

# Medikamentöse Behandlung des Restless-legs-Syndroms

## Review mit Metaanalyse

Kleine plazebokontrollierte, randomisierte Studien weisen darauf hin, dass Dopaminagonisten oder Kalziumkanal-alpha2-delta-Liganden zur Linderung eines mittelgradig bis schwer ausgeprägten Restless-legs-Syndroms wirksam sein können. Allerdings kommt es dabei häufig auch zu unerwünschten Wirkungen.

### JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION INTERNAL MEDICINE

Das Restless-legs-Syndrom (RLS) ist durch Missempfindungen in den Beinen und einen zwingenden Drang zur Bewegung gekennzeichnet. Die Ätiologie des primären RLS ist nicht bekannt. Das Syndrom kann auch sekundär auftreten, etwa im Zusammenhang mit Eisenmangel, mit Nierenerkrankungen im Endstadium oder während der Schwangerschaft. Häufig findet man eine familiäre Häufung, die Ergebnisse entsprechender Genomuntersuchungen sind jedoch inkonsistent.

Im Jahr 1995 wurden von der International Restless Legs Syndrome (IRLS) Study Group Kriterien zur Diagnose er-

stellt und im Jahr 2003 überarbeitet. Ein primäres RLS liegt bei folgenden Kriterien vor:

- ❖ Es besteht ein starker Drang, die Beine zu bewegen, meist in Verbindung mit Missempfindungen.
- ❖ Die Missempfindungen oder der Bewegungsdrang beginnen oder verschlimmern sich in Ruhephasen, im Liegen oder im Sitzen.
- ❖ Die Missempfindungen oder der Bewegungsdrang bessern sich teilweise oder vollständig bei körperlicher Aktivität.
- ❖ Die Missempfindungen oder der Bewegungsdrang verschlimmern sich in den Abendstunden oder in der Nacht oder treten nur abends oder nachts auf.

Das RLS variiert in Ausprägung und Häufigkeit. Eine schwere Symptomatik kann sich negativ auf das Berufsleben und soziale Aktivitäten auswirken. Damit verbundene Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit sind häufige Gründe für einen Behandlungswunsch. Die Prävalenz des RLS beträgt in den USA bei Erwachsenen je nach Definitions- und Diagnosekriterien etwa 1,5 bis 7,4 Prozent.

Eine pharmakologische Behandlung ist üblicherweise Patienten vorbehalten, bei denen die Symptome häufig auftreten und mit einer mittleren bis schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden sind. Zur Behandlung sind von der Food and Drug Administration (FDA) derzeit die Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin sowie der Kalziumkanal-alpha2-delta-Ligand Gabapentin-Encarbil zugelassen. In einem systematischen Review mit Metaanalyse untersuchten amerikanische Wissenschaftler die Wirksamkeit und die Risiken pharmazeutischer Behandlungsoptionen für Patienten mit primärem RLS.

## Review mit Metaanalyse

In den Reviews wurden randomisierte kontrollierte englischsprachige Studien zum primären RLS (nach IRLS-Diagnosekriterien) eingeschlossen. Als primäres Outcome wurden Patienten mit einem Ansprechen von mindestens 50 Prozent im Vergleich zur Baseline auf der IRLS-Skala (Skalenbereich: 0–40) definiert. In ihrem Review werten die Wissenschaftler insgesamt 29 Studien aus.

## Dopaminagonisten

Die Wirksamkeit von Dopaminagonisten wurde in 18 randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien sowie in 2 vergleichenden Wirksamkeitsstudien untersucht. In 2 plazebokontrollierten Studien und in 1 Wirksamkeitsvergleichsstudie wurde der vom Mutterkorn abgeleitete (ergoline) Dopaminagonist Cabergolin evaluiert. Diese Substanz ist von der FDA nicht zur Behandlung des RLS zugelassen und wird in den USA aufgrund von Warnungen der Behörde im Hinblick auf potenzielle Herzklappenschädigungen nur selten angewendet. Die plazebokontrollierten Studien zu Cabergolin wurden deshalb nicht in den Review eingeschlossen. Ein Wirksamkeitsvergleich zwischen Cabergolin und Levodopa wurde separat ausgewertet.

Der Review umfasste 16 Studien zu Dopaminagonisten mit 4861 Patienten. In 5 Studien wurde Pramipexol, in 7 Ropinirol und in 4 Studien Rotigotin im Vergleich zu Placebo untersucht. Nur 2 Studien erstreckten sich über einen Zeitraum von mehr als 24 Wochen und keine über mehr als 28 Wochen. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag bei 55 Jahren, und 65 Prozent von ihnen waren Frauen.

In die meisten Studien wurden nur Patienten mit hoch mittelgradigem oder schwerem RLS ab einem IRLS-Score von 15 (Skalenbereich: 0–40) eingeschlossen, deren RLS seit mindestens einem Monat persistierte. Der durchschnittliche Baseline-IRLS-Wert betrug 25,1. In den Studien zu Rotigotin hatten 60 Prozent der Patienten zuvor bereits andere Medikamente erhalten, in den Studien zu Pramipexol waren es 26 Prozent und in den Untersuchungen zu Ropinirol 44 Prozent. Die Studienmedikamente wurden nicht nach Bedarf, sondern täglich

## Merksätze

- ❖ Dopaminagonisten oder Kalziumkanal-alpha2-delta-Liganden können die Symptomatik des Restless-legs-Syndroms verbessern.
- ❖ Dabei kommt es häufig zu unerwünschten Wirkungen.
- ❖ Die medikamentöse Behandlung sollte schweren Fällen des RLS vorbehalten bleiben.

**Kasten:****Medikamente zur Behandlung des Restless-legs-Syndroms****Dopaminagonisten**

- ❖ Pramipexol (Sifrol®)
- ❖ Ropinirol (Adartrel®)
- ❖ Rotigotin (Neupro® Matrixpflaster)
- ❖ Cabergolin (Cabaser® und Generika)

**Kalziumkanal-alpha2-delta-Liganden**

- ❖ Gabapentin-Enacarbil (nicht im AK der Schweiz)
- ❖ Pregabalin (Lyrica®)
- ❖ Gabapentin (Neurontin® und Generika)

**Weitere**

- ❖ Levodopa (Sinemet® und Generika)
- ❖ Morphin (Kapanol® und Generika)
- ❖ Oxycodon (Oxycontin®, Oxynorm®)
- ❖ Methadon (Ketalgin® und Generikum)
- ❖ Tramadol (Tramal® und Generika)
- ❖ Eisencarboxymaltose (Ferinject®)
- ❖ Bupropion (Wellbutrin®, Zyban®)

oral oder als transdermales Pflaster appliziert.

Die Ansprechrate war unter den Dopaminagonisten mit 61 Prozent signifikant höher als unter Placebo mit 41 Prozent. Zwischen der Wirksamkeit von Pramipexol und Rotigotin fanden die Forscher keinen evidenten Unterschied. Der Anteil der Responder auf der Skala CGI («clinician-assessed global impression») mit einer Einstufung von «viel besser» oder «sehr viel besser» war unter den Dopaminagonisten ebenfalls signifikant höher (68%) als unter Placebo (46%). Im Durchschnitt wurde auf der IRLS-Skala im Vergleich zur Baseline unter den Dopaminagonisten eine um 4,65 Punkte ausgeprägtere Verbesserung als unter Placebo beobachtet, wobei die Punktereduzierung unter Rotigotin (-6,09) ausgeprägter war als unter Pramipexol (-4,76) oder Ropinirol (-3,49). In der Wirksamkeitsvergleichsstudie war Cabergolin über einen Zeitraum von 30 Wochen bei Erwachsenen (n = 361) mit schweren Symptomen und einem durchschnittlichen IRLS-Score von 25,7 mit einer ausgeprägteren Reduzierung der IRLS-Skalenwerte im Vergleich zu Levodopa verbunden. Die gewichtete durchschnittliche Differenz betrug -7,0 Punkte (95%-KI: -9,1 bis -4,9).

Dopaminagonisten verbesserten nach Angaben der Patienten auch die Lebensqualität und den Schlaf im Vergleich zu Placebo. Zu unerwünschten Wirkungen in Verbindung mit Dopaminagonisten gehörten Übelkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit.

**Kalziumkanal-alpha2-delta-Liganden**

Die Kalziumkanal-alpha2-delta-Liganden Gabapentin-Enacarbil, Pregabalin und Gabapentin wurden in 7 randomisierten, placebokontrollierten Studien mit insgesamt 1096 Patienten evaluiert. Keine Studie erstreckte sich über einen längeren Zeitraum als 12 Wochen. Die Teilnehmer waren median 51 Jahre alt, und 60 Prozent waren Frauen. Der Baseline-IRLS-Score betrug durchschnittlich 24 Punkte, und das RLS dauerte median bereits 12 Jahre an.

Auch unter Kalziumkanal-alpha2-delta-Liganden wurden signifikant höhere Ansprechraten (61%) im Vergleich zu Placebo (37%) beobachtet. Die durchschnittlichen Verbesserungen auf der CGI-Skala betragen 74 Prozent unter der medikamentösen Behandlung und 44 Prozent bei Applikation von Placebo. Bei Gabapentin-Enacarbil war die Verbesserung im Vergleich zu Placebo signifikant, bei Pregabalin jedoch nicht. Die gepoolte gewichtete Reduzierung der IRLS-Punktwerte betrug -4,26 im Vergleich zu Placebo. Als unerwünschte Wirkungen traten Schläfrigkeit, Unruhe, Schwindel und Mundtrockenheit auf.

**Weitere Behandlungsoptionen**

In einer kleinen Studie mit 46 RLS-Patienten ohne Eisenmangel war intravenöse Eisencarboxymaltose bei einer Behandlung über 28 Tage mit einer signifikanten durchschnittlichen Verbesserung der IRLS-Werte (-8,9) im Vergleich zu Placebo (-4,0) verbunden.

In einer anderen Studie reduzierte das Antidepressivum Bupropion die IRLS-Symptom-Scores im Vergleich zur Baseline um 10,4 Punkte, während unter Placebo eine Verbesserung von -7,6 Punkten beobachtet wurde. Somit bestand zwar ein Trend zugunsten der Wirksamkeit des Antidepressivums, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied.

**Kommentar**

Die Autoren raten zu grosser Vorsicht bei der Übertragung der Ergebnisse auf

heterogene Patientenpopulationen. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich vorwiegend um langfristig erkrankte Personen mit schwerer Symptomatik, die bereits eine Reihe unwirksamer Behandlungen erhalten hatten. Im Gegensatz dazu präsentieren sich Patienten in der Allgemeinarztpraxis eher mit neu aufgetretenen leichteren Beschwerden oder mit Erkrankungen, deren Symptome denen des RLS ähneln können, wie nächtliche Beinkrämpfe oder eine vaskuläre oder neurogene Claudicatio. Kliniker und Patienten sollten zudem das ausgeprägte Ansprechen auf Placebo bedenken, schreiben die Wissenschaftler. In langfristigen Beobachtungsstudien wird über Abbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder unerwünschter Wirkungen berichtet. Dies weist darauf hin, dass der Behandlungsnutzen nicht über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden kann. Eine Augmentation wurde bei 2,5 bis 60 Prozent der Studienteilnehmer beobachtet; diese variierte beträchtlich entsprechend dem Dopaminagonisten, der Studiendauer, dem Studiendesign und der Erfassungsmethode. Zur Langzeitcompliance und zu langfristigen Nebenwirkungen der Kalziumkanal-alpha2-delta-Liganden liegen nur wenige Daten vor.

Für Patienten, die Dopaminagonisten oder Kalziumkanal-alpha2-delta-Liganden nicht vertragen oder bei denen sie nicht ausreichend wirken, gehören Opioide wie Morphin, Oxycodon, Methadon, sedative Hypnotika und Tramadol zu den empfohlenen Behandlungsoptionen. Diese Substanzen sind jedoch von der FDA nicht zur Behandlung des RLS zugelassen. Zudem besteht bei allen die Gefahr eines Missbrauchs, was vor allem angesichts der subjektiven Natur des RLS und des hohen Ansprechens auf Placebo bedenklich ist. Aus vier Studien geringerer Qualität geht auch eine Evidenz für die Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen, Nah-Infrarotlicht, Krafttraining und Walking hervor, jedoch nicht für Baldrianextrakt. ❖

**Petra Stöling**

Quelle: Wilt TJ et al.: Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis, JAMA Intern Med 2013; doi: 10.1001/jama-intermed.2013.3733.

Interessenkonflikte: keine deklariert.