



Abb. 2. SKAMP-Skalenwerte für Aufmerksamkeit während eines simulierten Schultags nach einwöchiger Einnahme von zwei verschiedenen Methylphenidat-Präparaten mit retardierter Freisetzung oder von Placebo. Statistisch signifikante Unterschiede: * Equasym® Retard besser als Concerta®, † Concerta® besser als Equasym® Retard, ‡ Placebo besser als die Methylphenidat-Präparate; 1,5 bis 7,5 Stunden nach Einnahme waren beide Methylphenidat-Präparate besser wirksam als Placebo ($p < 0,016$) [nach Swanson et al., 2004]

Aufmerksamkeit (Skala nach Swanson, Kotkin, Atkins, M/Flynn und Pelham mit 6 Items zum Betragen und 7 Items zur Aufmerksamkeit) (Abb. 2). Entsprechende Veränderungen gab es beim Betragen und bei der Rechenleistung. Mit beiden Methylphenidat-Präparaten war dagegen 1,5 Stunden nach Einnahme eine Verbesserung feststellbar. Diese war aber mit Equasym® Retard während der ersten 4,5 Stunden ausgeprägter als mit Concerta®, dann näherten sich die Verlaufskurven an, und bei der abschließenden Evaluation nach 12 Stunden war nur

noch mit der langwirksamen Formulierung ein Behandlungseffekt erkennbar (Abb. 2). Dieses Wirkungsprofil entspricht dem Profil der Plasmaspiegel.

Individuelle Therapie

Das mittellang wirksame Präparat (Equasym® Retard) hemmt die ADHS-Symptome vor allem in den ersten 6 Stunden nach Einnahme und damit im Zeitraum eines üblichen Schultags. Im Vergleich zu kurz wirksamen Präparaten entfällt die Notwendigkeit einer zweiten Einnahme während des

Vormittags. Das Präparat ist demnach vorteilhaft für Kinder, deren ADHS-Symptome vor allem in der Schule zutage treten. Sind die Symptome auch und vor allem am Nachmittag vorhanden, kann sich dagegen eher ein langwirksames Präparat empfehlen. Die Tatsache, dass nun neben kurz- und langwirksamen auch ein mittellangwirksames Methylphenidat-Präparat zur Verfügung steht, erweitert die Möglichkeiten, die Therapie an das individuell gewünschte Tagesprofil der Wirksamkeit anzupassen. Kombinationen der retardierten mit nichtretardierten Methylphenidat-Präparaten oder verschiedener retardierter Präparate können sinnvoll sein.

Quellen

- Prof. Dr. Manfred Döpfner, Köln, Simon J. Hatch, MD, Pittsford (New York/USA), Prof. Dr. Aribert Rothenberger, Göttingen, Einführungspresskonferenz „Equasym® Retard – für eine maßgeschneiderte ADHS-Therapie“, Berlin, 1. August 2006, veranstaltet von UCB GmbH.
- González MA, et al. Methylphenidate bioavailability from two extended-release formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:175–84.
- Swanson JM, et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (The Comacs Study). *Pediatrics* 2004;113:e206–e216.

*Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart*

Alzheimer-Demenz

Donepezil bei Patienten mit schwerer Erkrankung

Donepezil verbessert auch kognitive Funktionen bei Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Demenz, die bereits in einem Pflegeheim leben.

Cholinesterasehemmer wie Donepezil (Aricept®) sind bisher nur für Patienten mit beginnender oder mittelschwerer Alzheimer-Demenz zugelassen, während Memantin (Axura®) zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung zugelassen ist. Dies hat mit den Patientengruppen zu tun, die in den zulassungsrelevanten Studien eingeschlossen wurden. Daher wurde jetzt eine weitere Studie mit Patienten mit fortgeschritte-

ner Alzheimer-Demenz und Donepezil durchgeführt.

Es handelte sich um eine doppelblinde Parallelgruppenstudie mit Placebo-Kontrolle, in die 248 Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Demenz eingeschlossen wurden. Der Mini-Mental-Score lag zwischen 1 und 10 und alle Patienten befanden sich im Pflegeheim. Die Behandlung erstreckte sich über 6 Monate. Die Patienten erhielten in

den ersten 30 Tagen in der Verum-Gruppe 5 mg Donepezil und für den Rest der Studie 10 mg. In diesem Studienarm befanden sich 128 Patienten. 120 Patienten wurden mit Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt war die Änderung über 6 Monate in einer speziellen Messskala für fortgeschrittene Parkinson-Krankheit, die Severe Impairment Battery (SIB), und die modifizierte Skala ADCS-ADL-severe (Alzheimer disease cooperative study activities of daily living inventory for severe Alzheimer's disease). Die Skalen wurden nach 3 und 6 Monaten angewandt. 95 Patienten in der Donepezil-Gruppe und 99 in der Placebo-Gruppe beendeten die Studie. Für beide Zielvariablen

ergab sich eine *signifikante Überlegenheit* von Donepezil gegenüber Plazebo. Interessanterweise kam es bei der Severe Impairment Battery zu einer Verbesserung der Symptomatik und bei der ADCS-ADL-severe zu einer Verlangsamung der Progression.

Donepezil wurde insgesamt gut vertragen. Signifikante Unterschiede in den Nebenwirkungen zu Plazebo ergaben sich lediglich für Diarrhöen (9% vs. 3%) und Halluzinationen (6% vs. 1%).

Kommentar

Diese randomisierte und Plazebo-kontrollierte Studie zeigt, dass ein Cholinesterasehemmer wie Done-

pezil nicht nur bei der beginnenden, sondern auch bei der schweren Alzheimer-Demenz wirksam ist. Wie in den bisherigen Studien war Donepezil relativ gut verträglich. Allerdings ist die Dauer der Behandlung mit 6 Monaten *relativ kurz*. Bei längeren Behandlungszeiten ergeben sich aber hohe Abbruchraten sowohl bei der Verum-Gabe als auch bei der Gabe von Plazebo, so dass die Aussagekraft von Demenz-Studien rapide abnimmt. Ein inhärentes Problem bei Demenz-Studien ist die Frage, ob die verwendeten Skalen die klinische Wirklichkeit widerspiegeln. Dies trifft insbesondere auf Studien

zu, die in Pflegeheimen durchgeführt werden. Man kann auch kritisch hinterfragen, ob es sich lohnt, bei Patienten im Endstadium der Krankheit noch medikamentös zu behandeln. Solange dies aber zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen führt, ist nach Ansicht des Referenten eine solche Therapie gerechtfertigt.

Quelle

Winblad B, et al., for the Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367:1057–65.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,
Essen

Akuter Schlaganfall

Neues Antioxidans mindert Behinderungsgrad

In einer randomisierten doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie verminderte das Antioxidans NXY-059 (Cerovive) den Behinderungsgrad der Patienten 90 Tage nach dem Ereignis. NXY-059 wird innerhalb der ersten sechs Stunden nach Auftreten der ersten Symptome über 72 Stunden als intravenöse Infusion gegeben. Die Verträglichkeit ist gut.

Hintergrund

Der ischämische Schlaganfall ist in den industrialisierten Ländern die zweithäufigste Todesursache und einer der häufigsten Gründe für Behinderungen bei Erwachsenen. Für die Akuttherapie steht nur Alteplase (Actilyse®) zur Verfügung. Das Fibrinolytikum muss in den ersten drei Stunden nach dem Ereignis gegeben werden. Außerdem besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Substanz wird daher bei nur etwa 5% der Patienten eingesetzt.

Bei der Suche nach anderen (ergänzenden) Therapieverfahren ist die Neuroprotektion durch antioxidative Wirkstoffe ein viel versprechendes Ziel. Denn die Schlaganfall-bedingten Hirnläsionen werden zu einem wesentlichen Teil durch die Geweboxidation hervorgerufen – ein Prozess, der durch freie Radikale in Gang gesetzt wird. In Tierversuchen wurde der antioxidative Ansatz zur Verhinderung von dauerhaften Gewebeschäden nach thrombotischem

Hirnfarkt bereits erfolgreich getestet. Nun steht mit der Substanz NXY-059 ein Radikalfänger zur Verfügung, der die Hürden bis zum klinischen Einsatz beim Menschen geschafft hat. Die SAINT-I-Studie (Stroke-acute ischemic NXY treatment) ist die erste Wirksamkeitsstudie am Menschen.

Design

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie bekamen 1722 Patienten (Durchschnittsalter 68,4 Jahre) mit akutem ischämischen Schlaganfall randomisiert innerhalb von sechs Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome 72 Stunden lang eine intravenöse Plazebo-Infusion oder eine Infusion mit NXY-059. Die Infusionsrate von NXY-059 betrug in der ersten Stunde 2270 mg und wurde dann die nächsten 71 Stunden mit 480 bis 960 mg pro Stunde fortgeführt, die NXY-059-Zielkonzentration wurde auf 260 µmol/l festgelegt.

Primäres Zielkriterium war der Behinderungsgrad nach 90 Tagen, ermittelt anhand der Veränderungen auf einer modifizierten Rankin-Skala für Behinderung. Bei dieser Skala von 0 bis 5 entspricht 0 keiner bleibenden Behinderung, 5 einer Bettlägerigkeit und Erfordernis einer 24-Stunden-Pflege.

Ergebnis

Die Daten von 1699 Patienten wurden ausgewertet, 850 hatten NXY-059 und 849 hatten Plazebo bekommen. Dabei verbesserte das Antioxidans die Score-Gesamtverteilung auf der modifizierten Rankin-Skala im Vergleich zu Plazebo signifikant ($p=0,038$). Das Odds-Ratio für eine Verbesserung über alle Kategorien der Skala betrug 1,20. Letalität und Zahl schwerer und leichter unerwünschter Ereignisse waren insgesamt vergleichbar in beiden Gruppen. Ausnahmen gab es beispielsweise bei einer Hypokaliämie während der Infusion, die bei 6,4% der NXY-059-Patienten und bei 4,4% der Plazebo-Patienten auftrat. Beim vorab definierten neurologischen Wirksamkeitsparameter, gemessen anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), kam es zu keinen Veränderungen bei den beiden Gruppen: Die Differenz zwischen den Ausgangswerten und Werten zum Ende der Studie lag bei 0,1 ($p=0,86$). Entsprechend wurde auch beim Barthel-Index keine