

Dopaminagonisten beim Restless-legs-Syndrom

Annegret Czernotta

Dopaminagonisten sind Medikamente der ersten Wahl bei der Behandlung des Restless-legs-Syndroms. Der Review von Elias Zintzara untersucht die Qualität bislang publizierter Studien zu deren Wirksamkeit.

Typische Beschwerden des Restless-legs-Syndroms (RLS) sind quälende Missempfindungen wie Kribbeln, Krämpfe oder Schmerzen in den Beinen. Die Prävalenz liegt in der kaukasischen Bevölkerung bei 3 bis 10 Prozent. Das RLS kann idiopathisch, ohne erkennbare Ursache bedingt sein (primäres RLS) oder kann in Zusammenhang mit einem Eisenmangel, in der Schwangerschaft oder in Assoziation mit einer terminalen Niereninsuffizienz auftreten (sekundäres RLS).

Die Diagnose wird laut der Internationalen RLS-Study-Group anhand der klinischen Symptome gestellt, die 4 Kriterien beinhaltet:

1. einen Bewegungsdrang der Beine, meist assoziiert mit sensiblen Störungen unterschiedlicher Qualität oder Schmerzen,
2. der ausschliesslich in Ruhe und Entspannung auftritt und
3. durch Bewegung gebessert oder sistiert wird.
4. Eine zirkadiane Rhythmik mit Überwiegen der Symptome am Abend und in der Nacht ist Teil der Erkrankung.

Als Ursache wird eine genetisch verankerte Störung des Dopaminstoffwechsels im Gehirn vermutet, welche allein oder nach Hinzutreten einer Zweiterkrankung zu den RLS-Beschwerden führt. Eine Heilung der Erkrankung ist nicht möglich. Levodopa und Dopaminagonisten gelten in der Behandlung des RLS heute als Medikamente der ersten Wahl.

Der Review von Elias Zintzara, Department für Biomathematik, Universität Thessaly, Larissa, Griechenland und Zentrum für Clinical Evidence Synthesis in Boston, Massachusetts, und weitere Autoren unter-

suchte die Qualität bislang publizierter Studien zu den Dopaminagonisten unter Einbezug des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials). Bei diesem handelt es sich um ein Instrument zur systematischen Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT). Die Resultate dienen der Überprüfung von Wirksamkeit und Verträglichkeit im Management der Erkrankung.

Methodik

Die Autoren riefen insgesamt 348 Studien auf (PubMed n = 247, Cochrane n = 98). Eingeschlossen wurden 18 Studien. Einschluss in die Analyse fanden englischsprachige RCTs, die mit Erwachsenen durchgeführt wurden. Peer-reviewed RCT wurden eingeschlossen, sofern sie mehr als einen Dopaminagonisten versus Placebo untersuchten. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Krankheitsschwere vom Ausgangswert gemessen am IRLS-Gesamtscore (International-RLS-Severity-Skala) sowie dem CGI-I-Score (Clinical-Global-Impression-Improvement-Skala).

Der IRLS-Gesamtscore beinhaltet 10 Fragen (jeweils 0–4 Punkte, maximale Punktezahl 40, je höher, desto schlechter) bezüglich RLS-Symptomen und deren Einfluss auf Alltag und Stimmungslage.

Der CGI-I beruht auf einer 7-Punkte-Skala, die zeigt, inwieweit sich die Erkrankung durch die Intervention verbessert oder verschlechtert hat (1 = sehr verbessert, 7 = sehr verschlechtert).

In jeder Studie wurde die durchschnittliche Veränderung vom Ausgangs-IRLS-Score zwischen der Placebo- und der Behandlungsgruppe kalkuliert ($\Delta\mu$). Der Behandlungseffekt, basierend auf dem CGI-I-Outcome,

wurde mittels des relativen Risikos (RR) geschätzt. Eine Antwort wurde definiert als ein CGI-I-Score von 1 oder 2.

Ergebnisse

Im Vergleich der einzelnen Dopaminagonisten zeigt sich, dass die Differenz des $\Delta\mu$ (Vergleich Placebo und Behandlungsgruppe) signifikant grösser mit Pramipexol im Vergleich zu Ropinirol ist, hingegen nicht im Vergleich zu Rotigotin. Ähnliche Resultate zeigen sich in der Auswertung mit der CGI-I-Skala, die das relative Risiko berechnet.

Die einzelnen Dopaminagonisten im Überblick:

Pramipexol: Eingeschlossen wurden 6 Studien. Der gepoolte Behandlungseffekt, basierend auf der IRLS-Skala, war signifikant ($\Delta\mu = -6,63$; 95%-KI -9,15 zu -4,10). Betrachtet man den Effekt auf der CGI-I-Skala, war der Behandlungseffekt in der Behandlungsgruppe ebenfalls grösser als in der Placebogruppe (RR = 1,70; 95%-KI 1,41–2,04).

Ropinirol: Eingeschlossen wurden 5 Studien. Der IRLS-Score war signifikant ($\Delta\mu = -3,64$; 95%-KI -4,76 zu -2,51), ebenso der CGI-I-Score (RR = 1,39; 95%-KI 1,27–1,53).

Rotigotin: Eingeschlossen wurden 3 Studien. Der IRLS-Score lag bei $\Delta\mu = -5,62$ (95%-KI -7,64 zu -3,60), das gepoolte RR bei 1,49 (95%-KI 1,18–1,88).

Cabergolin: Eingeschlossen wurden 2 Studien. Der IRLS-Score lag bei $\Delta\mu = -12,4$ (95%-KI -18,3 zu -6,60). Eine Studie untersuchte das relative Risiko unter Bezugnahme der CGI-I-Skala und fand ein signifikantes Resultat (RR = 2,67; 95%-KI 1,62–4,39).

Sumanolol und Pergolid: Nur 1 Studie untersuchte den Effekt von Suminamol auf Patienten mit RLS und erzielte ein signifikantes Resultat auf der IRLS-Skala: $\Delta\mu = -3$ (95%-KI -5,57 zu -0,43). Signifikanz fehlte im CGI-I-Score (RR = 1,11; 95%-KI 0,86–1,41). Pergolid zeigte in einer Studie eine signifikante Verbesserung der Symptome im Vergleich zu Placebo ($\Delta\mu = -10,4$; 95%-KI -14,6 zu -6,22).

Verträglichkeit

Die gemessene Proportion der unerwünsch-

ten Ereignisse (95%-KI) für Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin lag bei 4,8% (2,0%–8,7%), 10,2% (2,6%–22,1%), 7,6% (1,31–8,5%). In der einzigen Studie zu Sumanolol lag dieser Wert bei 2% (0%–5,4%).

Diskussion

Den grössten Behandlungseffekt, basierend auf der IRLS-Skala, zeigen die Dopaminagonisten Cabergolin ($\Delta\mu = -12,4$) und Pergolid ($\Delta\mu = -10,4$). Beides sind Ergotamin-derivate und als First-line-Behandlung beim RLS nicht zugelassen. Ergotamin-derivate können zu Lungenfibrose, Retroperitonealfibrose oder einer Fibrose der Herzklappen führen.

Die Nicht-Ergotamin-Verbindungen Ropinirol, Rotigotin und Pramipexol (Sifrol®) zeigten Signifikanz im IRLS- und CGI-I-Out-

come, wobei Pramipexol wiederum effektiver ist als Rotigotin (transdermales Matrixpflaster) und Ropinirol. In der Schweiz sind nur die Dopaminagonisten Ropinirol (Adartrel®) und Pramipexol (Sifrol®) für die Indikation RLS offiziell zugelassen.

Im Vergleich Pramipexol versus Ropinirol war die Differenz im IRLS-Score grösser unter Pramipexol ($p = 0,04$). Die Autoren schreiben, dass Pramipexol eine grössere Effektivität und ein besseres Sicherheitsprofil aufweist und deshalb in der Behandlung des RLS zu favorisieren ist. Nachdem bislang davon ausgegangen wurde, dass unterschiedliche Studiendesigns für die Differenz ursächlich sind, schreiben die Autoren, das Resultat sei darauf zurückzuführen, dass Pramipexol eine längere Eliminationshalb-

wertszeit habe und am D3-Rezeptor wirkt, wohingegen Ropinirol primär am D2-Rezeptor aktiv ist.

Allerdings bemängeln die Autoren die Heterogenität der einbezogenen Studien und die kleinen Studienpopulationen, die die Aussagekraft des Reviews limitieren. Ausserdem brauche es Head-to-Head-Studien der einzelnen Dopaminagonisten, so die Autoren, um definitive Schlüsse ziehen zu können. ♦

Annegret Czernotta

Quelle: E. Zintzara et al.: *Randomized Trials of Dopamine Agonists in Restless Legs Syndrome: A Systematic Review, Quality Assessment, and Meta-Analysis, Clinical Therapeutics, Vol. 32, No. 2, 2010*