherapie
- Prospektive Vergleichsstudien dazu gibt es kaum. Eine, die wegen der geringen Patientenzahlen allerdings nur eine geringe Aussagekraft hat, kommt zu dem Ergebnis, dass beide Vorgehensweisen ähnlich wirksam und verträglich sind: In dieser offenen multizentrischen Studie wurden 157 Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen, bei denen mindestens

eine Monotherapie erfolglos war, randomisiert entweder erneut mit einer Monotherapie behandelt (n = 76) oder sie bekamen eine Kombinationstherapie (n = 81). Die Substanzen wurden vom betreuenden Arzt ausgewählt. Die Patienten wurden für ein Jahr oder bis zu einem erneuten Therapiewechsel beobachtet. Nach einem Jahr bekamen noch 55 % mit sequenzieller Monotherapie und 65 % mit Kombinationstherapie die gleiche Medikation (p = 0,74). Anfallsfrei waren nach einem Jahr noch 14 % mit Monotherapie und 16 % mit Kombinationstherapie (p = 0,74). Die Nebenwirkungsraten waren ähnlich, die Inzi-

denz von unerwünschten Wirkungen war sogar in der Monotherapie-Gruppe höher (51 vs. 37 %, nicht signifikant). Häufigste unerwünschte Wirkungen waren Müdigkeit, kognitive und körperliche Leistungseinbußen, Angst oder Aggressivität, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und andere gastrointestinale Symptome.

Die Daten zeigen, dass sowohl mit einer sequenziellen Monotherapie als auch mit einer „Add-on-Therapie“ ein gewisser Anteil von Patienten anfallsfrei werden kann. Welches die bessere Strategie ist, kann man bisher nicht ableiten. Wegen der Vielzahl von Antiepileptika gibt es beinahe unendlich viele Kombinationsmöglichkeiten. Interessant wäre, ob bestimmte Kombinationen anderen überlegen sind.

Da direkte Vergleichsstudien verschiedener Kombinationen nicht existieren, können für die Entscheidung nur indirekte Vergleiche herangezogen werden. In einer Metaanalyse von 41 randomisierten Placebo-kontrollierten Studien, in denen insgesamt 7858 Patienten mit