



Abb. 2. Änderung im PANSS-Gesamtscore vom Einschluss bis zum Endpunkt. PANSS-Gesamtscores bei Einschluss: Asenapin 96,5, Risperidon 92,2, Placebo 92,4. Statistischer Vergleich Asenapin versus Placebo: * $p < 0,05$, † $p \leq 0,005$, § $p = 0,001$

Von den eingangs behandelten Patienten (ITT-Population) beendeten 54 % der mit Asenapin, 58 % der mit Risperidon und 66 % der mit Placebo behandelten Patienten die Studie vorzeitig.

Die Abnahme des PANSS-Gesamtscores war unter Asenapin signifikant größer (-15,9) als unter Placebo (-5,3). Die überlegene Wirksamkeit von Asenapin war ab Woche 2 erkennbar (Abb. 2). Unter Risperidon nahm der Gesamtscore ebenfalls ab. Verglichen mit Placebo war die Abnahme jedoch nicht signifikant.

Bei den sekundären Endpunkten (CGI-S-Score, PANSS-Untergruppen) änderten sich die Scores unter Asenapin

ebenfalls signifikant stärker als unter Placebo. Unter Risperidon änderten sich nur der CGI-S- und der PANSS-Positivsymptome-Score signifikant.

Im Auftreten unerwünschter Wirkungen unterschieden sich die Behandlungen wenig (Asenapin: 83 % der Patienten; Placebo: 79 %; Risperidon: 90 %).

Das Auftreten von EPS, wie Muskelhypertonie und Hyperkinesie, und von Gewichtszunahme lag unter Asenapin auf Placebo-Niveau und war tendenziell erhöht unter Risperidon. Die mittlere Gewichtszunahme unter Asenapin betrug 0,47 kg, unter Risperidon 1,6 kg. Die Autoren folgern aus den Studienergebnissen, dass Asenapin in der Dosis von 5 mg/d wirksam und verträglich war. Die Substanz könne – aufgrund der signifikanten Reduktion des PANSS-Negativsymptom-Scores – insbesondere bei Patienten mit Negativsymptomen eine sinnvolle Option sein.

Kommentar

Es handelt sich hier um die erste internationale Publikation einer klinischen Studie mit Asenapin. In dieser Studie waren 5 mg/d Asenapin eine wirksame Therapie auch in der Reduktion der Negativsymptome. Allerdings lassen die kurzzeitigen Effekte nicht auf die Langzeitwirksamkeit bei diesen Symptomen schließen. Bemerkenswert ist die gute Verträglichkeit der 5-mg-Dosis.

Insbesondere das geringe Auftreten von EPS und Gewichtszunahme lässt auf Fortschritte im Vergleich zu anderen Atypika hoffen.

Begrenzt wird die Aussagefähigkeit der Studie durch die (auch in anderen Schizophrenie-Studien aufgetretene) hohe Abbruchrate. Nur 27 Asenapin-, 21 Placebo- und 25 Risperidon-Patienten beendeten die Studie.

Obwohl kein Vergleich der Wirksamkeit zwischen Asenapin und Risperidon geplant war, gehen die Autoren ausführlich auf die geringere Wirksamkeit von Risperidon ein und sie diskutieren dabei auch über die in dieser Studie eingesetzte Risperidon-Dosis von nur 3 mg/d. Der Hersteller von Risperidon empfiehlt als optimale Dosis 6 mg/d. Auch wenn die Autoren meinen, dass die Patienten in der Studie nicht unterdosiert behandelt wurden, sollte die Studie nicht als Vergleich von Asenapin mit Risperidon interpretiert werden.

Quelle

Potkin SG, et al. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. J Clin Psychiatry 2007;68:1492–500.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolfartshausen

Parkinson-Patienten

Fußödeme unter Pramipexol

16 % von Patienten, die aufgrund einer Parkinson-Erkrankung mit Pramipexol behandelt wurden, entwickelten ein Fußödem, so das Ergebnis einer retrospektiven Auswertung. Prädisponierende Faktoren waren unter anderem koronare Herzerkrankung oder Diabetes mellitus.

Dopaminagonisten werden seit längerem als additive Therapie bei Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt und erhalten zunehmend ihren Stellenwert auch in der initialen Monotherapie dieser Erkrankung. Ein Vertreter der Wirkstoffgruppe ist Pramipexol (Sifrol®). Die Substanz ver-

fügt über eine hohe Aktivität an D₂-Dopamin-Rezeptoren mit noch höherer Affinität zu D₃-Rezeptoren. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Halluzinationen und Somnolenz. Ödeme an den Füßen wurden in ersten Sicherheitsanalysen noch nicht registriert, doch mehrten sich in der letzten Zeit Hinweise aus

anekdotischen Berichten und aus klinischen Studien, dass diese Nebenwirkung mit einer geschätzten Prävalenz zwischen 5 und 22,5 % relativ häufig auftritt. Die mit den Fußödem verbundenen Morbidität wirkt dem Gewinn an Lebensqualität, der aus der Reduktion der motorischen Komplikationen resultiert, entgegen. In einer retrospektiven Untersuchung sollten Häufigkeit und begünstigende Komorbiditäten für die Nebenwirkung Fußödem nachgewiesen werden.

Material und Methoden

Basis für die Studie waren die Krankenakten aller zwischen 2002 und 2004 an

einem Parkinsonzentrum in Philadelphia/USA mit Pramipexol behandelten Parkinson-Patienten. In bivariaten und multivariaten logistischen Regressionsanalysen wurde nach Komorbiditäten, demographischen Charakteristika und Begleitmedikamenten gesucht, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Fußödemen unter Pramipexol-Therapie einhergehen.

Ergebnisse

Die Krankendaten von 237 Patienten, alle männlich, wurden ausgewertet. Bei 38 (16%) von ihnen hatten sich Fußödeme entwickelt. Die Schweregrade leicht, mittel, schwer wurden mit vergleichbarer Häufigkeit gesehen. Bei 35 der 38 Patienten wurde nicht nach den genauen Gründen der Ödeme gesucht. In 27 Fällen (71%) war ein Ödemrückgang dokumentiert worden, der meist nach Absetzen der Pramipexol-Medikation eingetreten war.

Als starke, unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkung wurde das Vorliegen einer idiopathischen Parkinson-Erkrankung (Odds-Ratio [OR] 4,80, 95%-Konfidenzintervall

[KI] 1,54–14,98, $p=0,007$), koronare Herzkrankheit in der Anamnese (OR 3,35, 95%-KI 1,51–7,46, $p=0,003$) und Diabetes mellitus (OR 3,12, 95%-KI 1,01–9,60, $p=0,05$) identifiziert. Kein Zusammenhang ergab sich zwischen der Pramipexol-Dosis und der Inzidenz oder Schwere der Fußödeme.

Das Risiko für Fußödeme betrug 7,7% (95%-KI 4,5–12,9%) im ersten Jahr der Pramipexol-Therapie, Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit entwickelten die Nebenwirkung dabei rascher als andere Patienten.

Die mediane Follow-up-Zeit betrug 73 Wochen. In Kaplan-Meier-Analysen ergab sich eine geschätzte Rate für das Auftreten von Fußödemen von 7,7 pro 100 Personenjahren während des ersten Pramipexol-Behandlungsjahrs.

Fazit und Diskussion

Fußödeme sind eine relativ häufig vorkommende Nebenwirkung unter einer Behandlung mit dem Dopaminagonisten Pramipexol. In einer retrospektiven Krankenaktenanalyse entwickelten 16% aller Patienten diese Nebenwirkung. Als prädisponierende Faktoren ergaben sich

eine koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus und das Vorliegen einer idiopathischen Parkinson-Form. Die Ödeme verschwinden mit Absetzen des Dopaminagonisten, die Schwere der Ödeme korreliert aber nicht mit der Dosierung. Über Ursachen und damit auch über mögliche Pathomechanismen dieser Nebenwirkung kann anhand der Daten dieser retrospektiven Beobachtungsstudie keine Aussage getroffen werden. Allerdings scheint es sich bei der Ödembildung um einen Klasseneffekt zu handeln, denn diese Nebenwirkung ist sowohl von den *Ergotderivaten* wie Bromocriptin (z. B. Pravidel®) und Pergolid (z. B. Parkotil®) als auch von dem *Nicht-Ergot-Dopaminagonisten* Ropinirol (z. B. Requip®) bekannt. Auch bei diesen Substanzen liegen noch keine Angaben über die Ursachen vor.

Quelle

Kleiner-Fisman G, et al. Risk factors for the development of pedal edema in patients using pramipexol. Arch Neurol 2007;64: e-published 10. April 2007.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Pflaster gegen das Vergessen

Erster transdermaler Cholinesterasehemmer gegen Alzheimer-Demenz

Der Cholinesterase-Inhibitor Rivastigmin (Exelon®) steht jetzt auch als Pflaster zur Verfügung. Wichtige Vorteile der neuen Darreichungsform sind die einfache Handhabbarkeit und Dosierung sowie die gegenüber der Kapsel deutlich bessere gastrointestinale Verträglichkeit auf Placebo-Niveau.

Der Zulassungsantrag bei der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde EMA basierte auf den Ergebnissen der IDEAL-Studie (Investigation of transdermal exelon in Alzheimers's disease). In dieser randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie wurden 1 195 Patienten (Ø 73 Jahre) mit einer Alzheimer-Demenz (MMSE 10–20; Ø 16,5) über 24 Wochen mit den Rivastigmin-Pflaster (9,5 mg/d) oder Rivastigmin-Kapseln (12 mg/d) oder Placebo behandelt. Primärer Endpunkt waren die Veränderung der Kognition, gemessen mit

der ADAS-cog-Skala, die Alltagskompetenz (ADAS-ADL) und das globale Arzturteil im ADCS-CGIC.

Gastrointestinale Verträglichkeit „erstaunlich gut“

Die Auswertung nach 24 Wochen zeigte für beide Rivastigmin-Darreichungsformen in allen Zielparametern vergleichbar signifikante Vorteile gegenüber Placebo ($p<0,05$). Während die Placebo-Gruppe deutliche Verschlechterungen ihrer Kognitionsleistung und Alltagskompetenz hinnehmen musste,

zeigten beide Rivastigmin-Gruppen eine leichte Verbesserung der Kognition sowie nur eine sehr geringe Abnahme der Alltagskompetenz. Bemerkenswert war die gute gastrointestinale Verträglichkeit bei der Pflasteranwendung von Rivastigmin; die Drop-out-Rate und die Nebenwirkungsinzidenz lagen hier auf Placebo-Niveau. Normalerweise limitieren vor allem Magen-Darm-Beschwerden die Anwendung der Cholinesterase-Inhibitoren.

Dieses verbesserte Verträglichkeitsprofil ist vermutlich auf die gleichmäßigen Plasmaspiegel des Pflasters ohne unerwünschte Wirkstoffspitzen zurückzuführen (Abb. 1). Die einfache Applikation hat auch den Vorteil, dass mehr Alzheimer-Patienten mit einer therapeutisch effektiven Dosis bei besserer Verträglichkeit behandelt werden können. Eine Erhebung des Instituts für Seelische Gesundheit bei Mannheimer Nervenärzten ergab in diesem Zusam-