

Zuspitzung der Situation indiziert. Die Krankenkassen-Statistiken zeigen eine deutlich sinkende Diagnosehäufigkeit nach dem 14. Lebensjahr. Das mag damit zusammenhängen, dass sich das Symptomspektrum mit steigendem Lebensalter verschiebt. Allerdings bleiben wichtige Einschränkungen – zum Beispiel bei Exekutivfunktionen, beim Zeitmanagement – bestehen, die mit steigenden Anforderungen immer belastender für die Betroffenen werden. In diesem Alter sorgt auch die zunehmende Non-Compliance für viele Therapieabbrüche.

Das britische National Institute of Clinical Excellence (NICE) empfiehlt Methylphenidat als Therapie der ersten Wahl bei Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS. Durch die Gabe langwirksamer Methylphenidat-Formulierungen entfällt die soziale Stigmatisierung durch häufige Tabletteneinnahme. Auch der für eine Suchtentwicklung wichtige Stimulus durch den euphorisierenden

„Kick“ beim Anfluten der Medikation bleibt aus. Für eine optimale Dosisfindung stehen lang wirksame Methylphenidat-Formulierungen mit unterschiedlichen Dosierungen zu Verfügung (z. B. OROS-MPH [OROS = osmotic release oral system, Concerta®]) in den Dosierungen 18, 27, 36 und 54 mg).

Sozialmedizinische Bedeutung wird unterschätzt

Bis zu 50% der Kinder mit ADHS sind auch im Erwachsenenalter davon mehr oder weniger betroffen. Rund 4% der Erwachsenen erfüllen die vollen Diagnosekriterien einer ADHS. Diese Befunde machen deutlich, dass die sozialmedizinische Bedeutung der ADHS noch gar nicht voll erfasst ist. Stimulanzien haben sich bei Erwachsenen mit einer ADHS-Symptomatik als ebenso wirksam erwiesen wie im Kindesalter. Im Rahmen der angestrebten Zulassungserweiterung von OROS-MPH für Erwachsene wurden meh-

rere Studien mit einer Behandlungsdauer bis zu einem Jahr initiiert. Die ersten verfügbaren Auswertungen zeigen einen Therapieeffekt, der über die gesamte Studiendauer stabil bleibt. Es wird empfohlen, die Patienten zunächst ein Jahr zu behandeln und dann die Dosis schrittweise zu reduzieren. Viele Betroffene benötigen dann keine Pharmakotherapie mehr – nicht nur wegen der anwendungsüberdauernden Effekte von Methylphenidat, sondern auch, weil sie inzwischen erfolgreiche Bewältigungsstrategien entwickelt haben.

Quelle

Prof. Dr. med. Frank Häbler, Rostock, Prof. Dr. med. Götz-Erik Trott, Aschaffenburg, Pressekonzferenz „Einmal am Tag – Concerta“ veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Berlin, 27. November 2008.

*Dr. Alexander Kretzschmar,
München*

Restless-Legs-Syndrom

Gabapentinabkömmling XP13512/GSK1838262 lindert die Beschwerden

XP13512/GSK1838262, ein modifiziertes Gabapentinmolekül, ist bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndrom in einer einmal täglichen Gabe gut wirksam, wie eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie zeigte.

Das Restless-Legs-Syndrom geht mit unangenehmen Sensationen in den Beinen, Muskelkrämpfen und einen Bewegungsdrang einher. Die Symptome treten insbesondere dann auf, wenn man zur Ruhe kommt oder liegt. 75% der Patienten berichten über ausgeprägte Schlafstörungen. Die Prävalenz eines behandlungsbedürftigen Restless-Legs-Syndrom liegt bei 2 bis 3% der Bevölkerung. Die Behandlung erfolgt derzeit in erster Linie mit Levodopa oder Dopaminagonisten, wobei insbesondere bei Levodopa das Problem besteht, dass es nicht lange genug wirkt, um die Patienten die ganze Nacht beschwerdefrei zu halten. Dopaminagonisten haben eine

Vielzahl von Kontraindikationen und bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer sogenannten Augmentation, das heißt, trotz zunehmender Dosierung des Dopaminagonisten treten die Symptome des Restless-Legs-Syndroms immer wieder auf. Daher besteht eine Notwendigkeit neue Therapien für das Restless-Legs-Syndrom zu finden.

XP13512/GSK1838262 ist eine Modifikation des Gabapentin-Moleküls (Gabapentinencarbil, **Abb. 1**). Gabapentin als Muttersubstanz hat pharmakokinetische Eigenschaften, die es für die Anwendung beim Restless-Legs-Syndrom als ungeeignet erscheinen lassen. Die neue Substanz ist dahingehend modi-

fiziert, dass sie sehr gut resorbiert wird und im Gegensatz zur Muttersubstanz eine lineare Kinetik hat.

Studiendesign und -ergebnisse

An der vorliegenden 12-wöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie nahmen 222 Patienten teil. Sie nahmen einmal täglich nachmittags um 17 Uhr entweder 1200 mg Studiensubstanz (n=114) oder Plazebo (n=108) ein. Endpunkte waren die mittlere Veränderung gegenüber der Baseline in der International Restless Legs Scale (IRLS) und der Prozentsatz der Patienten, die als Responder eingestuft wur-

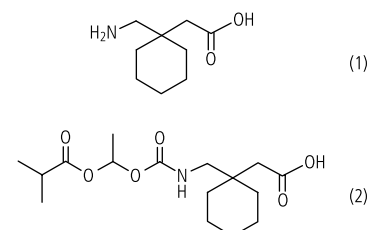


Abb. 1. Gabapentin (1) und Gabapentinencarbil (XP13512/GSK1838262) (2)

den, also eine sehr ausgeprägte oder deutliche Verbesserung ihrer Symptome nach 12 Wochen hatten.

192 Patienten beendeten die Studie (Verum 100, Plazebo 92). Nach 12 Wochen hatte der IRLS-Score mit der aktiven Substanz im Mittel signifikant stärker abgenommen als mit Plazebo (-13,2 Punkte vs. -8,8 Punkte). Eine Kovarianzanalyse ergab einen Unterschied des Behandlungseffekts zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 4 Punkten ($p=0,0003$).

Der Anteil der Responder betrug mit XP13512 76% und mit Plazebo 39%. Bereits nach einer Woche zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die häufigsten geklagten Nebenwirkungen waren Benommenheit (mit ak-

tiver Substanz 27%, Plazebo 7%) und Schwindel (20% versus 5%). Die meisten Nebenwirkungen waren allerdings nur leicht ausgeprägt und ließen im Laufe der Behandlung nach.

Kommentar

Diese gut geplante und durchgeführte Studie zeigt, dass ein modifiziertes Gabapentinmolekül mit guter Resorption und langer Halbwertszeit bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms im Verhältnis zu Plazebo wirksam ist. Wichtig ist die Tatsache, dass das Medikament nur einmal täglich eingenommen werden muss. Im Verlauf der 12-wöchigen Studie ergab sich auch kein Hinweis darauf, dass die Substanz im Laufe der Zeit an Wirksamkeit verliert. Die Neben-

wirkungen sind denen der Muttersubstanz Gabapentin vergleichbar und waren bei den meisten Patienten nur vorübergehend ein Problem.

Eine zweite Studie mit derselben Substanz ist inzwischen abgeschlossen. In den USA wurde bereits ein Zulassungsantrag für Gabapentin-enacarbil zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms gestellt.

Quelle

Kushida CA, et al.; XP052 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. *Neurology* 2009;72:439-46.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Schubförmige multiple Sklerose

Zusatznutzen durch die Kombination von Immunmodulatoren?

In einer randomisierten Studie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) unter einer immunmodulatorischen Therapie von Interferon beta-1a ergab sich kein zusätzlicher Nutzen durch die Gabe von Methotrexat oder regelmäßigen hoch dosierten Cortisonstößen.

Standard in der immunmodulatorischen Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose ist die Gabe von Interferon beta oder Glatirameracetat (Copaxone®). Natalizumab (Tysabri®) wird bei Patienten mit sehr aggressiver multipler Sklerose eingesetzt. Ungeklärt ist bisher die Frage, ob eine Kombination von Immuntherapien wirksamer ist als eine Monotherapie.

Die amerikanische Studiengruppe untersuchte diese Fragestellung an 313 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose. Einschlusskriterien waren ein Wert auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) zwischen 0 und 5,5, eine seit mindestens einem Jahr bestehende immunmodulatorische Therapie mit Interferon beta-1a und mehr als ein Schub oder ein neuer Kontrastmittel-aufnehmender Herd in der Kernspintomographie im Jahr vor der Randomisierung.

Alle Patienten erhielten wöchentlich Interferon beta-1a 30 µg intramuskulär. Sie wurden nach einem 2 x 2 faktoriellen Design randomisiert auf

- die Behandlung mit 20 mg Methotrexat einmal pro Woche oral oder Plazebo sowie
- eine hoch dosierte Cortison-Stoßtherapie (alle zwei Monate 1000 mg Methylprednisolon für drei Tage) oder kein zusätzliches Cortison.

Primärer Endpunkt waren neue oder größer gewordene T2-Läsionen in der Kernspintomographie nach 12 Monaten verglichen mit der Baseline. Ausgewertet wurden die Daten von 57 Patienten mit Plazebo, 59 Patienten mit Methotrexat, 51 Patienten mit Plazebo plus Cortison und 55 Patienten mit Methotrexat plus Cortison. Die Studie zeigte insgesamt keinen Unterschied im Auftreten neuer MS-Herde in der Kernspin-

tomographie zwischen den vier Behandlungsgruppen. Auf der anderen Seite zeigte sich unter einer Behandlung mit hoch dosiertem Cortison ein selteneres Auftreten von neutralisierenden Antikörpern gegen Interferon beta-1a.

Kommentar

Diese wichtige Studie zeigt, dass für Patienten mit relativ milder schubförmiger MS eine Behandlung mit Interferon beta-1a ausreichend ist. Die zusätzliche Gabe von Methotrexat und/oder Methylprednisolon erbringt keinen zusätzlichen Nutzen. Ob sich in einer Therapie über mehrere Jahre hinweg das geringere Auftreten von neutralisierenden Antikörpern positiv auswirkt, kann allerdings nicht beurteilt werden.

Quelle

Cohen JA, et al.; ACT Investigators. Results of the Avonex Combination Trial (ACT) in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2009;72:535-41.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*