

Dopamin-Agonisten

Ropinirol bessert Restless-Legs-Syndrom

Der Dopamin-Agonist Ropinirol (Requip®) reduzierte in mehreren Plazebo-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 Plazebo-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. Plazebo) 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 Plazebo-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
- Plazebo (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 Plazebo-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 Plazebo.

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 Plazebo 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,