

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Gabapentin:
NEU-
RONTIN
(A, CH)

Oxycodon:
OXY-
CONTIN
(A, CH)

Rebound, das Auftreten von RLS-Symptomen am frühen Morgen und **Augmentation**, der vorgezogene Beschwerdebeginn bereits am frühen Abend und die Ausbreitung auf zusätzliche Körperregionen, stellen wesentliche Komplikationen der dopaminergen Therapie des RLS dar (a-t 2000; 31: 83-4). Nicht nur unter Levodopa, sondern auch unter Dopaminagonisten einschließlich Pramipexol und Ropinirol ist Augmentation beschrieben.^{14,16,19} Die kontrollierten Zulassungsstudien zu den beiden Neuerungen sind jedoch zu kurz, um Ausmaß und Verlauf dieser Komplikation hinreichend einschätzen zu können. Aussagekräftige Vergleichsstudien mit Levodopa oder auch mit den off label gebrauchten Opioiden wie Oxycodon (OXYGESIC) und Antikonvulsiva wie Gabapentin (NEURONTIN u.a.) fehlen.

STÖRWIRKUNGEN: Das für Dopaminagonisten typische Nebenwirkungsspektrum ist zu erwarten (siehe a-t 2006; 37: 46-8). Auch unter den geringeren Dosierungen bei RLS tritt bei mehr als jedem Dritten unter Ropinirol und bei bis zu jedem Fünften unter Pramipexol Übelkeit auf. Obwohl beide Mittel den Schlaf verbessern sollen, sind Somnolenz (12%) und Erschöpfung (8%) unter Ropinirol bzw. Müdigkeit (bis 11%) und Schlaflosigkeit (8%) unter Pramipexol ebenfalls häufig. Mit Schwindel muss bei beiden Mitteln bei jedem zehnten Patienten gerechnet werden. Wie bei der PARKINSON-Therapie kommen Schlafattacken vor. Unter Pramipexol wurde auch bei Patienten mit RLS bereits über pathologische Spielsucht berichtet (siehe auch a-t 2000; 31: 56 und 2005; 36: 84).^{7,8,21}

Dopaminagonisten beeinträchtigen die Blutdruckregulation. In den Kurzzeitstudien mit Ropinirol ist bei 0,8% der RLS-Patienten orthostatische Hypotonie beschrieben. Trotz des Ausschlusses von Patienten mit signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen kommt es bei 1% zur Synkope.²¹

KOSTEN: Die monatliche Therapie mit 2 mg/Tag Ropinirol (ADARTREL) kostet 72 € und damit ungefähr ein Viertel mehr als mit 0,35 mg/Tag Pramipexol (SIFROL; monatlich 56 €) und mehr als das Sechsfache von 125 mg/Tag Levodopa plus Benserazid (RESTEX; monatlich 11 €) als schnell freisetzende Zubereitung. Im Vergleich zur kombinierten Levodopatherapie mit zusätzlichem Retardpräparat (zusammen 25,86 €) ist fast das Dreifache auszugeben.

ROPINIROL UND PRAMIPEXOL IM KOSTENVERGLEICH (€)				Deutschland		Österreich	
				OP	Monat*	OP	Monat*
Ropinirol	ADARTREL	GSK	84Tbl 2 mg	200,36	71,56	-	-
Pramipexol	SIFROL	Boehr. I.	100 Tbl 0,35 mg	186,55	55,97	196,20	58,86
Levodopa+	RESTEX	Roche	100 Tbl 125 mg	36,83	11,05		
Benserazid			50 Tbl 125 mg			18,95	11,37
	RESTEX	Roche	100 RKps 125 mg	49,38	14,81		
	RETARD		50 RKps 125 mg			19,50	11,70

* Bei täglich 2 mg Ropinirol, 0,35 mg Pramipexol beziehungsweise 125 mg Levodopa plus Benserazid.

■ Für die seit April und Mai 2006 zur Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms erhältlichen Dopaminagonisten Pramipexol (▼SIFROL) und Ropinirol (▼ADARTREL) zeigt sich in 12-wöchigen Studien nur ein mäßiger Zusatznutzen im Vergleich zu Plazebo.

■ Mit Wirksamkeitsverlust nach längerer Einnahme ist zu rechnen. Langzeitdaten hierzu fehlen, ebenso Vergleichsstudien mit Levodopa plus Benserazid (RESTEX).

■ Eine wesentliche Komplikation langfristiger dopaminergischer Therapie des RLS, die Verstärkung (Augmentation) der Beschwerden, ist auch unter Pramipexol und Ropinirol beschrieben. Ausmaß und zeitlicher Verlauf lassen sich aufgrund der beschränkten Zulassungsdaten bei beiden Agonisten derzeit nicht überblicken.

■ Mit den typischen Störwirkungen von Dopaminagonisten ist zu rechnen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen sowie Schläfrigkeit.

■ Die Nutzendokumentation aller drei zugelassenen dopaminergen Arzneimittel bei RLS ist unzureichend,

insbesondere im Hinblick auf die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit.

■ Patienten, für die eine Behandlung in Betracht gezogen wird, sind über diese Situation aufzuklären.

■ Da ein Vorteil der Dopaminagonisten nicht belegt ist, bleibt unseres Erachtens das preiswertere Levodopa/Benserazid Mittel der ersten Wahl.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie „Restless Legs Syndrom und Periodic Limb Movement Disorder“; <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-081.htm>
- 2 OERTEL, W.H. et al.: Dtsch. Ärztebl. 2000; 97: A2932-40
- 3 HENING, W.A. et al.: Sleep 2004; 27: 560-83
- 4 HENING, W.A. et al.: Sleep 1999; 22: 970-99
- 5 MONTPLAISIR, J.: Sleep Med. Rev. 2006; 10: 147-51
- 6 WOLOSIN, S., SCHWARTZ, L.M. PloS Medicine 2006; 3: e170
- 7 Boehringer Ingelheim: Fachinformation SIFROL, Stand Apr. 2006
- 8 GlaxoSmithKline: Fachinformation ADARTREL, Stand Mai 2006
- 9 BOGAN, R.K. et al: Mayo Clin. Proc. 2006; 81: 17-27
- 10 TRENKWALDER, C. et al.: J. Neurol. Neurosurg. Psych. 2004; 75: 92-7
- 11 WALTERS, A.S. et al.: Mov. Dis. 2004; 19: 1414-23
- 12 ALLEN, R. et al.: Sleep 2004; 27: 907-14
- 13 EMEA CHMP Gutachten zu ADARTREL vom 3. Apr. 2006 unter: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/adartrel/Background%20Summary-de.pdf>
- 14 GlaxoSmithKline: Schreiben vom 22. Juni 2006
- 15 MATHIS, J.: Swiss Med. Wkly. 2005; 135: 687-96
- 16 Mayo Clinic: Restless legs syndrome overview <http://www.mayoclinic.com/health/restless-legs-syndrome/DS00191/D>
- 17 STIASNY-KOLSTER, K. et al.: Neurology 2004; 63: 2272-9
- 18 TRENKWALDER, C. et al.: Neurology 2004; 62: 1391-7
- 19 GSK, Study No SKF-101468/188, Stand 28. Feb. 2005 http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Ropinirole/III_101468_188.pdf
- 20 FERINI-STRAMBI, L.: Sleep Med. 2002; 3 (Suppl.): S23-5
- 21 US-amerikanische Produktinformation REQUIP, Stand Febr. 2006

Übersicht

IMMUNTHERAPIE (HYPOSENSIBILISIERUNG) ALLERGISCHER ERKRANKUNGEN (II)

Im ersten Teil der Übersicht (a-t 2006; 37: 56-8) haben wir allgemeine Therapieprinzipien und die Datenlage zum Indikationsbereich Heuschnupfen dargestellt. Jetzt folgt die Bewertung des Nutzens der Immuntherapie bei allergischem Asthma und bei Insektengiftallergien sowie ein Überblick über die Störwirkungen der Behandlung.

■ **Asthma bronchiale:** Die Immuntherapie zur Behandlung des allergischen Asthma bronchiale ist umstritten, da schweres Asthma als Risikofaktor für bedrohliche Schädigungen gilt. Die aktuelle deutsche „Nationale Versorgungsleitlinie Asthma“²¹ gibt eine zurückhaltende Empfehlung ab. Hingegen wird die Immuntherapie in der Leitlinie der deutschen Allergologen als gut untersuchte empfehlenswerte Therapieoption neben Allergenkarrenz und Pharmakotherapie bezeichnet, zumindest für junge Patienten mit Mono- oder Oligosensibilisierung und klarem Bezug der Symptome zur Allergenbelastung.² Wichtigste Grundlage der positiven Bewertung ist eine 2003 aktualisierte systematische Übersicht der COCHRANE Collaboration, in die 75 Studien mit insgesamt 3.188 Asthmapatienten mit vorwiegend milder Erkrankung eingeschlossen sind.³ Als Allergenquellen dienen unter anderem Hausstaubmilben (33 Studien), Pollen (20 Studien) und Tierhaare (10 Studien). An mehreren Untersuchungen haben auch Kinder und Jugendliche teilgenommen. Die Autoren berechnen auf Grundlage von 28 Studien eine Besserung in Symptomscores um 34%. In 22 Studien wird lediglich erfasst, ob sich Asthmasymptome bessern oder verschlechtern. Anhand dieser Arbeiten wird berechnet, dass je nach Allergen drei (Pollen) bis sechs (Hausstaubmilben) Patienten behandelt werden müssen, um bei einem eine Verschlechterung von Asthmasymptomen zu verhindern (Numbers needed to treat) oder fünf Patienten, um eine Eskalation der Asthamedikation zu verhindern. Ein Einfluss auf die Lungenfunktion kann jedoch nicht gesichert werden.

Die Datenbasis für die insgesamt positive Bewertung ist fragwürdig: 30 (40%) der 75 Studien erreichen im JADAD-