

Restless-Legs-Syndrom

Die Aktualität zur RLS-Therapie

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine klinische Diagnose. Für die Langzeitbehandlung von schwer betroffenen Patienten stehen zunehmend gut dokumentierte Pharmakotherapien zur Verfügung.

Das Restless-Legs-Syndrom ist charakterisiert durch einen Bewegungsdrang der Beine, oft verbunden mit unangenehmen Sensationen, was hauptsächlich in Ruhe am Abend und in der Nacht auftritt, bei Aktivität bessert und meistens zu einer schweren Schlafstörung führt. Das RLS muss von anderen Ursachen für Missempfindungen und Bewegungsdrang der Beine und auch von anderen Ursachen einer Insomnie abgegrenzt werden. Wenn sich keine ursächlich behandelbare, sekundäre Form eines RLS findet, stehen therapeutisch die Beseitigung aggravierender Faktoren und die symptomatische Behandlung im Vordergrund. Während der langfristigen Pharmakotherapie des meist lebenslang bestehenden RLS muss insbesondere die medikamentös induzierte Augmentati-on (paradoxe Verschlechterung des RLS) unter dopaminerger Therapie frühzeitig erkannt und behandelt werden. Neue Erfahrungen mit Alpha-2-delta($\alpha 2\delta$)-Liganden, Codein-Präparaten und Opi-aten helfen bei der Langzeitbehandlung von schwerer betroffenen RLS-Patienten.

Diagnose

Die Diagnose (Tab. 1) des RLS basiert auf vier obligatorischen klinischen Kriterien: (1) dem Drang, die Beine zu bewegen, oft verbunden mit unangenehmen Sensationen, (2) einer Verstärkung in Ruhe, also in sitzender und liegender Position, (3) einer eindeutigen Besse- rung während aktiven Tätigkeiten und (4) einer Verstärkung der Beschwerden am Abend oder während der Nacht. Alle vier Cha- rakteristika müssen vorliegen, sind aber noch nicht beweisend. Die RLS-Diagnose soll deswegen möglichst zusätzlich gestützt werden



Dr. med. Sebastian von Arx
Bern



Prof. Dr. med. Johannes Mathis
Bern

durch weitere typische Charakteristika wie eine positive Familien- anamnese, Ansprechen auf dopaminerge Therapie oder den Nach- weis von periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS).

Zusatzuntersuchungen sind für die Diagnose des RLS nicht zwingend. Eine Polysomnographie ist aber nötig, wenn der Ver- dacht auf eine zusätzliche Schlafstörung, etwa ein Schlafapnoe- Syndrom, besteht. Zur Erfassung von PLMS stellt die ambulante Fussaktigraphie eine kostengünstige Alternative dar. Dabei sollte das Fehlen vermehrter PLMS an der Diagnose von RLS zweifeln lassen. Ohne die oben erwähnten klinischen Kriterien kann die Diagnose eines RLS nicht allein aufgrund von PLMS gestellt wer- den, da diese auch bei gesunden älteren Personen vorkommen. Die Differentialdiagnose von RLS variiert in Abhängigkeit vom Haupt- symptom (Tab. 2). Bei Patienten mit Komorbiditäten wie einer Spi- nalkanalstenose oder Polyneuropathie lässt sich ein RLS oft schwer von den Symptomen dieser Erkrankungen abgrenzen. Vor einem Behandlungsversuch sollte hier mit dem Patienten geklärt werden, welches Zielsymptom behandelt wird.

Nach der Syndromdiagnose muss differenziert werden zwi- schen den teils kausal behandelbaren sekundären Formen und dem idiopathischen RLS, was eine fokussierte neurologische Unter- suchung und Laboranalysen (Tab. 3) beinhaltet. Die bestbelegten Ursachen sekundärer RLS sind Eisenmangel (auch ohne Anämie), Niereninsuffizienz und Schwangerschaft. Daneben sind Assoziati- onen mit Polyneuropathien oder Myelopathien beschrieben.

Die Bedeutung des RLS-Schweregrades

Nicht jeder Patient, der die Diagnosekriterien für RLS erfüllt, benö- tigt eine Behandlung. Ein Beschwerdeausmass von Krankheits- wert wird angenommen, wenn die Symptome an mindestens 2 bis 3 Tagen pro Woche vorhanden sind und den Patienten in seiner Lebensqualität beeinträchtigen. Zur Erfassung des Schweregrades der Erkrankung, die auch eine Verlaufsbeurteilung und insbeson- dere das frühzeitige Erkennen der Augmentation erlauben, stehen

TAB. 1 Diagnostische Kriterien zum Restless-Legs-Syndrom	
Essenzielle diagnostische Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bewegungsdrang Beine, gewöhnlich begleitet von unangenehmen Gefühlen in den Beinen. 2. Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Gefühle beginnen oder verschlechtern sich in Ruhe, z.B. beim Sitzen oder Liegen 3. Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Gefühle werden durch Bewegung teilweise oder vollständig gelindert 4. Der Bewegungsdrang und die unangenehmen Ge- fühle sind schlimmer am Abend oder in der Nacht
Unterstützende Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> 5. Positive Familienanamnese 6. Ansprechen auf die dopaminerge Therapie 7. Periodische Beinbewegungen im Wachzustand oder im Schlaf (PLM)
Assoziierte Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> 8. Variabler Beginn der Beschwerden mit chronisch progredientem Verlauf 9. Schlafstörungen 10. Normaler Neurostatus bei der idiopathischen Form

TAB. 2 Differenzialdiagnose beim Restless-Legs-Syndrom je nach führendem Symptom		
Parästhesien	Polyneuropathie:	Die sensorischen Symptome werden häufig als Taubheitsgefühl beschrieben, brennende Empfindungen sowie oberflächlich «in der Haut» verspürte Schmerzen. Fehlende zirkadiane Rhythmik, Akzentuierung während der Nacht möglich, keine Erleichterung durch Bewegung und Umhergehen. Assoziation mit RLS möglich.
Schmerzen	«Positional discomfort»:	Häufig nach längerem Sitzen oder Liegen in derselben Position. Erleichterung durch einfachen Positionswechsel im Gegensatz zum RLS, wo Beschwerden auch nach Positionswechsel rasch wieder auftreten.
	Enger Spinalkanal:	Maximaler Schmerz beim Abwärtsgehen; in liegender Position Schmerzmaximum in Rückenlage; meist kombiniert mit Rückenschmerzen.
	pAVK:	Schmerzzunahme beim Gehen, Erleichterung beim Sitzen oder Hinlegen
	Arthritis:	Symptomatik vorwiegend im Gelenkbereich, keine zirkadiane Rhythmik
	Painful legs and moving toes:	Painful legs and moving toes: Unwillkürliche Fuss- und Zehenbewegungen, kein Bewegungsdrang, eher Zunahme durch Bewegung. Beschwerden nicht zirkadian, einseitiger Beginn möglich, keine Insomnie (Verschwinden im Schlaf).
	Burning feet syndrome/ Erythromelalgie:	Symmetrische brennende Empfindungen in beiden Füßen oder weiteren Körperteilen; begleitende Hautrötung und erhöhte Hauttemperatur. Initial episodisches Auftreten; Auslösung durch körperliche Aktivität möglich.
	Wachstumsschmerzen:	bei Kindern, phasenweise für wenige Wochen, keine zirkadiane Rhythmik
Bewegungen, Zuckungen, Krämpfe	Nächtlich Wadenkrämpfe:	Meist Kontraktion eines einzigen Muskels, spürbar verhärtet. Erleichterung durch Dehnen. Ähnlich wie RLS Auftreten in zweiter Tageshälfte oder nachts. Keine sensiblen Symptome.
	Willentliche Fussbewegungen (Fussklappen/ Wippen):	Auftreten bei nervösen Individuen. Keine unangenehmen sensiblen Symptome, kein Bewegungsdrang. Keine zirkadiane Rhythmik.
	Painful fasciculation syndrome:	Schmerzhafte Faszikulationen in den Beinen, seltener in den Armen oder am Rumpf. Besserung in Ruhe!
Bewegungsdrang	Hypotensive Akathisie:	Bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie auftretend, innere Unruhe im Sitzen, Akzentuierung in den Beinen möglich. Erleichterung durch Umhergehen. Keine Symptome im Liegen, keine zirkadiane Rhythmik.
	Neuroleptikainduzierte Akathisie:	Innere Unruhe, Bewegungsdrang im gesamten Körper. Keine sensiblen Empfindungen, keine Schmerzen, kein zirkadianes Muster, Verwendung von Dopaminantagonisten (Neuroleptika, Antiemetika etc.).
	ADHD:	bei Kindern, innere Unruhe, keine Betonung in den Beinen, keine zirkadiane Rhythmik
Insomnie	Psychophysiologische Insomnie:	Einschlaf- und Durchschlafschwierigkeit, „angelerntes Verhalten“ mit verstärkter Besorgnis, nicht einschlafen zu können. Auch nach behandeltem RLS möglich.
	Depression und Angsterkrankungen:	agitierte Depression mit vermehrtem Bewegungsdrang und genereller innerer Unruhe. Keine Akzentuierung in den Beinen, keine zirkadiane Rhythmik.

verschiedene Skalen zur Verfügung. Für die Praxis geeignet ist v.a. die relativ grobe Einteilung nach der John Hopkins Scale (Tab. 4). Für eine genauere Einteilung muss die internationale RLS Severity Scale eingesetzt werden (siehe www.restless-legs.ch).

Therapie

Zunächst sollte nach Möglichkeit auf Medikamente und Genussmittel verzichtet werden, die RLS verstärken können (Tab. 3 B). Eine kausale Behandlung ist vor allem bei sekundärem RLS in Folge von Eisenmangel möglich. Obschon noch nicht abschliessend geklärt ist, welche Patienten mit RLS von einer Eisensubstitution profitieren, wird diese bei einem Ferritin < 50 µg/L empfohlen. Wenn orale Präparate zu einem unzureichenden Anstieg des Ferritins führen oder schlecht vertragen werden, stellt die intravenöse Gabe von Eisen eine Alternative dar.

Zur symptomatischen Behandlung des RLS stehen verschiedene Wirkstoffgruppen zur Verfügung (Tab. 5). Die Auswahl des Präparates ist dabei abhängig vom Schweregrad des RLS, von Komorbiditäten und zu erwartenden Nebenwirkungen. Dopaminagonisten waren bis vor kurzem die Mittel erster Wahl. L-DOPA-Präparate werden höchstens noch bei intermittierenden Symptomen eingesetzt. Das Hautproblem aller dopaminergere Präparate ist die Augmentation. Darunter versteht man das Wiederauftreten oder eine rasche Verschlechterung (innert Wochen) von RLS-Symptomen unter

TAB. 3 A: Laboranalysen / B: Provokationsfaktoren	
A. Abklärungen für sekundäres RLS	Blutbild, Elektrolyte inkl. Ca und Mg Harnstoff, Kreatinin, Leberwerte Glukose, HbA1c Vitamin B12 und Folsäure Schilddrüsenparameter Ferritin (mit CRP), löslicher Transferrinrezeptor Evtl. Schwangerschaftstest
B. Medikamente und Genussmittel, die RLS verstärken	Neuroleptika Antiemetika (ausser Domperidon) Calciumantagonisten Betablocker Antidepressiva (v.a. trizyklische) Antihistaminika Kaffee, Alkohol, Schokolade, Nikotin

TAB. 4 John-Hopkins-Schweregrad-Skala	
Zu welcher Tageszeit beginnen Ihre Beschwerden in der Regel?	
0	Im Schlaf
1	Zur Bettzeit am Abend, wenn ich abliege zum Schlafen
2	Nach 18 Uhr, aber schon vor der Bettzeit
3	Am Nachmittag schon vor 18 Uhr
4	Schon vor 12 Uhr

Therapie: Die Beschwerden treten zunehmend früher im Tagesverlauf, z.B. schon am Nachmittag, auf, die Latenz nach dem Absitzen oder Abiegen bis zum Auftreten der Symptome wird kürzer, und zuvor nicht betroffene Körperregionen wie die Arme werden zunehmend betroffen. Öfters ändert sich dabei auch der Charakter, indem die Beschwerden jetzt schmerzhafter sind oder mehr unwillkürliche Zuckungen auftreten. Von der Augmentation zu unterscheiden sind kurzfristig verstärkte Beschwerden im Rahmen der nicht seltenen natürlichen Schwankungen oder durch aggravierende Faktoren wie Blutverlust oder anti-dopaminerg wirkende Medikamente. Besonders häufig tritt die Augmentation bei regelmässiger Einnahme kurzwirksamer L-Dopa-Präparate auf, weshalb diese nur bei intermittierenden Symptomen bis zweimal wöchentlich in einer maximalen Dosis von 250 mg eingesetzt werden sollten. Unter den Dopaminagonisten werden initial vor allem Ropinirol und Pramipexol eingesetzt. Tritt unter diesen eine Augmentation auf, ist eine vorsichtige Dosissteigerung mit einer zusätzlichen Dosis früher im Tagesverlauf noch möglich. Leider sind die Retard-Formen dieser Substanzen in der Schweiz bei RLS nicht offiziell zugelassen, sodass oft ein Wechsel auf das Rotigotin-Pflaster nötig wird, welches in bis zu 25% auf der Haut nicht vertragen wird. Reichen diese Massnah-

men nicht aus, sollte eine Umstellung auf $\alpha 2\delta$ -Liganden, ein Codein-Präparat oder auf ein Opiat erfolgen. Weitere Nebenwirkungen, auf welche bereits vor der Verschreibung von Dopaminagonisten explizit hingewiesen werden muss und die bei den Kontrolluntersuchungen auch immer wieder abgefragt werden müssen, sind Nausea, Ödeme, nasale Obstruktion, orthostatische Hypotonie, Insomnie oder Tagesschläfrigkeit inkl. Sekundenschlaf am Steuer sowie Impulskontrollstörungen wie Spielsucht, Kaufsucht oder Hypersexualität.

Heute werden weltweit zunehmend häufiger Antiepileptika aus der Gruppe der $\alpha 2\delta$ -Liganden wie Gabapentin-Enacarbil oder Pregabalin eingesetzt, welche in der Schweiz allerdings bei RLS (noch) nicht offiziell zugelassen sind. Unter diesen wurde bislang keine Augmentation beschrieben. Ihr möglicher Effekt auf neuropathische Schmerzen kann besonders bei sekundärem RLS im Rahmen einer Polyneuropathie von Nutzen sein, das Pregabalin besonders auch bei einer Ko-Morbidität mit einer Angsterkrankung. Nebenwirkungen sind hier Tagesschläfrigkeit, Schwindel und Gewichtszunahme, selten die Verstärkung einer Depression. Zwecks besserer Verträglichkeit sollten diese Präparate wie die Dopaminagonisten langsam eindosiert werden.

TAB. 5 Medikamentöse Behandlung des RLS (#: in der Schweiz offiziell zugelassen; Stand Januar 2014)

Wirkstoff	Handelsname in der CH	Anfangsdosis mg	Erhaltungsdosis mg	Halbwertszeit h	Indikation (I)/Nebenwirkung (NW)/Bemerkungen
Dopaminerge Substanzen: Nebenwirkungen bei allen: Impulskontrollstörungen, Nausea, Orthostase, Schwindel, Halluzinationen, Insomnie oder Schläfrigkeit, Beinödeme, Rhinitis					
L-DOPA	Madopar DR [®] Sinemet CR [®]	50–62.5	100–250	1.5–2	I: mildes/intermittierendes RLS; Gefahr der Augmentation bei schwerem RLS. NW mild/selten
Pramipexol	Sifrol [®]	0.125	0.5–1.0	8–10	1.5 h vor Symptombeginn NW moderat/gelegentlich
Ropinirol	Adartrel [®] / Requip [®]	0.25	0.5–2.0	6–8	2 h vor Symptombeginn NW moderat/gelegentlich
Rotigotin	Neupro [®]	2/24h	2–3/24h	~24	Transkutane Applikation NW lokale Reizung in ca. 25%!
Hypnotika: Nebenwirkungen bei allen: nächtliche Stürze (v.a. bei älteren Personen), „overhang“ am Folgetag, Gewöhnungseffekte					
Clonazepam	Rivotril [®]	0.25	1.0–2.0	30–40	NW ausgeprägter
Zolpidem	Stilnox [®]	5.0	10–20	1.6	NW
Antiepileptika/Antidepressiva:					
Gabapentin	Neurontin [®]	300	1500–3600	5–7	v.a. beim schmerzhaften RLS / RLS mit Polyneuropathie NW: Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie
Pregabalin	Lyrica [®]	150	300–600	5–7	v.a. beim schmerzhaften RLS / RLS mit Polyneuropathie, bei Angsterkrankungen NW: Schläfrigkeit, Depression, Gewicht
Bupropion	Wellbutrin ^{®XR}	150	300	~20	Bei komorbider Depression; NW: Gewichtsabnahmen, Agitiertheit, Kopfschmerzen, Insomnie, senkt Krampfschwelle
Opioide und Opioid-Agonisten: Nebenwirkungen bei allen: Verstärkung Schlaf-Apnoe-Syndrom, Schläfrigkeit, Verstopfung, Nausea, trockener Mund, Pruritus, Abhängigkeit					
Codein	Codein Knoll [®]	30	180	2.5–3	
Dihydrocodein	Codicontin [®]	60	180	3–5	NW häufig mild und selten
Tramadol	Tramal [®] Tramundin [®]	50	300	5–8	Augmentation beschrieben
Oxycodone	Oxycontin [®] Oxynorm [®] Targin [®]	5	20–30	3	
Methadon	Ketalgin [®]	2.5	20	12–22	
Morphin-Sulfat	Sevredol [®] MST Continus [®]	10	30–45	4	

Schliesslich stellen besonders für schwere Fälle Opiate und insbesondere Methadon eine Alternative dar, für die bei gut ausgewählten Patienten (kein Schlaf-Apnoe-Syndrom oder Suchterkrankung) ein guter Langzeiteffekt bekannt ist.

Eine Herausforderung stellt die Behandlung des RLS in der Schwangerschaft dar. Da für alle üblicherweise eingesetzten Präparate ausreichende Daten zur Sicherheit für den Fetus fehlen, kann hier, neben der oralen Substitution eines Eisenmangels, allenfalls Magnesium versucht werden.

Bei einem Spitaleintritt sollten Patienten mit RLS auf ihre Erkrankung hinweisen, da eine Immobilisation zu vermehrten Beschwerden führen kann. Ist perioperativ eine orale Therapie nicht möglich, können transdermales Rotigotin oder parenterale Opiate zum Einsatz kommen.

Obschon zumindest das idiopathische RLS meist lebenslang bestehen bleibt und sein Schweregrad im höheren Alter eher zunimmt, treten immer wieder auch Phasen einer vorübergehenden Remission ein, weshalb bei fehlenden Beschwerden eine Therapiereduktion versucht werden kann. Umgekehrt können schwere Verläufe mit Therapieresistenz auftreten, weshalb neben einer guten Zusammenarbeit von Grundversorger und Spezialisten für die Betroffenen auch die Unterstützung durch Selbsthilfegruppen wertvoll sein kann (www.restless-legs.ch).

Dr. med. Sebastian von Arx

Prof. Dr. med. Johannes Mathis

Schlaf-Wach-Zentrum, Inselspital, Bern

Johannes.Mathis@insel.ch

Literatur:

1. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003 Mar;4(2):101-19
2. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Jennum P, Partinen M, Fer D, Montagna P, Bassetti CL, Iranzo A, Sonka K, Williams AM; European Federation of Neurological Societies; European Neurological Society; European Sleep Research Society. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol*. 2012 Nov;19(11):1385-96
3. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelmann JW, Earley CJ, Högl B, Manconi M, Montplaisir J, Inoue Y, Allen RP. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*. 2013 Jul;14(7):675-84
4. Silber MH, Becker PM, Earley C, Garcia-Borreguero D, Ondo WG; Medical Advisory Board of the Willis-Ekbom Disease Foundation. Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2013 Sep;88(9):977-86

Take-Home Message

- ◆ Das Restless-Legs-Syndrom ist eine klinische Diagnose, Zusatzuntersuchungen können in unklaren Fällen helfen
- ◆ Neben dem idiopathischen Restless-Legs-Syndrom gibt es sekundäre Formen, wobei besonders nach einem Eisenmangel gesucht werden sollte
- ◆ Zur symptomatischen Behandlung werden initial vor allem Dopaminagonisten eingesetzt, die allerdings bei manchen Patienten zu der gefürchteten Augmentation führen können
- ◆ Zunehmend gut dokumentierte Alternativen sind $\alpha 2\delta$ -Liganden, Codeine und Opiate