

Neues zur Behandlung von Restless Legs

Derzeit noch keine gut wirksame und dabei gut verträgliche Dauertherapie verfügbar

Beim Symptom der «unruhigen Beine» (Restless-legs-Syndrom, RLS) handelt es sich um eine der häufigsten neurologischen Störungen. Diagnose und Quantifizierung eines RLS gestalten sich jedoch eher schwierig, sodass ein Einsatz von Medikamenten generell zurückhaltend und unter Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen sollte, zumal Langzeitdaten zur Effektivität und Sicherheit der Arzneimittel bis anhin fehlen. Der folgende Beitrag stellt aktuelle Studiendaten zur medikamentösen Therapie des RLS vor.

Der Arzneimittelbrief

Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Neurologie soll das RLS (syn.: Willis-Ekbom-Syndrom) mit einer altersabhängigen Prävalenz von 3 bis 10 Prozent zu den häufigsten neurologischen Störungen zählen (1). Nach Definition der International RLS Study Group (IRLS), die die Diskussion um diese Störung stark dominiert, gibt es vier «essenzielle Diagnosekriterien» für ein RLS:

1. Bewegungsdrang der Beine (evtl. auch der Arme), meist in Zusammenhang mit unangenehmen Missempfindungen in der betroffenen Extremität
2. Auftreten bzw. Verstärkung der Beschwerden in Ruhe
3. Besserung der Beschwerden bei Bewegung
4. Zunahme der Beschwerden abends oder nachts.

Hinzu kommen sogenannte diagnoseunterstützende Kriterien wie das Ansprechen auf 100 mg Levodopa (sog. L-Dopa-Test), eine positive Familienanamnese für RLS oder der Nachweis periodischer Beinbewegungen mittels Polysomnografie (1).

Der Schweregrad eines RLS wird in den meisten Studien mit Symptom-Score der IRLS gemessen. Dabei werden zehn Symptome abgefragt und mit insgesamt maximal 40 Punkten bewertet (1). Man unterscheidet ein mildes RLS (1–10 Punkte), ein mittelschweres (11–20 Punkte), ein schweres (21–30 Punkte) und ein sehr schweres RLS (31–40 Punkte). Auch Therapieeffekte werden mithilfe der Punkteverschiebungen auf der IRLS-Skala bewertet.

Über die Genese des RLS ist noch wenig bekannt. Da dopaminerge und opioidartig wirkende Arzneimittel Linderung bringen, geht man von einer Störung auf der Ebene dieser Neurotransmitter aus. Neben einer idiopathischen Form mit Familienanamnese wird eine sekundäre Form unterschieden, die mit verschiedenen Komorbiditäten (Eisen- oder Vitaminmangel, Störungen der Schilddrüsenfunktion, fortgeschrittene Nierenerkrankungen, Polyneuropathien, Radikulo- und Myelopathien, Friedreich-Ataxie, Zöliakie, Diabetes mellitus, rheumatische und onkologische Erkrankungen) einhergeht. Auch Arzneimittel können ein RLS auslösen beziehungsweise verschlechtern. Genannt werden Antidepressiva (z.B. Citalopram, Mirtazapin, Sertralin, Paroxetin, Mianserin, Lithium), Antipsychotika (z.B. Clozapin, Fluoxetin, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon), Interferon alfa, L-Thyroxin, Östrogene, Phenytoin, Saccharin, Simvastatin und andere. Bei Behandlung mit Antipsychotika wird eine von deren typischen Nebenwirkungen, die Akathisie, leicht mit RLS verwechselt. Dabei handelt es sich um eine sehr qualvolle Bewegungsstörung. Die Patienten können nicht still sitzen und müssen ständig hin und her laufen. Auch eine Verwechslung mit dem ADHS von Kindern und Jugendlichen ist möglich, wobei auch hier der Zeitbezug fehlt. Eine Komorbidität von RLS und ADHS wird allerdings in der Literatur erwähnt (2).

Da die Diagnose und die Quantifizierung eines RLS von vielen als «nebulös» angesehen und in Behandlungsstudien stets

MERKSÄTZE

- ❖ Die Therapieergebnisse beim Restless-legs-Syndrom sind nach wie vor unbefriedigend.
- ❖ Vor einer medikamentösen Behandlung sollten zugrunde liegende Erkrankungen oder Mangelzustände erkannt und behandelt werden.
- ❖ Levodopa und Dopaminergika sind Mittel der ersten Wahl zur Besserung der Symptome. Bei höheren Dosen und bei Langzeitgebrauch ist unter Levodopa bei 30–60% und unter Dopaminergika bei 10% der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptome zu rechnen («iatrogene Augmentation»).
- ❖ Verschiedene, meist teure und für diese Indikation nicht zugelassene Alternativen, wie Antikonvulsiva oder Opiode, können bei Patienten, die nicht oder schlecht auf Levodopa oder Dopaminergika angesprochen haben, nach entsprechender Aufklärung und Beachtung der Nebenwirkungen versucht werden.

Tabelle:

Vergleich von Pramipexol mit Pregabalin beim Restless-legs-Syndrom (nach [7])

Parameter	Plazebo n = 179	Pregabalin 300 mg/Tag n = 182	Pramipexol 0,25 mg/Tag n = 178	Pramipexol 0,5 mg/Tag n = 180
Effektivität Δ im IRL-Score (0–40) n. 12 Wochen	-6,9	-11,4	-7,8	-10,1
Positiver Effekt (Selbsteinschätzung)	46,8%	71,4%	51,2%	62,7%
Δ Schmerz (visuelle Analogskala)	-0,8	-1,9	-1,2	-1,2
Δ Aufwachen pro Nacht	-0,6	-1,2	-0,6	-0,4
Δ Schlafzeit pro Nacht	+0,4 h	+0,9 h	+0,5 h	+0,6 h
Sicherheit iatrogene Augmentation nach 52 Wochen	Keine Angabe	2,1%	5,3%	7,7%
UAW gesamt	Keine Angabe	85,2%	79,8%	77,8%
Absetzen der Studien- medikation wegen UAW	Keine Angabe	27,5%	18,5%	23,9%

ein deutlicher Plazeboeffekt gefunden wird, ist immer wieder der Verdacht geäußert worden, dass es sich beim RLS um eine «erfundene Erkrankung» handelt, deren medikamentöse Behandlung primär den pharmazeutischen Unternehmen nutzt (3). Mit dieser Sichtweise wird man der Störung, die auch schon Kinder und Jugendliche betreffen kann, jedoch nicht gerecht. Diese Kritik mahnt jedoch, eher zurückhaltend und sehr umsichtig mit den vorgeschlagenen Arzneimitteln umzugehen und immer wieder Nutzen und Risiken – auch im Verlauf – abzuwägen. Viele Patienten mit RLS benötigen oder wollen nämlich gar keine medikamentöse Behandlung, und Langzeitdaten zur Effektivität und Sicherheit der medikamentösen Therapie fehlen.

Medikamentöse Therapie

Die Therapie des RLS ist selten kausal, das heisst überwiegend an den Symptomen orientiert. Zunächst wird empfohlen, nach möglichen Auslösern, etwa einem Eisenmangel (Ziel: Ferritin > 50 µg/l), Schlafstörungen oder spätem Kaffeegenuss, zu suchen. Der Effekt dieser Empfehlungen ist jedoch nicht klar. So wird beispielsweise der Nutzen einer Eisensubstitution bei RLS, auch bei Mangelzuständen, in einem Cochrane-Review aus dem Jahr 2012 in Zweifel gezogen (4). Potenziell ungünstige Medikamente (siehe oben) sollten zumindest vorübergehend pausiert werden. Kontrollierte Studien zu nicht medikamentösen Therapiemassnahmen, wie Hydrotherapie, Massagen oder Dehnungsübungen, liegen unseres Wissens nicht vor. Da diese Massnahmen jedoch selten Schaden anrichten und die Patienten aktiv in die Therapie einbinden, sollte man sie zumindest begleitend empfehlen. Ziel der medikamentösen Behandlung ist eine höhere Schlaf- und Lebensqualität.

Levodopa in Kombination mit dem Decarboxylasehemmer Benserazid (Madopar®, retardierte Form: Madopar® DR) wird derzeit am häufigsten bei RLS angewendet. Die Patienten können sich mit der kurz wirksamen Form eine rasche Linderung verschaffen und mit der retardierten Form einen längeren oder vorbeugenden Effekt erzielen. Nach einem Cochrane-Review aus dem Jahr 2011 reduziert Levodopa im Vergleich zu Plazebo die Symptome eines RLS im Vergleich zu Plazebo um zirka 10 Prozent und erhöht die Lebens- und die Schlafqualität, nicht jedoch die Schlafdauer (5). Der positive Therapieeffekt wird mit Nebenwirkungen erkaufte: Etwa 40 Prozent der Patienten brechen eine Therapie mit Levodopa innerhalb eines halben Jahres wegen Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen ab (v.a. Übelkeit). Klinisch bedeutsam ist die «iatrogene Augmentation»: Bei längerer Anwendung und höheren Dosen (> 200–300 mg/Tag) können die Beschwerden bei bis zu 60 Prozent der Patienten zunehmen. Insbesondere treten dabei die Symptome um Stunden früher am Tag auf, und sie können sich auf andere Körperregionen ausdehnen (1).

Nicht ergoline Dopaminergika wie Pramipexol (Sifrol® und Generika), Ropinirol (Adartrel®, Requip®, Generika) und Rotigotin als Pflaster (Neupro®) sind teure Alternativen zu Levodopa und bei mittelschweren und schweren Symptomen (IRLS ≥ 15) zugelassen (1). Dopaminagonisten wurden in viel mehr Studien untersucht als Levodopa. Die Wirksamkeit wird in einem Cochrane-Review als moderat bezeichnet (Reduktion auf der 40-Punkte-IRLS-Skala gegenüber Plazebo um durchschnittlich 5,7 Punkte [6]). Die Dauer der Nachbeobachtung betrug in den 35 Studien sehr unterschiedlicher Qualität maximal ein Jahr. Über längere Anwendung ist wenig bekannt. Ein Vorteil der Dopaminergika gegenüber Levodopa ist, dass die Augmentation nicht so häufig eintritt (5–10%). Etwa jeder fünfte Patient bricht die Therapie mit Dopaminagonisten jedoch innerhalb eines Jahres wegen Wirkungslosigkeit, -verlust und Nebenwirkungen ab. Häufig sind Schlafstörungen und Übelkeit. Orthostatische Hypotension, Benommenheit und psychische Veränderungen (z. B. Kauf-, Spiel- oder Esssucht, Libidosteigerung) kommen selten vor, sind jedoch zu beachten. Vergleichende Studien zu den verschiedenen Dopaminagonisten gibt es nicht.

Ergoline Dopaminrezeptoragonisten wie Pergolid und Cabergolin sind ebenfalls untersucht und als wirksam befunden worden. Sie haben jedoch wegen der möglichen kardialen Nebenwirkungen (Herzklappenfibrose und -sklerose) ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis und sollten daher nicht verwendet werden (7).

Wegen der vielen Nebenwirkungen von Levodopa und Dopaminagonisten werden immer wieder Alternativen gesucht. Eine mögliche könnten Antikonvulsiva sein. Unter diesen sind Pregabalin und Gabapentin bisher am besten in kontrollierten Studien untersucht worden (1). Gabapentin ist in den USA seit 2011 für die Indikation RLS zugelassen. In Europa gibt es für beide Medikamente noch keine Zulassung in dieser Indikation, das heisst, die Anwendung bei RLS erfolgt als «off-label use».

Pfizer, der Hersteller von Pregabalin (Lyrica®), versucht, das nun zu ändern und hat eine multinationale, randomisierte, kontrollierte Studie durchführen lassen (8). Darin wurde

untersucht, ob Pregabalin beim RLS gleich stark wirksam ist wie der Dopaminagonist Pramipexol («non-inferiority») und wie häufig es unter beiden Wirkstoffen zu einer iatrogenen Augmentation kommt. Insgesamt wurden 719 Patienten an 102 Zentren in Nordamerika und Europa eingeschlossen. Die im «New England Journal of Medicine» publizierte Studie ist mit Skepsis zu betrachten. Der Erstautor hat nämlich nur den ersten Entwurf der Publikation verfasst; alle weiteren Fassungen wurden dann «mit der Unterstützung eines medizinischen Autors, der von Pfizer bezahlt wurde», geschrieben, also von einem professionellen Ghostwriter (vgl. [9]). Die Patienten wurden zunächst in vier Gruppen randomisiert und erhielten doppelblind 12 Wochen lang entweder 300 mg/Tag Pregabalin, 0,25 mg/Tag Pramipexol, 0,5 mg/Tag Pramipexol oder Placebo. Nach den 12 Wochen wurde die Placebogruppe geschlossen, und die Patienten wurden zu gleichen Teilen in die drei Verumarme verteilt, um die Häufigkeit von Nebenwirkungen über weitere 40 Wochen zu erfassen. Eingeschlossen wurden Patienten, die bereits mindestens sechs Monate lang an RLS litten und in mindestens 15 Nächten pro Monat Symptome hatten (mittlerer IRLS-Score 22,3 Punkte). Es nahmen überwiegend Frauen teil, das mittlere Alter betrug 54 Jahre, und das RLS bestand seit durchschnittlich fünf Jahren. Primärer Endpunkt war die Wirksamkeit von Pregabalin gegenüber Placebo nach drei Monaten. Pregabalin besserte die RLS-Symptome signifikant stärker als Placebo (Unterschied etwa 25% oder 4,5 Punkte auf der IRLS-Skala; vgl. *Tabelle*), und Lebens- und Schlafqualität wurden positiv beeinflusst. Auch Pramipexol schnitt besser ab als Placebo, statistisch signifikant jedoch nur mit der höheren Dosierung. Quantitativ waren die Effekte von 0,5 mg/Tag Pramipexol und 300 mg/Tag Pregabalin bei den meisten abgefragten Symptomen etwa gleich (*Tabelle*). Eine Augmentation wurde in allen drei Behandlungsarmen in den ersten Monaten sehr selten beobachtet (< 2%). Nach einem halben Jahr trat dieses Phänomen jedoch in den Pramipexolgruppen häufiger auf: Nach einem Jahr gaben 7,7 bzw. 5,3 Prozent eine Verschlechterung der Symptome an, aber nur 2,1 Prozent in der Pregabalingruppe. Hier scheint also Pregabalin einen Vorteil zu haben. Andere Nebenwirkungen waren insgesamt sehr häufig (80%; siehe *Tabelle*) und mit Pregabalin häufiger als mit Pramipexol. Die Abbruchrate betrug bei Pregabalin 27,5 Prozent; sie lag signifikant höher als bei Pramipexol (18,5% mit 0,25 mg/Tag bzw. 23,9% mit 0,5 mg/Tag). Am häufigsten waren bei Pregabalin Schwindel (21,4%), Somnolenz (17,6%), Müdigkeit (12,6%) und Kopfschmerzen (12,1%). Bei 0,5 mg/Tag Pramipexol traten am häufigsten Kopfschmerzen (19,4%), Übelkeit (14,4%) und Müdigkeit (12,2%) auf. Sechs Patienten in der Pregabalingruppe äusserten Suizidgedanken, drei in der Gruppe mit 0,25 mg/Tag Pramipexol und zwei mit 0,5 mg/Tag Pramipexol. Pregabalin scheint also mehr psychische Nebenwirkungen auszulösen und hat bekanntermaßen ein Abhängigkeitspotenzial (10). Daher sollte es nach unserer Einschätzung nur ausgewählten Patienten ohne Therapiealternativen oder solchen mit ausgeprägter Augmentation durch ein Dopaminergikum vorbehalten sein. Eine Alternative zweite Wahl zu Levodopa oder Dopaminergika sind Opioide, wie beispielsweise Oxycodon, Tramadol, Methadon oder Tilidin. Opioide werden besonders nach

iatrogener Augmentation und bei schmerzhaften Polyneuropathien mit RLS angewendet. Zu Tramadol und Methadon liegen nur wenige und kleine Studien beziehungsweise Fallserien vor, sodass hierzu keine Empfehlung abgegeben werden kann. Zu Oxycodon ist die Datenlage etwas besser. In der jüngst publizierten, doppelblinden RELOXYN-Studie wurde an 306 Patienten mit RLS und mangelnder Symptomkontrolle unter Standardtherapie mit Levodopa oder Dopaminergika die Wirksamkeit von retardiertem Oxycodon-Naloxon (Targin®) gegenüber Placebo getestet (11). Die Studie wurde von Mundipharma bezahlt, dem Hersteller des teuren Targin®. Die Kombination des Opioids mit Naloxon soll eine Obstipation verhindern (siehe auch [12]). Die Symptome der Patienten verbesserten sich mit dem individuell titrierten Opioid (mittlere tägliche Oxycodondosis 21 mg) auf der IRLS-Skala innerhalb von drei Monaten um $16,5 \pm 11,3$ Punkte (mit Placebo um $9,4 \pm 10,9$ Punkte). Nebenwirkungen, die auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, traten in den ersten drei Monaten bei 73 Prozent der Patienten mit Oxycodon-Naloxon auf und bei 43 Prozent mit Placebo. Eine iatrogene Augmentation wurde während der einjährigen Nachbeobachtungszeit nicht gefunden. Diese neueren Ergebnisse zeigen insgesamt, dass es eine generell gut wirksame und dabei gut verträgliche Dauertherapie des RLS noch nicht gibt. Ein für den individuellen Patienten geeignetes Medikament kann eigentlich nur durch «trial and error» gefunden werden. Nach unserer Auffassung handelt es sich weder beim Pregabalin noch beim Oxycodon-Naloxon generell um einen wesentlichen therapeutischen Fortschritt, die Medikamente könnten aber bei einzelnen Patienten vorteilhaft sein. Auch viele weitere Substanzen, die beim RLS überprüft wurden, darunter Tetrabenazin, Clonazepam und Levetiracetam, können mangels Studienevidenz nicht empfohlen werden. Am Ende bleibt die medikamentöse RLS-Behandlung meist unbefriedigend, und es sollte – wie stets – dem Patienten möglichst kein Schaden entstehen. ❖

Literatur:

1. Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD): S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-081L_S1_Restless-Legs-Syndrom_RLS_2012_1.pdf
2. Feldman HM, Reiff MI: N Engl J Med 2014; 370: 838–846.
3. Spence D: BMJ 2013; 347: f7615.
4. <http://summaries.cochrane.org/CD007834/iron-for-restless-legs-syndrome>
5. <http://summaries.cochrane.org/CD005504/levodopa-for-restless-legs-syndrome#sthash.NUFEUu3F.dpuf>
6. <http://summaries.cochrane.org/CD006009/dopamine-agonists-for-restless-legs-syndrome>
7. AMB 2007; 41, 30.
8. Allen RP et al.: N Engl J Med 2014; 370: 621–631.
9. AMB 2002; 36, 22c. AMB 2012; 46, 59.
10. AMB 2011; 45, 29.
11. Trenkwalder C et al., RELOXYN Study Group: Lancet Neurol 2013; 12: 1141–1150.
12. AMB 2009; 43, 65. AMB 2011; 45, 65.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief» Nr. 10, Oktober 2014. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber Dietrich von Herrath und Wolf-Dieter Ludwig.