

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

Verbesserung in beiden Gruppen gesehen ($p=0,14$).

In einer post hoc durchgeführten Analyse bei mit Alteplase behandelten Patienten zeigte sich, dass NXY-059 sowohl die hämorrhagische Transformation ($p=0,001$) als auch symptomatische intrakranielle Blutungen ($p=0,036$) signifikant reduziert hatte.

Fazit und Diskussion

Der Einsatz des Antioxidans NXY-059 unmittelbar nach einem akuten Schlaganfall reduziert die Behinderung 90 Tage nach dem Ereignis signifikant: Im Vergleich zu Placebo waren 4,4 % der Patienten ohne Behinderung (Score 0 in der modifizierten Rankin-Skala) und

3,7 % konnten ohne Hilfe gehen (Score 0 bis 3). Der NIHSS, bei dem sich keine Differenzen zwischen den Gruppen feststellen ließen, ist primär ein Messinstrument zur Feststellung der Schwere des Schlaganfalls und wird meist zur Patienten-Stratifizierung zu Studienbeginn eingesetzt. Als Messinstrument für das Behandlungsergebnis ist diese Skala weniger geeignet, so die Autoren der Studie; die Aufnahme der Skala als Wirksamkeitsparameter war durch die europäischen Behörden befürwortet worden.

Dass es unter der Verum-Medikation zu einer Verminderung von intrazerebralen Blutungen kam (allerdings erst festgestellt in einer Post-hoc-Analyse),

spricht für das antioxidative Potenzial von NXY-059 und seine Schutzwirkung auf Endothelzellen gegenüber oxidativem Stress.

Insgesamt scheint damit das Konzept der Neuroprotektion beim akuten Schlaganfall nun auch in der Klinik nachweisbar, nachdem es sich in Tierversuchen schon bewährt hatte. Nun müssen größere Studien das Ergebnis bestätigen – die SAINT-II-Studie mit 3 200 Schlaganfall-Patienten läuft zurzeit.

Quelle

Lees KR, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006;354:588–600.

Dr. Barbara Kreuzkamp,
München

Restless-Legs-Syndrom

Ropinirol: positiver Effekt auch auf affektive Symptome

Zur dauerhaften Behandlung eines Restless-Legs-Syndroms gelten Dopaminagonisten als Mittel der ersten Wahl. Für Ropinirol (Adartrel®) konnte in Studien mit insgesamt rund 1200 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsausprägung ein positiver Einfluss auf sensomotorische und schlafassoziierte wie auf affektive Symptome gezeigt werden.

Wichtigstes Kennzeichen des Restless-Legs-Syndroms (RLS) ist ein Bewegungsdrang der Beine, oft verbunden mit Missempfindungen. Die Beschwerden treten vor allem abends oder nachts

auf und in Ruhesituationen. Der Lebensqualität besonders abträglich sind die Ein- und Durchschlafstörungen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Vigilanz und die geis-

tige und körperliche Leistungsfähigkeit am Tag.

Bisher weitgehend unterschätzt wurden die Auswirkungen des Restless-Legs-Syndroms auf den Affekt. Eine schwedische Arbeitsgruppe hat bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das Zwei- bis Vierfache erhöhtes Risiko für eine depressive Stimmungslage dokumentiert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine aktuelle Untersuchung in Deutschland (Abb. 1).

Für Ropinirol liegen zum Einsatz bei Restless-Legs-Syndrom Daten von rund 1 200 Patienten unter kontrollierten Bedingungen vor. In einem Drittel der Fälle betrug die Nachbeobachtungszeit zwölf Monate. Obwohl es sich mit einem IRLS (International restless legs scale)-Score von durchschnittlich 22 um eine Patientengruppe mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsausprägung handelte, kam es in allen Studien innerhalb von wenigen Tagen zu einer statistisch signifikanten Abnahme der mit der IRLS erfassten Beschwerden. Der rasch einsetzende Effekt betraf nicht nur die sensomotorische Symptomatik, sondern auch die Schlafqualität und Tagesvigilanz.

Zusätzlich hatte Ropinirol einen positiven Einfluss auf die affektive Komponente des Restless-Legs-Syndroms. Die-

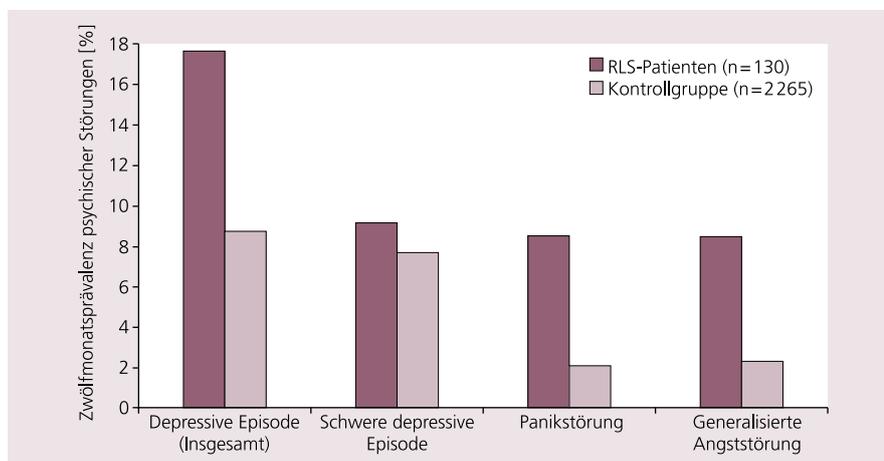


Abb. 1. Zwölfmonatsprävalenz psychischer Störungen (Munich-composite international diagnostic interview for DSM-IV) bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS) im Vergleich zu einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe [nach Winkelmann et al., 2005]