



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 29 041 T2** 2006.07.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 066 038 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 29 041.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/04269**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 914 882.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/048484**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.09.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.01.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.07.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/48** (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

79639 P **27.03.1998** **US**

(73) Patentinhaber:

**Pharmacia & Upjohn Co. LLC, Kalamazoo, Mich.,
US**

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänzler, 80333 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

SCHUELER, Peter, D-91054 Erlangen, DE

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON CABERGOLIN ZUR BEHANDLUNG VON "RESTLESS LEGS SYNDROM"**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Cabergolin und der pharmazeutisch akzeptablen Salze desselben zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Restless-Legs-Syndrom.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine neurosensorischmotorische Störung mit Parästhesien, Schlafstörungen und in den meisten Fällen periodischen Gliedmaßenbewegungen im Schlaf (PLMS).

[0003] Zwei Formen von RLS scheinen zu existieren: die idiopathische und urämische Form. In diesem Dokument werden beide Formen als RLS bezeichnet. RLS oder Restless-Legs-Syndrom ist durch (1) das Verlangen, die Beine zu bewegen, üblicherweise in Verbindung mit Parästhesien/Dysästhesien, (2) motorische Ruhelosigkeit, (3) eine Verschlimmerung oder ausschließliches Vorhandensein von Symptomen in Ruhe (d. h. im Liegen, Sitzen) mit zumindest partieller oder zeitweiliger Linderung durch Aktivität und (4) die Verschlimmerung von Symptomen während des Abends oder der Nacht gekennzeichnet. Gemäß der International RLS Study Group erlauben diese vier Minimal Kriterien bereits eine klinische Diagnose. RLS wird von einigen als eine Schlafstörung betrachtet, bei der eine Person eine unangenehme Empfindung in den Beinen spürt, die als Kribbeln, Brennen, Ziehen oder Schmerz beschrieben wird. Ein Bein oder beide Beine können betroffen sein. Die Empfindungen treten auf, wenn die Person mit RLS liegt oder über einen längeren Zeitraum sitzt, beispielsweise an einem Schreibtisch, beim Autofahren oder Betrachten eines Films. RLS-Symptome verschlimmern sich während Perioden der Entspannung und verminderter Aktivität. Die Abend- und Nachtstunden scheinen für an RLS Leidende beschwerlicher zu sein.

[0004] Sensorische und motorische Symptome bei RLS führen häufig zu schweren Schlafstörungen mit längerer Schlaf latenzzeit, verminderter Gesamtschlafdauer mit vermindertem oder nicht vorhandenem NREM-Schlaf und verminderter Schlaf effizienz. RLS-Patienten schlafen häufig am besten gegen Ende der Nacht oder während der Morgenstunden. Wegen des geringen Schlafs bei Nacht fühlen sich Personen mit RLS gelegentlich oder regelmäßig während des Tags schläfrig. Fast alle RLS-Patienten zeigen periodische Gliedmaßenbewegungen (PLM) während des Schlafs (PLMS) und auch im Wachzustand. Die Zahl der PLM und verwandte Parameter werden als Marker für die Schwere von RLS betrachtet, da PLM häufig mit nächtlichem Wachsein oder Aufwachen verbunden sind und, wenn sie während des Wachzustands auftreten, Patienten darin hindern, einzuschlafen. Daher wird die Durchführung einer Polysomnographie üblicherweise zur Bewertung der Wirksamkeit von Arzneimitteltherapien benötigt.

[0005] Infolge der Probleme sowohl im Schlaf als auch im Wachzustand können Personen mit RLS Schwierigkeiten mit deren Job, dem gesellschaftlichen Leben und Erholungsaktivitäten haben. RLS ist ziemlich häufig und immer schmerzlich. In der Vergangenheit nannten es einige "crazy legs". RLS-Empfindungen wurden als ziehende, zeichnende, krabbelnde, wurmartige, bohrende, beißende, Stift- und Nadel-, prickelnde und manchmal schmerzende Empfindungen beschrieben, die üblicherweise von einem überwältigenden Bedürfnis, die Beine zu bewegen, begleitet sind. Plötzliche Muskelzuckungen können auftreten.

[0006] Verschiedene Mittel wurden zur Behandlung von RLS verwendet. Jedoch ist derzeit keine Substanz für diese Indikation zugelassen.

[0007] Während der Jahre wurden mehrere Behandlungen für RLS vorgeschlagen. Typischerweise werden die Behandlungen in vier Kategorien gruppiert: Antikonvulsiva, Benzodiazepine, Opioide und dopaminerge Mittel.

[0008] Antikonvulsiva. Mehrere Antikonvulsiva wurden zur Verwendung bei der Behandlung von RLS getestet. Antikonvulsiva scheinen durch Verringerung sensorischer Störungen (die unangenehmen Empfindungen) und des Bedürfnisses, sich zu bewegen, zu wirken. Diese Arzneimittel sind besonders wirksam für einige, jedoch nicht alle Patienten mit deutlichen Symptomen zur Tageszeit, insbesondere Personen, die mit deren RLS verbundene Schmerzsyndrome aufweisen. Gabapentin (Neurontin) ist das Antikonvulsivum, das sich als bei der Behandlung der Symptome von RLS vielversprechend zeigte. Mögliche Nebenwirkungen von Gabapentin umfassen Benommenheit, Schläfrigkeit, Müdigkeit, erhöhten Appetit und Wackeligkeit. Die sedierenden Eigenschaften von Gabapentin können die Fähigkeit zum Betreiben von schweren Maschinen einschließlich eines Motorfahrzeugs beeinträchtigen.

[0009] Benzodiazepine. Mehrere Benzodiazepine einschließlich von Clonazepam (Klonopin), Nitrazepam, Lorazepam und Temazepam wurden zur Behandlung von RLS und manchmal der Verbesserung der Qualität des nächtlichen Schlafs verwendet. Benzodiazepine sind Sedativa des Zentralnervensystems, die RLS-Empfindungen oder Beinbewegungen nicht vollständig unterdrücken, jedoch ermöglichen, dass Patienten trotz der Probleme mehr Schlaf erhalten. Mehrere Arzneimittel in dieser Gruppe führen zu Benommenheit zur Tageszeit.

[0010] Opioide sind narkotische Analgetika (Schmerzmittel) und Relaxantien, die RLS und PLMS bei einigen Personen, insbesondere denjenigen mit schweren und unerbittlichen Symptomen von RLS unterdrücken können. Einige Beispiele für Medikationen in dieser Kategorie umfassen Codein, Propoxyphen (Darvon oder Darvocet), Oxycodon (Percocet, Tylox, Roxiprin), Pentazocin (Talwin), Hydrocodon (Vicodin) und Methadon.

[0011] Die therapeutische Wirkung von Opioiden wurde in der ursprünglichen Beschreibung von RLS durch Ekblom genannt. In jüngster Zeit wurde diese Wirkung in offenen klinischen Untersuchungen des Weiteren dokumentiert, siehe PT Trzepacz, EJ Violette, MJ Sateia (1984). Response to opioids in three patients with restless legs syndrome. *Am J Psychiatry*, 141:993-995, und WA Henning, A Walters, N Kavey, S Gidro-Frank, L Côté, S Fahn (1986). Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. *Neurology*, 36:1363-1366, (1986). In diesen Untersuchungen wurde ermittelt, dass RLS durch Naloxon, einen Opioidrezeptorantagonisten, reversibel ist. Opioide sind wirksame Suppressoren von RLS und PLMS, doch tragen sie das Risiko eines Missbrauchs und die Gefahr der Grenze zur Sucht. Nebenwirkungen und nachträgliche Reaktionen umfassen Benommenheit, Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Halluzination und Kopfschmerz. Jedoch können in schweren Fällen und insbesondere bei Personen, die eine Hämodialyse erhalten, Opioide eine alternative Behandlung sein.

[0012] Dopaminerge Arzneimittel ergaben einige interessante Ergebnisse. Dopaminerge Mittel sind Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung von Parkinson-Krankheit verwendet werden und die in einigen Fällen offensichtlich eine kurzzeitige Erleichterung für einige Personen mit RLS ergeben können. RLS ist keine Form von Parkinson-Krankheit, sondern ein deutlich verschiedener neurologischer Zustand. Mehrere Untersuchungen zeigten, dass L-Dopa, wenn es mit einem peripheren Carboxylaseinhibitor in einem 10:1-Verhältnis gegeben wird, zur Behandlung von RLS wirksam ist. Siehe beispielsweise die folgenden Artikel: C Brodeur, J Montplaisir, R Marinier, R Godbout, "Treatment of RLS and PMS with L-dopa: a double-blind controlled study", *Neurology*, 35:1845-1848 (1988). J Montplaisir, R Godbout, G Poirier, M A Bédard, "Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa", *Clinical Neuropharmacology*, 9:456-463 (1986). C von Scheele, "Levodopa in restless legs", *Lancet*, 2:426-427 (1986). S Akpınar, "Restless legs syndrome with dopaminergic drugs", *Clinical Neuropharmacology*, 10:69-79 (1987).

[0013] Eine kontrollierte Untersuchung unter Verwendung von Polysomnographie(PSG)-Aufzeichnungen in einem Doppelblindprogramm zeigte ebenfalls, dass L-Dopa, das zweimal in der Nacht verabreicht wurde, eine signifikante Verringerung von zur Bettzeit auftretenden RLS und PLMS während der Nacht hervorruft. C Brodeur, J Montplaisir, R Marinier, R Godbout, "Treatment of RLS and PMS with L-dopa: a double-blind controlled study", *Neurology*, 35:1845-1848 (1988). In den meisten Fällen unterdrückt L-Dopa, 100 mg, in Verbindung mit dem Decarboxylaseinhibitor Carbidopa, 10 mg, RLS vollständig, obwohl ein Rückschlag (eine Erhöhung) von PLMS häufig im letzten Teil der Nacht beobachtet wird. J Montplaisir, R Godbout, G Poirier, M A Bédard, *Clinical Neuropharmacology*, 9:456-463 (1986). Die zwei Hauptnebenwirkungen, die bei mit L-Dopa behandelten Patienten häufig beobachtet werden, sind: 1) ein Rückschlag von Symptomen zur Tageszeit, wenn Patienten nur bei Nacht behandelt werden, und 2) eine Einzeldosis von L-Dopa zur Bettzeit verringert PLS im ersten Drittel der Nacht, induziert jedoch einen Rückschlag dieser Bewegungen im letzten Drittel der Nacht, wenn L-Dopa nicht mehr wirksam ist. Id. In ähnlicher Weise zeigte die gleiche Untersuchung, dass, wenn eine L-Dopa-Behandlung in der Mitte der Nacht wiederholt wird, Patienten mit schweren Fällen von neuem Parästhesie und Ruhelosigkeit zur Tageszeit erfahren.

[0014] Bromocriptin, ein D2-Rezeptoragonist, wurde ebenfalls bei der RLS-Behandlung verwendet. AS Walters, WA Henning, S Chokroverty, S Gidro-Franck. A double blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless leg syndrome: *Ann Neurol*, 1988, 24:455-458 (1988). Nach dem Verabreichen einer Dosis von 7,5 mg 1 bis 3 h vor dem Schlafen berichteten 5 von 6 Patienten eine bessere subjektive Verbesserung hinsichtlich Ruhelosigkeit und Parästhesie im Vergleich zu Placebo. Berichtete Nebenwirkungen waren vorübergehende Nasenverstopfung und Schwindel bei einem Patienten.

[0015] Pergolid, der Dopamin D1/D2-Agonist, (Halbwertszeit 7-16 h) in Kombination mit einer niedrigen Dosis von L-Dopa kann zu einer klinischen Verbesserung bei Patienten, die auf L-Dopa allein nicht ansprechen, füh-

ren, kann jedoch auch mehrere wichtige Nebenwirkungen, wie orthostatische Hypotonie und gastrointestinale Probleme, verursachen.

[0016] Die RLS-Internetseite <http://www.rls.org> hat folgendes über dopaminerge Arzneimittelbehandlungen zu sagen. Es ist anzumerken, dass die Internetseite Updates erhalten kann, die folgenden Angaben im März 1999 kopiert wurden. (Übersetzung) "Die primäre und Hauptbehandlung für RLS erfolgt mit dopaminergen Mitteln, die im Zentralnervensystem durch Verstärkung der Dopaminspiegel wirken, wobei Dopamin eine Chemikalie ist, die der Körper von Natur aus produziert und die die Lieferung von Botschaften zwischen Zellen im Nervensystem regelt". Jedoch gibt die Seite dann diese Warnung an: (Übersetzung) "Das dopaminerge Mittel, das sehr häufig verwendet wird, ist Carbidopa-Levodopa (Sinemet® DuPont-Merck). Die Vorteile der Verwendung von Sinemet® sind, dass dieses Arzneimittel am längsten verfügbar ist und das kostengünstigste dopaminerge Mittel ist. Sinemet® hat jedoch einen sehr wichtigen Nachteil: bis zu 85 % der Personen, die dieses Arzneimittel zur Behandlung von RLS nehmen, entwickeln ein als Verstärkung bekanntes Phänomen". Die Seite gibt eine weitere Beschreibung für Verstärkung. (Übersetzung) "Bei Verstärkung erfolgt folgendes: die übliche Dosis von Sinemet® ermöglicht eine Erleichterung deiner Symptome, so dass du bei Nacht schlafen kannst, doch entwickeln sich die Empfindungen, das Bedürfnis, sich zu bewegen, und die Ruhelosigkeit (häufig mit einer erhöhten Intensität) früher am Tag (während des Nachmittags oder sogar während des Morgens. Wenn dies geschieht, kannst du versucht sein, deine Sinemet-Dosis zu erhöhen, um diese Symptome zur Tageszeit zu behandeln, doch wäre dies der falsche Ansatz. Wenn sich eine Verstärkung entwickelt, verschlimmert das Erhöhen deiner Sinemet®-Dosierung einige Symptome eher als dass es sie verbessert. Die meisten Personen mit RLS, die eine Verstärkung entwickeln, müssen zu einer anderen Medikation wechseln".

[0017] (Übersetzung) "Obwohl Sinemet® für viele Personen gut wirkt und minimale Nebenwirkungen (primär gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz) hat, muss jede Person, die dieses Arzneimittel zur Behandlung von RLS einnimmt, das Potential zur Entwicklung einer Verstärkung klar begreifen. Eine weitere Überlegung, die du begreifen musst, besteht darin, dass, da Protein die Absorption von Sinemet® stört, du das Einnehmen einer Mahlzeit mit hohem Proteingehalt unmittelbar vor der Einnahme dieser Medikation vermeiden solltest".

[0018] Die Internetseite geht weiter und diskutiert andere mögliche Behandlungen.

[0019] (Übersetzung) "Ein neueres Arzneimittel, Pergolidmesylat (Permax®) ist zur Behandlung von RLS vielversprechend. Jüngere Untersuchungen zeigten, dass diese Medikation so wirksam wie Sinemet® ist und viel weniger Potential zum Verursachen einer Verstärkung besitzt (10 % für Permax® gegenüber 80 % für Sinemet®). Die Nachteile von Permax® bestehen darin, dass es teurer als Sinemet® ist und noch nicht lange verwendet wird, weshalb Ärzten das Verschreiben dieses Arzneimittels weniger geläufig ist. Die primären Nebenwirkungen sind Benommenheit, Übelkeit und Nasenverstopfung." (Übersetzung) "Bromocriptinmesylat (Parlo-del®) ist ein weiteres dopaminerges Mittel, das zur Behandlung von RLS verwendet wird. Die Ergebnisse von Untersuchungen im Hinblick auf die Wirksamkeit von Bromocriptin sind unterschiedlich, obwohl einzelne Patienten gute Ergebnisse berichteten." (Übersetzung) "Permax® und Parlodel® sind beide Dopaminrezeptoragonisten, was bedeutet, dass sie an der Dopaminbindungsstelle wirken, während Sinemet® die normale Produktion des Körpers von Dopamin verstärkt. Andere Untersuchungen legen nahe, dass mit Permax® (Pergolid) behandelte Patienten Toleranz gegenüber dem Arzneimittel entwickeln."

[0020] Unter Berücksichtigung der Probleme mit allen im Vorhergehenden genannten möglichen Behandlungen ist es fair, zu sagen, dass es keine optimal wirksame Behandlung für RLS gibt. Ein RLS-Patient, der ins Internet geht und die obigen Kommentare sieht, ist von den möglichen Behandlungen, wie Eisenergänzungen, Melatonin, Prozac®, Sinemet®, Klonopin®, Clonazepam, allen im Vorhergehenden genannten Arzneimitteln und Arzneimittelkategorien und selbst elektrische Stimulierung der Beine oder Füße vor der Bettzeit, überwältigt. Siehe <http://www.rls.org>. Im Internet kann man den Vorschlag finden, dass es kein gutes Behandlungsprotokoll für RLS gibt, das Medizinbücher über 15 verschiedene Behandlungen oder Protokolle auflisten, jedoch keine derselben sehr wirksam sind. Die folgende Äußerung eines an RLS Leidenden steht auf der RLS-Internetseite. (Übersetzung) "Ich habe das Gefühl, als ob Würmer in meinen Beinen kriechen und krabbeln. Ich muss mit meinen Füßen wackeln, um die Gefühle zu vertreiben. Manchmal am Abend, wenn ich mit dem Auto fahre oder im Kino sitze oder fernsehe, möchte ich immer noch meine Beine bewegen. Ich möchte sie direkt mit einem Hammer schlagen." <http://www.rls.org>

[0021] Derzeit kann ein Arzt versucht sein, Levodopa in Verbindung mit einem Dopadecarboxylaseinhibitor (DDCI), wie Carbidopa, zu verwenden. Kontrollierte Untersuchungen mit Levodopa erwiesen die vorteilhaften Wirkungen auf subjektive RLS-Symptome und Schlafqualität, die durch polysomnographische Untersuchun-

gen festgestellt wurden. Da Rezepturen mit regulärer Freisetzung häufig die therapeutische Abdeckung während der gesamten Nacht nicht beibehalten, werden Rezepturen mit nachhaltiger Freisetzung versucht. Obwohl viele RLS-Patienten ein hervorragendes Ansprechen auf Levodopa zeigen, bestehen zunehmende Anzeichen dafür, dass die relativ kurze Wirkdauer und die Verstärkung von Symptomen ein begrenzender Faktor einer Levodopatherapie sein können.

[0022] Verstärkung wird oben beschrieben, und sie umfasst ein früheres Einsetzen von RLS-Symptomen am Abend als vor der Behandlung, das Auftreten von Symptomen während des Tags, die Beteiligung von anderen Körperteilen (d. h. den Armen) oder eine erhöhte Schwere der Symptome. Daher sind alternative Behandlungsoptionen insbesondere bei Patienten mit schwerem RLS von großem Interesse. Die Wahl einer Richtung für eine mögliche Behandlung von RLS ist ein Problem für jeden behandelnden Arzt, da die möglichen bekannten Behandlungen schwere Nachteile zeigen.

[0023] Cabergolin, d. h. 1-((6-Allylergolin-8 β -yl)carbonyl)-1-(3-(dimethylamino)propyl)-3-ethylharnstoff, ist der Wirkstoff in DOSTINEX®- oder CABASER®-Tabletten, die in den Vereinigten Staaten, Europa und Lateinamerika als Behandlung für Hyperprolaktinämieerkrankungen und/oder als Behandlung für Parkinson-Krankheit vertrieben werden. Die Synthese und Verwendung von Cabergolin sind in US-A-4562892 offenbart.

[0024] Im Gegensatz zu anderen Agonisten der D2-Rezeptorfamilie ist Cabergolin pharmakologisch einzigartig, da es ein voller D2-Agonist mit partieller D1-Aktivität ist. Cabergolin hat eine einzigartige lange Wirkdauer von 24 h oder länger, siehe Ahlskog et al. (1996), Clin. Neuropharmacol, 19:202-212 (1996).

Zusammenfassung der Erfindung

[0025] Überraschenderweise und unerwarteterweise wurde ermittelt, dass Cabergolin und die pharmakologisch akzeptablen Salze desselben zur Behandlung der Symptome von Restless-Legs-Syndrom (RLS) an diese benötigende Patienten verabreicht werden können. Es ist besonders wirksam zur Behandlung von RLS-Patienten, die für RLS-Verstärkung und/oder Toleranz empfindlich sind.

[0026] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Cabergolin oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes desselben zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten, der an Restless-Legs-Syndrom leidet.

Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen

[0027] Die verabreichte Menge von Cabergolin beträgt wahrscheinlich bis zu 10 mg/Tag, vorzugsweise bis zu 2 mg/Tag, beispielsweise 1 bis 2 mg/Tag. Dosierungen sollten allmählich erhöht werden. Vorausgesetzt, dass Patienten keine nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen zeigen, sollte die Dosierung titriert werden, um eine maximale therapeutische Wirkung zu erreichen.

[0028] Herkömmliche pharmazeutische Zubereitungen, die beispielsweise im Wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer wirksamen Dosis der aktiven Substanz bestehen, können verwendet werden. Beispiele sind pure oder überzogene Tabletten, Kapseln, Pastillen, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Pflaster. Tabletten sind bevorzugt.

[0029] Cabergolin ist überraschenderweise wirksam zur Behandlung von Patienten mit RLS aufgrund von dessen langer Halbwertszeit und da es an RLS Leidenden Vorteile verschafft, die durch keine andere Arzneimitteltherapie bereitgestellt werden.

1) Die einzigartige Arzneimittelaktivität kann eine nicht häufige Dosierung bereitstellen. Im Gegensatz zu allen anderen bekannten Verbindungen und insbesondere Dopaminagonisten kann Cabergolin für an RLS leidende Patienten lange andauernde Erleichterung bereitstellen. Eine zweimal tägliche Dosisgabe kann wirksam sein, doch ist eine einmal tägliche Dosisgabe bevorzugt und in einigen Fällen kann eine Dosisgabe von weniger als einmal täglich möglich sein. Einige Patienten können eine wirksame Erleichterung aufgrund einer Dosisgabe an jedem zweiten Tag oder sogar nur einmal pro Woche erhalten. Die Cabergolinverabreichung kann, muss aber nicht am Abend erfolgen.

[0030] Überraschenderweise wurde entdeckt, dass Cabergolin eine Halbwertszeit von 65 Stunden hat. Diese lange Halbwertszeit ergibt für RLS-Patienten einen unerwarteten Vorteil. Cabergolin kann wirksam sein, wenn es täglich, jeden zweiten Tag, dreimal pro Woche oder sogar einmal pro Woche gegeben wird. Bei einigen Patienten kann Cabergolin einem RLS-Patienten nur 1-, 2- oder 3-mal pro Woche in Abhängigkeit von dem spe-

ziellen Patienten und dessen individuellem Ansprechen auf das Arzneimittel gegeben werden. Vielleicht noch überraschender muss bei einigen Patienten Cabergolin nicht auf regelmäßiger Basis verabreicht werden. Wegen der einzigartigen Eigenschaften, die entdeckt wurden und hier beschrieben sind, kann Cabergolin an unterschiedlichen Zeitpunkten des Tages und vielleicht nicht einmal jeden Tag verabreicht werden im Gegensatz zu derzeitigen Behandlungen für RLS, die von Patienten das Befolgen eines strengen Dosierungsschemas zur Beibehaltung der Erleichterung erfordern. Beispielsweise sollte bei Vergleich von Cabergolin mit Ropinirol, das einige Untersuchungen vorschlagen, dieses in Dosen von 1-, 2-, oder 3-mal pro Tag gegeben werden, um wirksam zu sein. Siehe William Ondo, "Ropinirole for Restless Legs Syndrome", *Movement Disorders*, 14: 138-140 (1999).

[0031] Der wirksame Dosisbereich beträgt 0,01 bis 10,0 mg/Tag und Patient, üblicherweise werden mehr als 0,1 mg einem Patienten pro Tag verabreicht, und vorzugsweise zwischen 0,25 und 10,0 mg/Tag, noch günstiger zwischen 1 und 6 mg/Tag, noch günstiger zwischen 1 und 4 mg/Tag und noch besser etwa 1 bis 2 mg/Tag und Patient p.o. Obwohl diese obigen Mengen mg/Tag angeben und typischerweise einmal oder zweimal pro Tag gegeben werden können, können sich überraschenderweise in diesen Dosierungen auf einer weniger als täglichen Basis gegeben werden. Obwohl das Arzneimittel einmal am Tag, zweimal am Tag gegeben werden kann, könnte es einigen Patienten nur dreimal pro Woche, zweimal pro Woche oder sogar einmal pro Woche gegeben werden. Für eine geringere als eine tägliche Dosisgabe können die Tablettengröße oder Verabreichungsmenge des Arzneimittels variieren und die pro Patient verabreichten mg Arzneimittel tatsächlich die oben vorgeschlagene mg/Tag-Dosis sein. Bei einer Verabreichung nach einem täglichen oder weniger häufigen Programm würden die hier genannten Tagesdosierungen nur für den Tag der Verabreichung gegeben sein. Es wird erwartet, dass der behandelnde Arzt den Patienten mit einer geeigneten Menge des Arzneimittels in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, die das Gewicht, Alter, die medizinische Vorgeschichte, den physiologischen Zustand, spezielle Bedürfnisse des Patienten und dergleichen umfassen, und einer geeigneten Titration des Arzneimittels versorgt.

[0032] Es wird angenommen, dass Patienten mit mildereren Formen von RLS weniger Arzneimittel benötigen, wobei in einigen Fällen 0,05, 0,1, 0,5 oder vorzugsweise 0,25 mg/Tag adäquat sein können. Von Patienten mit schwereren Formen von RLS und solchen, die mit anderen dopaminergen Mitteln behandelt wurden, wird angenommen, dass sie mehr Arzneimittel benötigen.

[0033] Zusätzlich zur langen Halbwertszeit scheint Cabergolin als Monotherapie wirksam zu sein, ohne dass die Verabreichung anderer Arzneimittel nötig ist. In einigen Fällen können Patienten, die mit Mehrfacharzneimittelformulierungen behandelt werden, beispielsweise mit zweimal pro Nacht verabreichtem Levodopa oder Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylaseinhibitor, wie Carbidopa, stattdessen mit nur einer Medikation, Cabergolin, behandelt werden. Dennoch ist in einigen Ausführungsformen dieser Erfindung Cabergolin plus Levodopa ebenfalls als neue Behandlung offenbart.

[0034] Cabergolin kann für jeden Patienten titriert werden, doch häufig muss es nur einmal täglich oder weniger genommen werden und es spielt sogar keine Rolle, an welchem Zeitpunkt des Tages es genommen wird.

II) Wir berichten hier, dass Cabergolin ein geringeres Auftreten der bei anderen RLS-Behandlungen üblichen schädlichen Nebenwirkungen aufweist, Nebenwirkungen, die als Verstärkung oder Rebound bekannt sind. Zusätzlich zu den obigen Beschreibungen wird Verstärkung oder Rebound hier des Weiteren beschrieben.

[0035] Verstärkung umfasst: a) ein früheres Einsetzen von RLS-Symptomen am Abend als vor einer Behandlung, b) Auftreten von Symptomen während des Tags, c) eine Beteiligung anderer Körperteile, typischerweise der Arme, oder d) ein erhöhter Schweregrad und eventuell die Entwicklung auch kurz nach dem Beginn einer Levodopatherapie. Das Auftreten von Verstärkung scheint bei Patienten mit schwerem RLS und bei höheren Levodopa-Dosierungen größer zu sein.

[0036] In einer Form kann Verstärkung bei RLS-Patienten als eine Zunahme der Schwere von RLS-Symptomen zur Tagzeit und anschließende Abnahme der Symptome zur Nachtzeit nach einer typischen Abendverabreichung der Arzneimittelbehandlung beschrieben werden. Noch breiter kann eine Verstärkung jede Zunahme von RLS-Symptomen, die einer ursprünglichen Abnahme von Symptomen infolge eines Arzneimittels folgt, bezeichnen. Sie kann bei einem Patienten auftreten, der in den ersten Tagen oder Wochen einer Behandlung gut anspricht, der jedoch dann eher eine Zunahme als eine Abnahme der Schwere von Symptomen aufweist. Verstärkung und/oder Rebound wurde häufig beobachtet, wenn ein RLS-Patient mit einem Arzneimittel, das ein dopaminerges Mittel ist, wie Levodopa, oder einen Dopaminagonisten, wie Pergolid oder Bromocriptin, behandelt wird. Das Auftreten einer Verstärkung wurde bei mit L-Dopa behandelten Patienten mit Raten von 27 % in

einer 12-Wochen-Untersuchung, siehe U Callado-Seidel, J Krazenwadel, TC Wetler, R Kohlen et al., *Neurology* 1999, 52:285-290, und 82 % von RLS-Patienten in einer anderen Untersuchung, siehe RP Allen, CJ Earley, *Sleep* 1996, 3:205-213, berichtet. In dieser letzteren Untersuchung trat eine Verstärkung bei 31 von PLMS-Patienten (periodic limb movements of sleep) und 82 % von RLS-Patienten auf. 50 % der RLS-Patienten mit Verstärkung benötigten eine Medikationsänderung. Von den 22 RLS-Patienten mit Verstärkung berichteten 100 % dieser Patienten 3 Hauptsymptome des erhöhten Schweregrades. Die erhöhten Symptome umfassten: a) zeitliche Ausdehnung – Symptome, die zur Bettzeit auftraten, traten nun früher am Abend auf. Bei einigen dehnten sie sich auf volle 24 Stunden aus, b) Zunahme der Intensität – milde Symptome zur Bettzeit oder am Abend wurden beschwerlich, c) Abnahme der Ruhezeit des Auftretens von Symptomen und 7 % der Patienten berichteten erhöhte Bewegung anderer Körperteile.

[0037] Rebound ist ähnlich Verstärkung mit dem Auftreten von RLS-Symptomen in den Morgenstunden frühzeitig nach dem Aufwachen. Einige Ärzte versuchen eine Behandlung durch Wechsel zu einer Arzneimittelzubereitung mit nachhaltiger Freisetzung und/oder durch eine zusätzliche Morgendosis von Levodopa. Es soll betont werden, dass das Problem von Rebound von nur einer Abnahme der Wirksamkeit während der Nacht, die auch bei einigen besonders schwer betroffenen Patienten beobachtet wird, verschieden ist.

[0038] Es gibt Berichte, dass der Dopaminagonist Pergolid bei Patienten, die eine Verstärkung unter Levodopa entwickelten, bei einem 6-monatigen Versuch mit offener Markierung Wirkung hatte. Andererseits wurde eine Verstärkung auch bei mit Pergolid behandelten Patienten (die wiederum auf dopaminerge Mittel ansprechen), jedoch in geringerem Grad und weniger schwer in zwei offenen Versuchen mit einem Folgezeitraum von 6 bis 28 bzw. 2 bis 39 Monaten berichtet. In einer Untersuchung litten 15 % der mit Pergolid behandelten Patienten an einer Verstärkung, siehe CJ Earley, RP Allen. Pergolid und Carbidopa/Levodopa wurden bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms und periodischer Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) in einer aufeinander folgenden Reihe von Patienten verwendet. In dieser Untersuchung sprachen 21 von 51 Patienten auf Levodopa an, 26 von 51 wechselten zu Pergolid, 19 von 26 Pergolidpatienten sprachen gut an, jedoch zeigten 4 von 26 Pergolidpatienten Verstärkung. PLMS-Patienten schienen gut auf L-Dopa, RLS-Patienten auf Pergolid anzusprechen.

[0039] Es ist unklar, warum einige Patienten ein Reboundphänomen oder Verstärkung entwickeln und andere dies nicht tun. Klar ausgedrückt, wird eine Medikation benötigt, bei der die Patienten und der behandelnde Arzt eine gewisse Sicherheit besitzen, dass keine Verstärkung auftritt. Obwohl die Autoren hier keine Garantien aufstellen, dass eine Verstärkung mit Cabergolinbehandlung niemals auftritt, ist es viel weniger wahrscheinlich, dass eine Verstärkung oder Rebound bei mit Cabergolin behandelten Patienten als bei mit anderen dopaminergen Mitteln, wie Levodopa oder Pergolid, behandelten Patienten auftritt.

[0040] Cabergolin scheint weniger der Nebenwirkungen Verstärkung oder Rebound, von denen bekannt ist, dass sie andere Arzneimittelbehandlungen erhaltenden Patienten Beschwerden bereiten, aufzuweisen. Die Nebenwirkung Verstärkung oder Rebound kann eine äußerst unangenehme sein, wobei der Patient weiß, dass der Preis, den er dafür bezahlen muss, dass seine Symptome anfangs gelindert werden, eine größere Intensität der Symptome später ist. Ein Patient, der Verstärkung oder Rebound erfährt, kann bei Nacht Erleichterung erhalten, die möglicherweise Schlaf ermöglicht, nur um am nächsten Tag das zwei- oder dreifache der üblichen Zahl periodischer Beinbewegungen zu erfahren. Ein Patient, der Verstärkungs- oder Reboundeffekte erfährt, würde stattdessen vorzugsweise lieber mit Cabergolin als mit einer Behandlung, bei der es notwendig ist "to rob Peter to pay Paul", für einen ordentlichen Nachtschlaf behandelt.

III) Wir berichten hier auch, dass Cabergolin bei der Behandlung der Symptome von RLS sehr günstig sein kann, lange nachdem Behandlungen mit anderen dopaminergen Mitteln und Dopaminagonisten, wie L-Dopa, aufgrund der Toleranz des Patienten gegenüber der Arzneimittelbehandlung unwirksam wurden.

[0041] Toleranz bei RLS-Patienten kann als Gewöhnung an eine Arzneimitteltherapie beschrieben werden. Dies bedeutet, dass entweder immer mehr Arzneimittel zur Linderung der gleichen Symptome, die zuvor mit kleineren Mengen des Arzneimittels behandelt wurden, notwendig ist oder wobei die gleiche Menge eines Arzneimittels immer weniger Linderung der behandelten Symptome ergibt. Es ist bekannt, dass Toleranz bei einer Levodopabehandlung von Patienten, die an RLS leiden, auftritt. Toleranz gegenüber einem Arzneimittel ist üblicherweise nach etwa drei bis sechs Monaten Behandlung mit einem Arzneimittel offenkundig. Toleranz gegenüber Levodopa tritt häufig auf.

[0042] Im Gegensatz zu bereits bekannten Dopaminagonisten ergibt eine Behandlung mit Cabergolin eine langzeitige Linderung der Symptome von RLS mit geringer Toleranz. Dies bedeutet, dass eine wirksame Behandlung ohne große Erhöhungen der Arzneimittelmenge, die dem Patienten gegeben werden muss, aufrecht-

erhalten werden kann. In den meisten Fällen zeigt eine einmalige Titration mit Cabergolin eine klinische Wirkung, wobei die Medikation nicht erhöht werden muss.

IV) Cabergolin ergibt verbesserte Schlafmuster bei Patienten mit anomalen Schlafmustern. Cabergolin ist besonders günstig zur Normalisierung der Schlafmuster von Patienten mit RLS. Viele Patienten mit RLS weisen anomale Schlafmuster auf und je schwerer die Symptome des RLS sind, desto schlechter schlafen diese Patienten. Als vielleicht größter Vorteil für an RLS leidende Patienten kann Cabergolin diesen Patienten einen guten Nachtschlaf bereiten.

[0043] Daher ist ersichtlich, dass Cabergolin eine langzeitige und verbesserte Behandlung mit einer bequemen und nicht häufigen Dosisgabe ohne die häufig bei anderen RLS-Behandlungen beobachteten unangenehmen Nebenwirkungen bietet.

[0044] Cabergolin kann häufig als Monotherapie im Gegensatz zur notwendigen Kombination mit anderen dopaminergen Mitteln, wie dies häufig erfolgt, gegeben werden. Für einige Patienten kann Cabergolin mit Levodopa kombiniert werden.

Erwartete Ergebnisse

[0045] In einem 12-wöchigen Pilotversuch mit offener Markierung wurden die Wirkungen einer einzigen Cabergolinosis am Abend auf die Symptome von RLS bei neun Patienten untersucht und die Ergebnisse sind hier angegeben. Siehe auch K Stiasny, W H Oertel, P Schüler (1998). Cabergoline in RLS, ENS, Nizza, Abstract. Zur Bewertung der Wirksamkeit und Tolerierbarkeit dieses langwirkenden Dopamin-(D1)/D2-Agonisten Cabergolin (Halbwertszeit > 65 h) untersuchten wir 9 Patienten, die zuvor unzureichend mit Levodopa behandelt wurden und teilweise Verstärkung unter Levodopa entwickelten, in einem Pilotversuch mit offener Markierung.

[0046] Die Wirksamkeit wurde durch Polysomnographie und subjektive Bewertungen festgestellt. Alle Patienten hatten zuvor partiellen Nutzen aus einer Levodopatherapie (entweder Standard oder langsame Freisetzung) gezogen und teilweise Verstärkung unter Levodopatherapie entwickelt. Am Untersuchungsbeginn erhielten alle Patienten eine gleichzeitige Medikation mit Domperidon (20 mg TID) und fünf standen noch unter Levodopatherapie (400-800 mg). Am Endpunkt standen alle Patienten auf Cabergolinmonotherapie (mittlere Dosis 2,1 mg, Bereich 1 bis 4 mg). Domperidon wurde bei allen Patienten aufgrund hervorragender Tolerierbarkeit gestoppt. Polysomnographiedaten zeigten eine signifikante Verringerung der Zahl periodischer Beinbewegungen (PLM) während der Zeit im Bett, PLM-Weckreaktionen und PLM-Aufwachvorgänge. Die Gesamtschlafdauer war verlängert, die Schlaflatenzzeit verkürzt und die Schlaffeffizienz erhöht. Alle Patienten berichteten signifikante Linderung von RLS-Symptomen oder wurden frei von diesen Symptomen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Cabergolin, das als eine einzige Abenddosis gegeben wird, bei Restless-Legs-Syndrom insbesondere bei Patienten mit schwerem RLS und denjenigen, die eine Verstärkung unter Levodopatherapie entwickelten, wirksam ist und gut toleriert wird.

[0047] Zusätzlich zur oben berichteten Linderung der Symptome von RLS besteht ein weiterer signifikanter Vorteil der Verabreichung von Cabergolin zur Behandlung von RLS. Viele Patienten, die L-Dopa oder L-Dopa plus Dopa-Decarboxylaseinhibitor erhalten, zogen Vorteil aus der kurzzeitigen Linderung der Symptome von RLS, obgleich mit den oben genannten Rebound- oder Verstärkungswirkungen, doch werden sie dann gegenüber der Behandlung "tolerant" und nach einem Zeitraum von üblicherweise 6 Monaten oder weniger sprechen sie nicht mehr gut auf die Behandlung an. Dies könnte in optischer Form durch ein Diagramm, das die zur Linderung von für RLS symptomatischen Ereignissen gegenüber der Zeit aufträgt, mit einer Behandlung zum Zeitpunkt 0 dargestellt werden. Wenn die Zeit nach einer Behandlung mit L-Dopa auf 6 Monate oder mehr zuläuft, ergeben die Daten ein Diagramm, das eine Kurve zeigt, die allmählich von einem hohen Punkt bei Beginn der Behandlung auf einen niedrigen Punkt nach 6 Monaten oder mehr einer Behandlung sinkt. Umgekehrt würden, wenn die Zeit nach einer Behandlung mit Cabergolin auf 6 Monate oder mehr zuläuft, die Daten ein Diagramm, das eine Kurve zeigt, die eine viel geringere Neigung mit Cabergolin als mit L-Dopa aufweist, von einem hohen Punkt am Beginn der Behandlung bis zu einem niedrigen Punkt nach 6 Monaten oder mehr einer Behandlung ergeben. Dieses Fehlen von Toleranz bei einer Behandlung mit Cabergolin ist äußerst überraschend und unerwartet.

[0048] Cabergolin kann zur Behandlung von RLS im Dosisbereich von 0,1 und vorzugsweise 0,25 bis 6 mg pro Person pro Tag gegeben werden, wobei 1-4 mg/Person pro Tag bevorzugt und 1-2 mg noch besser sind. Cabergolin kann bei einigen Patienten auch jeden zweiten Tag in diesen Dosierungen gegeben werden und dennoch Linderung von RLS ergeben.

[0049] Beschrieben wird hier ein Verfahren zur Herstellung eines Medikaments, das zur Behandlung von RLS verwendbar ist. Das Medikament kann unter Verwendung von Cabergolin als Wirkstoff plus Standardstreckmitteln, Formulierungen und Zubereitungen, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden.

[0050] Cabergolin kann Patienten gegeben werden, die niemals zuvor aufgrund von RLS behandelt wurden, oder es kann Patienten gegeben werden, die zuvor mit anderen Medikationen, insbesondere denjenigen, die im Abschnitt "Hintergrund" dieses Dokuments genannt sind, gegeben werden. Cabergolin ist besonders verwendbar für Patienten, die an Symptomen der Erkrankung leiden, die zuvor mit einem D2-Agonisten oder Levodopa oder L-Dopa behandelt wurden oder die derzeit mit derartigen Verbindungen behandelt werden.

[0051] RLS-Patienten, die 2-8 periodische Beinbewegungen (PLM) pro Stunde während des Schlafs erleiden, sind besonders gute Kandidaten für eine Cabergolintherapie, und Patienten, die 3-7, 4 oder 5 PLM/h erleiden, sind ebenfalls bevorzugte Kandidaten für das Arzneimittel.

[0052] Die obige Beschreibung sollte diese Erfindung vollständig beschreiben und einem Fachmann die praktische Durchführung ermöglichen. Naheliegende Varianten und Kombinationen der Erfindung mit im Abschnitt "Hintergrund" genannten Behandlungen sind erwartet und hier beschrieben. Ferner ist ein Beispiel zur weiteren Erläuterung der Erfindung angegeben. Die Beschreibungen geben Richtlinien, wie ähnliche Untersuchungen durchgeführt werden könnten, und für erwartete Ergebnisse. Offensichtliche Variationen dieses Beispiels sollten dem Fachmann offensichtlich sein.

Beispiel

[0053] Nach einem Basislinienzeitraum von zwei Wochen wurden alle Patienten mit Cabergolin in einem offenen Versuch 12 Wochen behandelt. Außer Levodopa mussten Patienten die Einnahme einer Medikation, von der bekannt ist, dass sie positive oder negative Wirkung auf RLS hat, zwei Wochen vor der Basislinie beenden (d. h. andere Dopaminagonisten, Benzodiazepine, Opioide oder andere psychotrope Mittel). Patienten, die auf einer Levodopatherapie waren, konnten entweder Levodopa vor Untersuchungsbeginn stoppen oder Levodopa während der Untersuchung fortsetzen, auslaufen lassen oder stoppen. Zur Verhinderung bekannter peripherer dopaminergischer Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Vertigo und arterielle Hypotonie, wurde Domperidon (in den Vereinigten Staaten nicht erhältlich) anfangs gleichzeitig als Medikation gegeben und auch, falls möglich, auslaufen gelassen. Cabergolin wurde mit 0,5 mg als eine Einzelabenddosis, die 2 h vor der Bettzeit gegeben wurde, gestartet und in Stufen von 0,5 mg erhöht, bis RLS-Symptome in der Meinung der Patienten klar verbessert oder verschwunden waren. Bei mit Levodopa behandelten Patienten wurde Levodopa allmählich verringert und, falls möglich, gestoppt. Die neurologische Fallgeschichte, Untersuchung, Elektrokardiogramm, Brustströntgenaufnahme und Polysomnographie wurden durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Selektionskriterien erfüllt waren. Eine PSG von zwei Nächten (einschließlich einer Nacht Adaptation) wurde durchgeführt, um die Diagnose und Aufnahme/Ausschlusskriterien zu bewerten, ungeachtet dessen, ob die Patienten Levodopa erhielten oder nicht. Nach einem Behandlungszeitraum von 12 Wochen wurden die Patienten erneut eine Nacht im Schlaflabor untersucht. Subjektive Bewertungen wurden für die Basislinie, nach 4 Wochen, 8 Wochen und am Endpunkt nach 12 Wochen erhalten. Zusätzlich wurden die Patienten durch Telefonanrufe überwacht, um nachteilige Ereignisse festzustellen und zu bestimmen, ob die Dosierung des Untersuchungsarzneimittels zu erhöhen, Levodopa zu verringern und Domperidon zu verringern ist. Das Zeitprogramm der Telefonanrufe war variabel und die Häufigkeit größtenteils vom Vorhandensein einer gleichzeitigen Levodopatherapie abhängig.

[0054] Aufnahmekriterien. Patienten wurden aufgenommen, wenn sie die minimalen Diagnosekriterien gemäß der International RLS Study Group erfüllten. Nach der Einstufung der klinischen Symptome an der Basislinie wurden Patienten einer Polysomnographie ohne eine für RLS spezifische Behandlung außer Levodopa unterzogen. Patienten wurden aufgenommen, wenn sie mehr als fünf PLM pro Stunde der Bettzeit (PLM-Index) und einen Schlafeffizienzindex (Gesamtschlafdauer pro Stunde Bettzeit) von weniger als 85 % aufweisen.

[0055] Ausschlusskriterien. Patienten mit Zeichen einer anderen Schlafstörung bei PSG, insbesondere Schlafapnoesyndrom (Atemstörungenindex > 5 pro Stunde Gesamtschlafdauer), wurden ausgeschlossen. Subjekte, die neuroleptische, antidepressive oder andere psychotrope Medikationen erhielten, oder mit einer schweren zusätzlichen Erkrankung (unter spezieller Berücksichtigung von Lungenfibrose) oder Drogenmissbrauch wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patienten mit etablierter oder vermuteter Überempfindlichkeit gegenüber Ergot-Derivaten und Patienten mit einer klinisch signifikanten Veränderung bei Routinelaboruntersuchungen wurden nicht aufgenommen. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen ohne sichere Kontrazeption wurden nicht zur Teilnahme an dieser Untersuchung zugelassen.

[0056] Dosierung. Die Untersuchungsmedikation war in Tabletten verfügbar, die 0,5 mg, 1 mg oder 2 mg Cabergolin (Cabaseril[®], Pharmacia & Upjohn, Erlangen, Germany) enthielten. Die Medikation wurde 2 h vor der Bettzeit genommen. Die Anfangstherapie bestand aus einer Tablette von 0,5 mg. Die Patienten konnten die Dosierung in Stufen von 0,5 mg erhöhen, wenn sie der Meinung waren, dass ihre RLS-Symptome einschließlich der Schlafbeeinträchtigung sich innerhalb von drei Tagen nicht ausreichend verbessert hatten. Die erhöhte Dosis konnte, falls notwendig, erneut erhöht werden. Alle Patienten erhielten zunächst eine Comedikation mit Domperidon 20 mg t.i.d., die auslaufen gelassen und, falls möglich, gestoppt werden konnte. Subjekte, die mit Levodopa vorbehandelt wurden, wurden gebeten, falls möglich, Levodopa gleichzeitig zu verringern.

[0057] Polysomnographieuntersuchungen. An der Basislinie und am Untersuchungsende nach 12 Wochen wurden PSG-Aufzeichnungen während einer Nacht (11 p.m. – 7 a.m.) durchgeführt, um Aufnahme/Ausschlusskriterien zu bewerten und primäre und sekundäre Wirksamkeitsparameter zu erhalten. Die Untersuchungen umfassten die Überwachung bzw. Aufzeichnung eines Elektroencephalogramms (EEG) (C3-A2, C4-A1), Elektrookulogramms, Chin-EMG, EMG beider Musculus tibialis anterior und ein Elektrokardiogramm (ECG). Die PSG-Verfahren verwendeten Standardverfahren, beispielsweise Pollmächer und Schultz. Bei Basislinienatmung wurden oronasaler Luftdurchfluss, Atmungsanstrengung und Sauerstoffsättigung durch Standardverfahren überwacht. Eine Schlafbewertung erfolgte ebenfalls nach Verfahren. PLM wurde punktmäßig bewertet, wenn sie Teil einer Reihe von mindestens vier aufeinander folgenden Bewegungen einer Dauer von 0,5-5 Sekunden mit einem dazwischen liegenden Abstand von 4 bis 90 Sekunden waren. Der PLM-Index wurde als Zahl der PLM pro Stunde der Bettzeit und der PLM-Weckindex als Zahl der PLM-Weckereignisse pro Stunden Gesamtschlafdauer berechnet. Die Schlafeffizienz wurde als Gesamtschlafdauer pro Stunde der Bettzeit bzw. Zeit im Bett und der Schlafbeginn als Zeitpunkt der ersten Periode von NREM 2, die mindestens 3 min dauerte, berechnet.

[0058] Subjektive Bewertungen. Nach jeder Aufzeichnungsnacht und bei jedem Besuch nach Woche 2 und 4 bewerteten Patienten die Schwere der Krankheit (normal bis äußerst krank), die therapeutischen Wirkungen durch Bewertung von deren globalen Verbesserungen unter Verwendung der globalen Eindrücke der Patienten (allgemeiner Zustand sehr viel schlimmer bis sehr viel besser), die Schwere der RLS-Symptome während der Zeit des Einschlafens, während der Nacht und während des Tags (Skala: 0 = nicht vorhanden bis 10 = sehr stark) und die Schlafzufriedenheit (sehr unzufrieden bis sehr zufrieden). Zusätzlich bewerteten Patienten ihre Lebensqualität, die das Wohlergehen und Klagen während der vorhergehenden Woche betraf, unter Verwendung einer modifizierten 50-mm-Hamburger Visual Analogue Scale. Die Patienten füllten ferner bei jedem Untersuchungsbesuch ein Schlaftagebuch aus, wobei die folgenden Symptome bewertet wurden: globale Feststellung über den Schlaf (sehr schlechte bis sehr gute Nacht), Schlaflatenzzeit, Schlafdauer, Häufigkeit von Aufwachvorgängen und Drang, die Beine zu bewegen, zum Zeitpunkt des Einschlafens, während der Nacht und während des Tags (Skala: 0 = nicht vorhanden bis 10 = sehr stark).

[0059] Bewertung des Arztes. Der Arzt bewertete die Schwere der Krankheit an der Basislinie (normal bis äußerst krank), die globale Verbesserung (allgemeiner Zustand sehr viel schlechter bis sehr viel besser) und die Nebenwirkungen unter Verwendung der klinischen globalen Eindrücke (CGI).

[0060] Sicherheit. Die Sicherheit von Cabergolin wurde durch die Art und Häufigkeit eines nachteiligen Ereignisses, klinisch signifikante Änderungen der Labordaten oder ECG und vorzeitigen Abbruch der Teilnahme an der Untersuchung festgestellt. Nachteilige Ereignisse wurden als ernst gegenüber nicht-ernst klassifiziert und durch Intensität, Beziehung zur Arzneimittelbehandlung, Häufigkeit, Verlauf und therapeutisches Eingreifen charakterisiert.

[0061] Statistische Analyse. Die statistische Bewertung wurde als behandlungsausgerichtete Analyse unter Verwendung von deskriptiver Statistik durchgeführt.

[0062] Die aktuellen Ergebnisse dieses Beispiels sind die folgenden:
 Subjekte. Neun Patienten (sieben Frauen und zwei Männer, mittleres Alter $54,1 \pm 8,7$, Bereich 38,1-64,3 Jahre) mit idiopathischen RLS während $23,1 \pm 13,7$ Jahren (Bereich 5-47 Jahre) nahmen teil. Sie waren zuvor trotz mehrerer Einstellungsversuche unzureichend mit Levodopa behandelt worden. Am Studienbeginn standen fünf Patienten unter Levodopa mit Dosierungen im Bereich von 400-800 mg. Alle hatten unter Levodopa Verstärkung entwickelt. Die übrigen vier Patienten erhielten während der Basislinienuntersuchung keine spezielle RLS-Medikation. Zwei Patienten waren zuvor mit anderen Dopaminagonisten behandelt worden, wobei einer unter niedriger Bromocriptindosierung (5 mg) schwere arterielle Hypotonie entwickelte. Unter Basislinienbedingungen betrachtete der Arzt die Patienten als äußerst krank (2), sehr krank (4) oder deutlich krank (3).

[0063] Medikation und Dosierung. Am Ende der Untersuchung (Bereich 84-89 Tage) standen alle Patienten unter einer Cabergolinmonotherapie (mittlere Dosierung 2,1 mg) mit Dosierungen im Bereich von 1,0 bis 3,0 mg bei 8 Patienten (1 mg bei 2; 1,5 mg bei 1; 2 mg bei 3; 2,5 mg bei 1; 3 mg bei 1). Ein Patient, der die Untersuchung mit 800 mg Levodopa begann, hatte schließlich 4,0 mg Cabergolin nötig. Cabergolin wurde q.d. am Abend zwischen 7 und 9 p.m. gegeben. Alle Patienten, die zunächst unter Levodopa standen, setzten die Levodopabehandlung während der Untersuchung nicht fort. Domperidon wurde bei allen Patienten aufgrund guter Tolerierbarkeit gestoppt.

[0064] Wirksamkeit. Polysomnographie: Die Analyse der zwei primären Endpunkte zeigte eine hervorragende Wirkung von Cabergolin im Vergleich zu Basislinienmessungen für die folgenden Parameter: 1) die gesamte Zahl der PLM während der Zeit im Bett war von $195,8 \pm 109,1$ auf $26,4 \pm 40,2$ signifikant verringert und 2) die Gesamtschlafdauer war um mehr als 1 h von $302,7 \pm 50,7$ min auf $379,4 \pm 59,8$ min verlängert. Sekundäre Polysomnographie-Wirksamkeitsparameter zeigten eine deutliche Erhöhung der Schlafeffizienz ($63,1 \pm 10,5$ % bis $79,1 \pm 12,5$ %) und die Schlaflatenzzeit war um fast eine halbe Stunde verkürzt ($42,4 \pm 49,1$ gegenüber $16,3 \pm 22,8$ min). Andere PLM-Parameter zeigten eine signifikante Verringerung des PLM-Index ($27,7 \pm 17,1$ gegenüber $3,6 \pm 5,3$), der PLM-Weckvorgänge ($51,7 \pm 42,3$ gegenüber $6,4 \pm 11,2$), des PLM-Weckindex ($10,4 \pm 7,8$ gegenüber $1,0 \pm 1,7$) und der Zahl der PLM-Aufwachvorgänge ($9,6 \pm 4,9$ gegenüber $1,0 \pm 2,0$ (siehe Tabelle 1).

[0065] Subjektive Bewertungen von Schlaf und RLS: Unter einer Cabergolinmonotherapie wurde die Schwere der Krankheit als viel weniger ausgeprägt bewertet, da sich die Patienten selbst als normal (5) oder grenzwertig (2) bei PGI bewerteten, und nur zwei sich als im Vergleich zur Basislinie mäßig krank bewerteten, wenn Patienten sich selbst als äußerst (2), sehr (4) oder deutlich (3) krank bewerteten. Der Allgemeinzustand wurde als sehr viel besser (6) oder viel besser (3) bei PGI unter Cabergolin bewertet. Globale Bewertungen der Schwere von RLS während der letzten Woche jedes Untersuchungsbesuchs zeigten, dass sich die RLS-Symptome während der Einschlafzeit ($4,9 \pm 4,3$ gegenüber $0,4 \pm 0,7$), während der Nacht ($6,7 \pm 2,7$ gegenüber $1,6 \pm 2,6$) und während des Tags ($5,1 \pm 3,4$ gegenüber $0,8 \pm 1,7$) signifikant verbesserten. Alle Patienten berichteten eine signifikante Linderung von RLS-Symptomen oder sie wurden frei von diesen. Am Endpunkt waren die Patienten mit ihrem Schlaf viel mehr zufrieden, da 2 sehr, 4 deutlich, 1 mäßig zufrieden und nur 2 mäßig unzufrieden waren im Vergleich zu Basislinienbedingungen, als alle Patienten sehr (1), deutlich (6) oder mäßig (2) unzufrieden mit ihrem Schlaf waren.

[0066] In den Schlaftagebüchern wurde die globale Qualität der vorherigen Nacht viel höher am Endpunkt (6,9) als an der Basislinie (3,1) auf einer Skala von 0 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut) bewertet. Außerdem mussten Patienten unter einer Cabergolinmonotherapie weniger häufig aufstehen (0,6-mal gegenüber 2,1-mal pro Nacht an der Basislinie).

[0067] Subjektive Bewertungen der Lebensqualität: Hamburger Visual Analogue Scales können in sechs Skalen, die die Lebenszufriedenheit ermitteln und sechs, die negative Gefühle und Klagen ermitteln, unterteilt werden. Die Patienten bewerteten ihre Lebensqualität auf einer Liste von vier/fünf Punkten viel besser als unter Basislinienbedingungen.

[0068] Arztbewertung der Schwere von RLS. Die Arztbewertung zeigte eine signifikante globale Verbesserung. Der allgemeine Zustand der Patienten wurde unter Cabergolin bei 5 Patienten als sehr viel besser, bei 3 Patienten als viel besser und bei 1 Patient als minimal besser bewertet.

[0069] Sicherheit. Nachteilige Ereignisse: Insgesamt 8 nachteilige Ereignisse, die wahrscheinlich mit den Untersuchungsarzneimitteln in Verbindung standen, wurden bei 5 Patienten berichtet. Wahrscheinlich verwandte Nebenwirkungen waren Vertigo (2), Benommenheit (2), Kopfschmerz (2), Diarrhoe (1) und Übelkeit bei 1 Patient, wobei das letztere zu einer zeitweiligen Dosisverringerung von Cabergolin führte. Es gab keine ernstesten Nebenwirkungen und kein Patient brach die Untersuchung ab. Alle nachteiligen Ereignisse waren temporär und wurden als mild bis mäßig betrachtet. Keine signifikanten Änderungen wurden in den Labordaten oder im ECG detektiert. Da die Gesamttolerierbarkeit hervorragend war, konnten alle Patienten Domperidon auslaufen lassen und schließlich beenden.

[0070] Diskussion. Die Ergebnisse dieses Pilotversuchs mit offener Markierung zeigen zum ersten Mal, dass der langwirkende Dopamin-(D1)/D2-Agonist Cabergolin bei der Behandlung von Restless-Legs-Syndrom sehr wirksam ist und gut toleriert wird. Eine 12-wöchige Behandlungsperiode mit einer einzigen Abenddosis von 1 bis 4 mg (Mittelwert 2,1 mg) Cabergolin führte zu einer vollständigen oder signifikanten Linderung der RLS-Symptome und einer deutlichen Verbesserung subjektiver und objektiver Schlafparameter bei allen Pati-

enten, die zuvor unzureichend mit Levodopa behandelt worden waren. Bei zwei Patienten, bei denen RLS-Symptome vollständig aufgehoben waren, verbesserte sich die subjektive Schlafqualität, doch waren sie immer noch mäßig unzufrieden mit ihrem Schlaf. Eine Reduktion der Cabergolindosierung konnte den Schlaf bei diesen Patienten ohne einer Verschlechterung der RLS-Symptome weiter verbessern, ohne RLS-Symptome zu verschlimmern, was die bekannte aufmunternde Wirkung von Dopaminagonisten als zugrunde liegende Ursache nahe legt. Die durch Levodopa hervorgerufene Verstärkung von RLS-Symptomen war unter Cabergolin bei allen unseren Patienten reversibel. Aufgrund guter Tolerierbarkeit wurde Domperidon bei allen Patienten auslaufen gelassen und schließlich gestoppt. Es gab keine ernsthaften nachteiligen Ereignisse und kein Patient brach die Untersuchung wegen Nebenwirkungen ab. Ferner beobachteten wir unter einer Cabergolinmonotherapie von 4 mg keine peripheren oder sonstigen dopaminergen Nebenwirkungen.

[0071] Mehrere jüngere Untersuchungen einschließlich von placebokontrollierten Doppelblinduntersuchungen zeigten, dass Levodopa eine wirksame Behandlung von Restless-Legs-Syndrom ergibt und daher erfährt es zunehmende Akzeptanz als die Behandlung der Wahl bei RLS. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (2 bis 4 h) behalten Rezepturen mit regulärer Freisetzung häufig eine therapeutische Abdeckung während der gesamten Nacht nicht bei. Versuche, mit dieser Schwierigkeit umzugehen, wurden mittels des Versuchs, eine Rezeptur mit nachhaltiger Freisetzung für Levodopa zu erzeugen, durchgeführt. Größere Probleme können eine Levodopatherapie, insbesondere bei Patienten mit schwerem RLS weiter komplizieren. In dieser relativen kurzen Behandlungsperiode beobachteten wir keine Verstärkung bei unseren Patienten. Obwohl die Probengröße beschränkt ist, zeigen unsere Ergebnisse, 1) dass Cabergolin bei der Behandlung von RLS wirksam ist, 2) dass es auch bei Patienten mit schwerem RLS wirksam ist und, was am wichtigsten ist, 3) dass es bei Patienten, die unter Levodopatherapie Verstärkung entwickeln, wirksam ist.

[0072] Cabergolin ist das erste chemische Mittel, das bei der Therapie von RLS 24 stündige Wirksamkeit bereitstellt.

Tabelle 1: Ergebnisse von Polysomnographiedaten an der Basislinie (fünf aus neun Patienten mit Levodopatherapie) im Vergleich mit dem Endpunkt unter Cabergolinmonotherapie

	Basislinie	Woche 12
Schlaflatenzzeit (min)	42,4 ± 49,1	16,3 ± 22,8
Gesamtschlafdauer (min)	302,7 ± 50,7	379,4 ± 59,8
Schlafeffizienz (%)	63,1 ± 10,5	79,1 ± 12,5
Zahl der PLM	195,8 ± 109,1	26,4 ± 40,2
PLM-Index	27,7 ± 17,1	3,6 ± 5,3
PLM-Weckvorgänge	51,7 ± 42,3	6,4 ± 11,2
PLM-Weckindex	10,4 ± 7,8	1,0 ± 1,7
PLM-Aufwachvorgänge	9,6 ± 4,9	1,0 ± 2,0

Patentansprüche

1. Verwendung von Cabergolin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz desselben zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten, der an Restless-Legs-Syndrom leidet.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die zu verabreichende Menge von Cabergolin bis zu 10 mg/Tag beträgt.
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Menge bis zu 2 mg/Tag beträgt.
4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die Menge 1 bis 2 mg/Tag beträgt.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Cabergolin in Kombination mit Levodopa zu verabreichen ist.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Patient zuvor mit Levodopa behandelt wurde oder gleichzeitig mit Levodopa behandelt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen