

Restless-legs-Syndrom: therapeutische Möglichkeiten

Oft ist eine Langzeitbehandlung notwendig

Bei der Behandlung des Restless-legs-Syndroms (RLS) reichen Allgemeinmassnahmen oft nicht aus.

Bei der medikamentösen Therapie der primären Form stehen dopaminerge Substanzen im Vordergrund.

SUSANNA FRIGERIO, JOHANNES MATHIS

Nicht pharmakologische Therapie bei RLS

Zum Zeitpunkt der ersten Konsultation beim Arzt hat der Betroffene meistens schon mehrere nicht pharmakologische Behandlungsversuche wie nächtelange Spaziergänge, kühlende Fussbäder oder Massagen hinter sich. Meistens sind diese Methoden jedoch ungenügend beziehungsweise zu kurz wirksam, als dass danach ein Einschlafen gelingen könnte.

Was gelegentlich noch verbessert werden kann, ist die Schlafhygiene mit dem Ziel, das Maximum an Schlafdruck zur Bettgezeit zu erreichen. Man sollte den RLS-Patienten von abendlichem Koffeinkonsum, Alkoholkonsum oder Einnahme schwerer Mahlzeiten abraten. Zudem sollten regelmässige Bettzeiten eingehalten und die Tagesaktivitäten gegen Abend gering gehalten werden sowie das Schlafzimmer ausschliesslich zum Schlafen benutzt werden. Tagesschlafchen sind nach Möglichkeit zu vermeiden!

Substanzen, welche ein RLS verstärken oder auslösen können (Neuroleptika, Antiemetika, Antidepressiva [SSRI, Mirtazapin, Amitriptylin], Betablocker sowie Genussmittel wie Schokolade, Koffein und Alkohol), müssen nach Möglichkeit abgesetzt beziehungsweise ersetzt werden, insbesondere wenn ein zeitlicher Zusammenhang der Medikation mit dem Auftreten oder einer Verschlechterung des RLS eruiert werden kann!

Medikamentöse Therapie bei RLS

Eisensubstitution

Eine ursächliche Therapie ist nur beim sekundären RLS möglich (1, 2). Insbesondere sollte ein Eisenmangel bereits bei Serumferritinwerten $< 50 \mu\text{g/l}$ substituiert werden. Die Eisentabletten sollten ausserhalb der Mahlzeiten eingenommen werden, zusammen mit Vitamin-C-haltigen Fruchtsäften. Nach zirka drei bis sechs Monaten Eisensubstitution sollte das

Ferritin kontrolliert werden. Ein idealer Ferritinwert sollte über $100 \mu\text{g/l}$, aber mindestens über $50 \mu\text{g/l}$ liegen. Falls der Ferritinwert trotz oraler Substitution nicht genügend angestiegen ist, muss intravenös substituiert werden.

Dopaminerge Therapie

Bei klar eingeschränkter Lebensqualität soll nicht zu lang mit einer potenziell sehr wirksamen und nebenwirkungsarmen Therapie zugewartet werden. Als Mittel der ersten Wahl gelten dopaminerge Medikamente, welche oft schon in geringen Dosen wirksam sind. Das Ansprechen auf eine dopaminerge Behandlung gilt als supportives Diagnosekriterium des idiopathischen und sekundären RLS.

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptomatik ist eine Therapie mit L-Dopa oder Dopaminagonisten die Therapie erster Wahl bei RLS. Zahlreiche Therapiestudien haben für beide Präparategruppen eine signifikante Wirkung im Vergleich zu Placebo sowohl auf die subjektiven Symptome wie auch auf die PLMS gezeigt. In der Schweiz sind L-Dopa (Madopar®; alle galenische Formen), Pramipexol (Sifrol®) und Ropinirol (Adartrel®) kassenzulässig. Bereits niedrig dosiert bewirken dopaminerge Substanzen in über 90 Prozent der Fälle eine Linderung der Symptome.

..... Merksätze

- Substanzen, welche ein RLS verstärken oder auslösen können (Medikamente sowie Genussmittel), müssen nach Möglichkeit abgesetzt beziehungsweise ersetzt werden.
- Eine ursächliche Therapie ist nur beim sekundären RLS möglich, insbesondere sollte ein Eisenmangel substituiert werden.
- Nach der kausalen Therapie der sekundären RLS-Formen erfolgt die rein symptomatische Behandlung beim idiopathischen und beim sekundären RLS primär mit nicht ergotaminwirksamen Dopaminagonisten oder L-Dopa, sekundär mit Antiepileptika und Opiaten.

Tabelle: Medikamentöse Behandlung bei RLS

Wirkstoff	Handelsname	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis	Halbwertszeit	Indikation (I), Nebenwirkungen (NW), Bemerkungen
Dopaminerge Substanzen					
Nebenwirkungen bei allen (NW*): Nausea, Hypotonie, Orthostase, Schwindel, Halluzinationen, Insomnie, Beinödeme, Rhinitis					
L-Dopa	Madopar DR® Sinemet CR®	50–62,5 mg	100–250 mg	1½–2 h	I: mildes/intermittierendes RLS; Gefahr der Augmentation bei schwerem RLS. NW* mild/selten
Pramipexol	Sifrol®	0,125 mg	0,5–1,5 mg	8–10 h	NW* moderat/gelegentlich; Schläfrigkeit
Ropinirol	Adartrel®	0,25 mg	0,5–4,0 mg	6–8 h	NW* moderat/gelegentlich; Schläfrigkeit
Pergolid	Permax®	0,025 mg	0,5–1,0 mg	12–16 h	I: Medikation der dritten Wahl wegen Fibrosiserisiko. 6-monatliche Kontrollen notwendig, inkl. Thorax-Rx und Echokardiografie. NW* häufig
Cabergolin	Cabaser®	0,25 mg	0,5–4,0 mg	~ 65 h	I: Medikation der dritten Wahl wegen Fibrosiserisiko. 6-monatliche Kontrollen notwendig, inkl. Thorax-Rx und Echokardiografie. NW* häufig
Rotigotin	Neupro®	2 mg/24 h	2–3 mg	~ 24 h	transkutane Applikation
Hypnotika					
Nebenwirkungen (NW*) bei allen: nächtliche Stürze (v.a. bei älteren Personen), «Hangover» am Folgetag, Gewöhnungseffekte					
Clonazepam	Rivotril®	0,25 mg	1,0–2,0 mg	30–40 h	NW* ausgeprägter
Zolpidem	Stilnox®	5,0 mg	10–20 mg	1,6 h	NW*
Zaleplon	Sonata®	5,0 mg	10–20 mg	1 h	NW*
Antiepileptika					
Gabapentin	Neurontin®	300 mg	1500–3000 mg	5–7 h	I: v.a. beim schmerzhaften RLS, RLS mit Polyneuropathie seltene NW: Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie
Carbamazepin	Tegretol® Timonil®	50 mg	100–400 mg	10–25 h	NW: Schläfrigkeit, Schwindel, Exanthem
Na-Valproat	Depakine® Orfiril®	300 mg	1000–3000 mg	5–20 h	NW: Gewichtszunahmen, Müdigkeit, Tremor, Haarausfall
Opioide und Opioidagonisten					
Nebenwirkungen (NW*) bei allen: Schläfrigkeit, Verstopfung, Nausea, trockener Mund, Pruritus, Gewöhnung und Abhängigkeit					
Dextro-Propoxyphen	Distalgesic®	100–200 mg	400–600 mg	6–12 h	NW*
Tilidin	Valoron®	50 mg	50–200 mg	3–5 h	NW*; Allergie auf Kapseln
Hydromorphon	Palladon Ret.®	4 mg	8–24 mg	12 h	NW*
Codein	Codein Knoll®	30 mg	180 mg	2½–3 h	NW*
Dihydrocodein	Codicontin®	60 mg	180 mg	3–5 h	NW*, häufig mild und selten
Tramadol	Tramal® Tramundin®	50 mg	300 mg	5–8 h	NW*
Oxycodon	Oxycontin® Oxynorm®	5 mg	20–30 mg	3 h	NW*
Methadon	Ketalgin®	2,5 mg	20 mg	12–22 h	NW*
Morphin-Sulfat	Sevredol® MST Continus®	10 mg	30–45 mg	4 h	NW*
Buprenorphin	TransteC®		105 µg/h		transkutane Applikation
Fentanyl	Durogesic®		100 µg/Tag		transkutane Applikation

Alle Angaben gemäss «Arzneimittel-Kompendium der Schweiz»; von einigen Substanzen können weitere Präparate und/oder Generika im Handel sein, die in dieser Tabelle aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht erwähnt werden.

Augmentation ist häufigstes Problem dopaminerger Therapie

Als häufigstes Problem bei einer länger dauernden Medikation mit L-Dopa hat sich in den letzten Jahren eine paradoxe Verschlechterung der RLS-Beschwerden in 50 bis 80 Prozent der Fälle gezeigt, welche als Augmentation bezeichnet wird (3). Diese ist gekennzeichnet durch ein früheres Auftreten der Symptome am Tag (mindestens 2 h früher als vor der Therapie), eine Ausbreitung der Symptome von den Unterschenkeln auf weitere Körperregionen (z.B. Arme), eine kürzere Latenz zwischen Beginn der Ruhephase (abliegen oder absitzen) bis zum Auftreten der Beschwerden sowie eine Zunahme der Intensität der Beschwerden. Oft ist die Augmentation auch von einem Rebound der Beschwerden bereits am frühen Morgen begleitet. Das Risiko der Augmentation ist vermutlich unter Therapie mit einem Retardpräparat (Madopar® DR oder Sinemet® CR) weniger hoch, liegt aber immer noch bei 30 Prozent. Wenn die Augmentation unter L-Dopa auftritt, soll ein Wechsel auf Dopaminagonisten eingeleitet werden. Auch unter Dopaminagonisten kann in zirka 5 bis 30 Prozent der Fälle eine Augmentation auftreten. In diesem Fall kann primär noch versucht werden, die RLS-Beschwerden durch eine vorsichtige Dosiserhöhung und mehrere über den Tag verteilte Dosen zu therapieren. Wenn dies aber misslingt, muss ein Wechsel auf Opiate oder Antiepileptika vorgenommen werden. In jedem Fall von Augmentation sollen auch der Eisenspiegel und der Ferritinwert nachkontrolliert werden. Ein relativer Eisenmangel fördert möglicherweise das Auftreten der Augmentation. Das Risiko einer Augmentation ist deutlich erhöht bei schweren RLS-Formen und hohen Dosen von L-Dopa. Deswegen sollten L-Dopa-Präparate nicht primär eingesetzt werden, wenn die RLS-Beschwerden bereits am Tag (vor 18 Uhr) auftreten. Diese Mittel können bei intermittierenden RLS-Beschwerden eingesetzt werden oder wenn die Symptome ausschliesslich am Abend im Bett auftreten. Der Vorteil von L-Dopa ist die einfache Aufdosierung. Man beginnt mit 125 mg eines Retardpräparates (Madopar DR® oder Sinemet CR®) am Abend zirka eine Stunde vor dem Schlafengehen und kann schon am folgenden Abend auf die definitive Dosis von 250 mg erhöhen. Weitere Dosissteigerungen sind aber nicht anzuraten.

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten können bei allen Formen von RLS eingesetzt werden und gelten als Mittel der ersten Wahl bei mittelschweren oder schweren Formen, wenn Beschwerden bereits am Tag vor 18 Uhr auftreten. Nachdem kürzlich bei den ergolinen (ergotaminwirksamen) Dopaminagonisten retroperitoneale, pulmonale und valvuläre Fibrosen beschrieben worden sind, gelten heute die nichtergolinen wirksamen Substanzen Ropinirol (Adartrel®), Pramipexol (Sifrol®) und Rotigotin (Neupro®) als Mittel der ersten Wahl. Cabaser (Cabaseril®) und Pergolid (Permax®) sollten deswegen nicht mehr primär eingesetzt werden und als Mittel dritter Wahl auch nur unter regelmässigen klinischen und radiologischen Kontrollen. Der Nachteil aller Dopaminagonisten ist die Notwendigkeit einer sehr langsamen Aufdosierungsphase, um Nebenwirkun-

gen wie Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden. Als vereinfachte Faustregel soll die Abenddosis ein bis zwei Stunden vor dem Schlafengehen um die kleinstmögliche Tablette (0,125 mg Pramipexol oder 0,25 mg Ropinirol) in wöchentlichen Abständen erhöht werden, bis ein befriedigender Effekt auf die Einschlafphase erreicht wird, oder maximal bis auf 1 bis 2 mg Pramipexol beziehungsweise 2 bis 4 mg Ropinirol. Bei typischem idiopathischem RLS kann initial aber durchaus eine gute Wirkung schon bei sehr kleinen Dosen erreicht werden. Wenn trotz langsamer Aufdosierung Übelkeit und Erbrechen auftreten, soll als Antiemetikum ausschliesslich Domperidon (Motilium®) in einer Dosis von 3 x 10 mg eingesetzt werden. Erste Studien wurden auch mit Rotigotin (Neupro®) bei RLS durchgeführt, wobei sich ähnlich gute Effekte abzeichneten wie mit den übrigen nicht ergolinen Dopaminagonisten. Interessant ist dieses Präparat in Zukunft wegen der transkutanen Applikationsform mit deutlich längerer Wirkdauer.

Opiate, Antiepileptika und Benzodiazepine

Bei Therapieresistenz und Kontraindikationen für eine Behandlung mit dopaminergen Substanzen, unvollständigem Ansprechen auf diese Monotherapie und insbesondere bei Augmentation unter Dopaminergika ist eine Kombination oder gar ein Wechsel auf Opiate oder Antiepileptika indiziert. Opiate und ihre Derivate erwiesen sich als effektiv in der Behandlung des RLS. Plazebokontrollierte Studien gibt es bis anhin lediglich für Oxycodon (Oxycontin®, Oxynorm®), welches nachweislich einen positiven therapeutischen Effekt beim idiopathischen RLS aufweist. Vor allem bei schmerzhaften RLS-Beschwerden erweist sich eine Behandlung mit Opiaten als effizient, jedoch sollte diese Indikation zurückhaltend gestellt werden, da ein gewisses Risiko von Toleranz und Abhängigkeit besteht. Bei Therapieresistenz auf andere Präparate soll aber auch nicht mit dem Einsatz von Opiaten zugewartet werden. Tramadol eignet sich eventuell auch als Reservemittel für die Nacht, wenn ein rascher Wirkungsbeginn nötig ist. Aus der Stoffklasse der Antiepileptika hat sich die Behandlung mit Gabapentin (Neurontin®) als Alternative bewährt, insbesondere in Fällen, in denen eine dopaminerge Therapie oder der Einsatz von Opiatderivaten kontraindiziert ist. Zudem bewährt sich Gabapentin besonders bei jenen Fällen, bei welchen gleichzeitig mit dem RLS eine zusätzliche Polyneuropathie vorliegt. Alternativen sind Pregabalin, Valproat und Carbamazepin, für welche allerdings keine Studien bei RLS existieren. Benzodiazepine inklusive Clonazepam (Rivotril®) können bei schwerer Insomnie hinzukombiniert werden, eine dauerhafte Behandlung sollte jedoch aufgrund des Abhängigkeitsrisikos nicht durchgeführt werden. Eine Behandlung mit Benzodiazepinagonisten wäre in diesem Fall vorzuziehen. Eine Kombinationstherapie aus dopaminergen Substanzen und Opiaten, Antikonvulsiva und Benzodiazepinen ist in seltenen Fällen notwendig. Es gibt allerdings keine kontrollierten Studien zur Kombinationstherapie, und eine solche sollte nur unter Regie eines erfahrenen Spezialisten durchgeführt werden.

Langzeittherapie und besondere Situationen

Weil beim RLS eine Langzeittherapie erforderlich ist, sind regelmässige Kontrollen beim Hausarzt unerlässlich. Hier sei ein besonderes Augenmerk auf die Augmentation und auf Komorbiditäten, wie zum Beispiel eine Depression, gelegt. Die Augmentation kann viel besser erkannt werden, wenn von Beginn an eine Schweregradskala verwendet wird. Dazu eignen sich zum Beispiel Parameter wie der Tageszeitpunkt, ab welchem die Beschwerden beginnen und die Ausdehnung der Beschwerden am Körper. Der beste Fragebogen ist der «Internationale RLS-Severity-Score» (www.restlesslegs.ch/de/fragebogen_schweregrad.cfm).

Bei einer antidepressiven Medikation muss berücksichtigt werden, dass viele ältere Antidepressiva (Trizyklika) ein RLS akzentuieren können, während umgekehrt für Bupropion (Wellbutrin®) ein positiver Effekt auch für das RLS erwartet werden darf.

In der Schwangerschaft leiden zirka 27 Prozent der Frauen an RLS-Beschwerden. Eine medikamentöse Therapie bietet sich höchstens im dritten Trimenon an, nachdem die Organbildung des Fetus abgeschlossen ist. Eisenpräparate, Magnesium oder eventuell Rivotril können bei schweren Verläufen, eventuell auch in den frühen Phasen der Schwangerschaft, gegeben werden.

Anlässlich von Hospitalisationen werden die RLS-Medikamente oft reduziert oder gar abgesetzt (präoperativ), was dann insbesondere bei gleichzeitiger Immobilisation für den RLS-Patienten eine Katastrophe ist. Es empfiehlt sich, dem Patienten vor der Hospitalisation zuhanden der nachbetreuenden Ärzte den «Leitfaden für den Anästhesisten» abzugeben (www.restless-legs.ch/de/docs/anaesthesie_info_dt.pdf).

Viele Patienten profitieren von einem Kontakt mit anderen Betroffenen in der schweizerischen Restless-legs-Selbsthilfegruppe: www.restless-legs.ch. ■

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Susanna Frigerio

Oberärztin

Neurologische Klinik und Poliklinik

Inselspital

3010 Bern

E-Mail: susanna.frigerio@insel.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Hening W. et al.: Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5: 237-246.
2. Vignatelli L. et al.: EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1049-1065.
3. Garcia-Borreguero D. et al.: Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007; 8: 520-530.