

Pramipexol bei Restless-legs-Syndrom

Doppelblinde, randomisierte plazebokontrollierte Studie über zwölf Wochen

Dopaminagonisten haben sich heute bei der Pharmakotherapie des Restless-legs-Syndroms in die erste Reihe eingeordnet. Für den Wirkstoff Pramipexol konnten Wirksamkeit und Sicherheit jetzt auch in einer grösseren randomisierten Studie dokumentiert werden.

NEUROLOGY

Das Restless-legs-Syndrom (RLS) spricht oft auf eine medikamentöse Behandlung an, insbesondere wenn eine Verstärkung der dopaminergen Neurotransmission erreicht wird. Bei intermittierender Symptomatik kann Levodopa eingesetzt werden, bei mittelschweren und schweren Symptomen sind Dopaminagonisten zum Mittel der Wahl geworden. Für den D2/D3-Dopaminrezeptor-Agonisten Pramipexol (Sifrol®) war eine Wirksamkeit beim Restless-legs-Syndrom aus sehr kleinen oder unkontrollierten Studien bekannt. Die vorliegende Untersuchung wollte dies an einem grösseren Patientenkollektiv und mit besserer Methodik prüfen.

Methodik

Die Studie war ein auf zwölf Wochen angelegter doppelblinder, randomisierter Vergleich von Pramipexol in drei verschiedenen Dosierungen (0,25 mg, 0,5 mg und 0,75 mg pro Tag) mit Plazebo. Bei den Arztbesuchen während der ersten drei Behandlungswochen erfolgte eine schematische Aufwärtstitration von einer Anfangsdosis von 0,125 mg/Tag zu den jeweiligen Zieldosierungen. In den folgenden neun Wochen erhielten die Patienten die fixe Erhaltungsdosis. Alle waren aufgefordert, ihre Medikation täglich jeweils zwei bis drei Stunden vor dem Zubettgehen einzunehmen.

Die teilnehmenden 344 Männer und Frauen zwischen 18 und 80 Jahren wurden an 43 US-amerikanischen Zentren rekrutiert. Alle entsprachen den diagnostischen Kriterien der internatio-

Merksätze

- Der Dopaminagonist Pramipexol war in dieser randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit Restless-legs-Syndrom Plazebo hinsichtlich Kontrolle der Symptome, Schlafzufriedenheit und Lebensqualität überlegen.
- Pramipexol war gut verträglich, am ehesten störten Übelkeit und Somnolenz. Hinweise für gehäufte Schlafattacken tagsüber ergaben sich nicht.

nen RLS-Studiengruppe und hatten mindestens während der vorangegangenen drei Monate wöchentlich zwei- bis dreimal an den typischen Symptomen gelitten.

Die Wirksamkeit der Behandlung wurde mit einem spezifischen Befragungsinstrument (IRLS) und der Clinical-Global-Improvement-Skala (CGI-I) überprüft. Daneben wurden auch sekundäre Endpunkte wie Symptomschwere, Tagessomnolenz und Lebensqualität mit gesonderten Evaluationsinstrumenten verfolgt und die Art und Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen dokumentiert.

Resultate

Von 555 im ursprünglichen Screening erhielten 344 die Studienmedikation, und 339 standen für die Schlussergebnisse zur Verfügung. Von diesen beendeten 281 (82,9%) das Studienprotokoll.

Für jede der drei Pramipexol-Dosierungen war die günstige Symptombeeinflussung, gemessen am mittleren IRLS-Score, statistisch signifikant grösser. Die Veränderungen am Ende des Behandlungszeitraums unterschieden sich für die drei Dosierungsgruppen jedoch nicht signifikant.

Gemessen mit der CGI-Skala, sprachen 72,0 Prozent der mit Pramipexol behandelten Patientinnen und Patienten auf die Therapie an, in der Plazebogruppe betrug die Responderrate bemerkenswerte 51,2 Prozent ($p = 0,0005$). Der Unterschied beim Behandlungserfolg war für jede der drei Pramipexol-Gruppen im Vergleich zu Plazebo jeweils signifikant.

Gemessen mit der IRLS-Skala, war die Responderate für Pramipexol insgesamt sowie für die drei Dosierungen ebenfalls besser als für Plazebo (62% vs. 52%; $p < 0,05$).

Die Tagesschläfrigkeit, die mit der Epworth-Sleepiness-Skala bestimmt wurde, nahm in der Pramipexol-Gruppe im Mittel um $1,8 \pm 0,2$ und in der Plazebogruppe um $1,4 \pm 0,4$ ab, ein nicht signifikanter Unterschied. Ein statistischer Trend zur Verringerung der Schlafneigung tagsüber war bloss unter der 0,25-mg-Dosierung zu verzeichnen ($p = 0,08$).

Bei der Erfassung der Lebensqualität war eine Verbesserung durch Pramipexol im Vergleich zu Plazebo nach sechs Wochen zu beobachten; diese Besserung hielt dann ohne Einbusse bis zur zwölften Woche an.

Von den 344 Patienten beendeten 63 die Studienteilnahme vorzeitig, wovon 38 (11%) wegen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (inkl. RLS-Verschlechterung oder andere Krankheit). Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, waren unter Pramipexol häufiger als unter Plazebo (12,4% vs. 7,0%). Häufigste unerwünschte Effekte waren Nausea, Kopfweg, Insomnie, Somnolenz und Schwindelgefühle. Anfälle plötzlicher Schläfrigkeit tagsüber wurden fünfmal berichtet, zwei Fälle unter 0,25 mg/Tag, ein Fall unter 0,5 mg/Tag Pramipexol sowie zwei Fälle bei Patienten der Plazebogruppe. Keiner dieser Fälle erreichte die Kriterien für eine ernsthafte Arzneimittelnebenwirkung.

Diskussion

Die Autoren stellen fest, dass Pramipexol bei Restless-legs-Syndrom in den Dosierungen von täglich 0,25 mg, 0,5 mg und 0,75 mg zur Reduktion der initial mittelschweren bis schweren Symptome sicher und effektiv ist. Damit konnte diese Untersuchung frühere kleine Studien bestätigen.

Weiter streichen die Autoren das günstige Sicherheitsprofil heraus. Zwar seien Nebenwirkungen und nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche besonders unter höheren Pramipexol-Dosen zu verzeichnen gewesen, in der Praxis könnten sie jedoch eine geringere Rolle spielen, da dann nicht das in dieser Studie gewählte rigide Dosissteigerungsschema zum Zuge kommen müsse.

Für die Praxis von Bedeutung dürfte auch sein, dass sich Behandlungseffekte unter Pramipexol bei diesen RLS-Patientinnen und -Patienten schon nach einer Woche, also schon unter der geringen Dosis von 0,125 mg pro Tag, einstellten. Deshalb

ist dies auch eine sinnvolle Einstiegsdosierung*. Unter den hier untersuchten höheren Dosierungen ergaben sich keine generell dosisabhängigen Pramipexol-Effekte. Es ist daher möglich, dass etliche Teilnehmende individuell zu hohe Dosen erhielten, die die Nebenwirkungsbilanz insgesamt etwas verdüsterten, argumentieren J.W. Winkelmann und Mitautoren.

Auch der erstaunlich hohen Plazeboansprechrate widmen die Autoren einige Worte mit dem Hinweis, dass ähnlich ausgeprägte Plazeboeffekte auch in anderen Behandlungsstudien bei RLS, beispielsweise mit Carbamazepin (Tegretol® und Generika), Clonazepam (Rivotril®), Levodopa und Dopaminagonisten wie Ropinirol (Adartrel®) beobachtet wurden. Dieses Phänomen spreche aber wohl eher für die doch subjektive Natur der Verlaufsmessung bei RLS als gegen die untersuchten Wirkstoffe.

In der bisher etablierten Therapie des Morbus Parkinson mit Dopaminagonisten haben Beobachtungen über plötzlich auftretende Schlafattacken tagsüber für Bedenken und Diskussionen gesorgt. Dieser Aspekt ist auch in der Behandlung des RLS relevant. Die Autoren interpretieren ihre Resultate als «generell beruhigend». Zwar sei Somnolenz unter Pramipexol häufiger rapportiert worden als unter Plazebo, die meisten derartigen Nebenwirkungen seien jedoch unter der 0,5-mg-Dosis beobachtet worden – während die Somnolenzhäufigkeit unter 0,75 mg mit derjenigen in der Plazebogruppe fast identisch war. Plötzliche Schlafattacken seien zudem unter Pramipexol nicht häufiger aufgezeichnet worden als unter Plazebo. ■

Halid Bas

Quelle:

J.W. Winkelmann et al. (Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston/USA): Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006; 67: 1034-1039.

Interessenlage: Die Studie wurde durch ein Forschungsstipendium der Firma Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals unterstützt.

* In der Schweiz ist Pramipexol (Sifrol®) für die symptomatische Behandlung des RLS zugelassen. Es stehen Tabletten à 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg und 0,75 mg zur Verfügung. Als Anfangsdosierung wird 0,125 mg empfohlen, mit Dosissteigerung bei Bedarf alle 4 bis 7 Tage bis zu einer maximalen Tagesdosis von 0,75 mg.