

Nebenwirkungen. Sekundäre Endpunkte waren Ergebnisse in der kognitiven Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog), Veränderungen in der Kernspintomographie, Ergebnisse einer neuropsychologischen Testbatterie, der Nachweis von Tau und Aβ42 im Liquor und der Nachweis von AN1792-Antikörpern von > 1 : 1 200.

Nachdem es bei 18 der geimpften Patienten zu einer Meningoenzephalitis gekommen war, wurde die Studie abgebrochen, die Patienten wurden aber in einem *verblindeten Design weiterverfolgt*. Insgesamt wurden 2 Patienten einmal geimpft, 274 zweimal und 24 Patienten dreimal. 20% der Patienten entwickelten *Antikörper* gegen AN1792. Statistisch ergaben sich keine Unterschiede für die hier verwendeten Messparameter zwischen den Patienten, die geimpft wurden, und der Placebo-Gruppe. Es ergaben sich auch keine Unterschiede zwischen den Patienten, die Antikörper entwickelten, und den Patienten in der Placebo-Gruppe. Numerisch ergab sich allerdings ein *Trend*

zugunsten der Patienten, die geimpft worden waren. Bei 10 Patienten in der Placebo-Gruppe und 11 Patienten in der Verum-Gruppe konnte Tau im Liquor gemessen werden. Hier kam es zu einer signifikanten Abnahme von Tau bei den geimpften Patienten.

Kommentar

Dies war die erste Studie, in der eine Impfung gegen Beta-Amyloid bei Patienten mit Alzheimer-Demenz versucht wurde. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da die Impfung bei 6% aller Patienten zu einer Meningoenzephalitis führte. Die Meningoenzephalitis war glücklicherweise bei den meisten Patienten nicht schwerwiegend. Zwei Patienten, die geimpft worden waren, starben aus anderer Ursache und wurden obduziert. Bei beiden Patienten fand sich überraschend wenig Beta-Amyloid im Gehirn, aber eindeutig Zeichen einer T-Zell-vermittelten Meningoenzephalitis. Die Fortführung der Beobachtung der Patienten nach

Abbruch der Studie im doppelblinden Design war ethisch vertretbar und zeigte lediglich einen leichten Trend zugunsten der Patienten, die Antikörper gegen Beta-Amyloid entwickelten. Die *Unterschiede* sind aber *nicht groß genug*, um eine Wirksamkeit der Impfung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zu belegen. Dazu müsste eine *neue Studie* durchgeführt werden mit einem Impfstoff, der keine Meningoenzephalitis erzeugt. Die Chancen hierfür sind relativ gut, da spätere Untersuchungen zeigten, dass wahrscheinlich nicht Beta-Amyloid selbst zu einer Meningoenzephalitis führte, sondern ein Zusatzstoff, der hinzugefügt wurde, um ein Ausflocken der Substanz in Lösung zu verhindern.

Quelle

Gilman S, et al., for the AN1792 (QS-21)-201 Study Team. Clinical effects of Aβ immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005;64:1553–62.

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

Demenz

Quetiapin – kein Effekt auf die Agitation, aber Verschlechterung der Kognition

Der Acetylcholinesterasehemmer Rivastigmin und das atypische Antipsychotika Quetiapin hatten keinen Effekt auf die Agitation bei Demenz-Patienten. Unter Quetiapin verschlechterten sich aber die kognitiven Fähigkeiten der Patienten, so die Ergebnisse einer aktuellen Studie.

Viele Patienten mit einer schweren Demenz entwickeln eine (behandlungsbedürftige) Agitation. In der Regel werden dann – häufig über einen längeren Zeitraum – Antipsychotika gegeben. Der erwünschte dämpfende Effekt ist bei diesen Patienten allenfalls in moderater Ausprägung vorhanden, wird aber häufig von relevanten Nebenwirkungen begleitet. In einer Beobachtungsstudie beispielsweise verschlechterten sich die kognitiven Fähigkeiten von Demenz-Patienten unter der Einnahme von klassischen Antipsychotika. Au-

ßerdem stehen die Atypika Risperidon (Risperdal®) und Olanzapin (Zyprexa®) im Verdacht, Schlaganfälle auszulösen. Klinische Studien mit anderen Atypika bei Demenz-Kranken fehlen bisher, ein publizierter Abstract weist auf einen *therapeutischen Effekt* von Quetiapin (Seroquel®) bei *agitierten Demenz-Patienten* hin. Auch Acetylcholinesterasehemmer können möglicherweise Agitationen bei den verwirrten Patienten verhindern.

Diese beiden positiven Berichte waren Anlass für eine randomisierte, dop-

pelblinde Placebo-kontrollierte Studie mit 93 in Heimen untergebrachten Patienten mit einer meist schweren Demenz und einer seit mindestens 6 Wochen bestehenden klinisch relevanten Agitation. Die Patienten erhielten entweder über mindestens 6 Wochen

- Quetiapin plus ein Rivastigmin-Placebo oder
- ein Quetiapin-Placebo plus Rivastigmin (Exelon®) oder
- ausschließlich Placebo (Double-Dummy-Verfahren).

Die Zieldosierungen lagen bei 25–50 mg Quetiapin zweimal täglich und 3–6 mg Rivastigmin zweimal täglich in Woche 12 und 50 mg Quetiapin und mehr als 9 mg Rivastigmin jeweils zweimal täglich zwischen Woche 12 und 26.

Die Agitation wurde anhand des Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) und die kognitiven Fähigkeiten anhand der Severe Impairment Battery (SIB) zu Behandlungsbeginn sowie nach 6 und 26 Wochen gemessen. Jeder Gruppe

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