

Aspekte der Therapie des Restless Legs Syndroms (RLS) in der täglichen geriatrischen Praxis

W. Fogel

Deutsche Klinik für Diagnostik, Fachbereich Neurologie, Wiesbaden

Zusammenfassung

Das Restless Legs Syndrom ist eine besonders bei älteren Patienten häufige (Inzidenz 5–10%) und bei entsprechendem Kenntnisstand gut zu diagnostizierende und behandelbare Erkrankung. Die Ätiologie ist weiterhin unklar, genetische Suszeptibilitätsloci konnten in einigen Fällen identifiziert werden, wobei das pathologische Gen und der Krankheitszusammenhang unklar sind. Die Behandlung ist mittlerweile gut etabliert, valide Studiendaten liegen vor. Bei den symptomatischen RLS Formen steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund. Patienten mit idiopathischem RLS sollten bei gering ausgeprägten Beschwerden und bestehendem Behandlungswunsch primär niedrigdosiert mit L-Dopa behandelt werden. Bei Patienten mit ausgeprägten Beschwerden oder Augmentationen unter der L-Dopa Therapie ist eine Behandlung mit Dopaminagonisten sinnvoll, für die mittlerweile aussagekräftige, positive Studien bestehen. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Dopaminergika ansprechen oder unter intolerablen Nebenwirkungen leiden, ist eine (Kombinations-)Therapie mit Opiaten oder Antikonvulsiva erforderlich. Mit den derzeit möglichen Behandlungsformen lassen sich mehr als 80% der Patienten mit RLS zufriedenstellend behandeln.

Schlüsselwörter: Restless Legs Syndrom, Diagnose, Ätiologie, Therapie, L-Dopa, Dopaminagonisten, Opiate

Aspects of the therapy of restless legs syndrome (RLS) during everyday geriatric practice

W. Fogel

Abstract

Restless legs syndrome (RLS) is a frequent (especially in the elderly population) and well treatable disease, provided that there is up to date knowledge on the site of the examiner. The etiology is still not clear. Several susceptibility loci have been identified but the disease related gene has not yet been identified. Treatment is meanwhile established and supported by study evidence. In patients with symptomatic RLS the underlying disease should be treated in the first line. Patients with mild symptoms should be primarily treated – if they want to be treated – with low-dose levodopa. Patients with moderate to severe disease or augmentation under levodopa therapy should be given dopamine agonist therapy which has meanwhile been established through several well performed and conclusive studies. In patients who do not respond sufficiently to dopaminergic treatment, opioids or anticonvulsive drugs may be necessary either alone or in combination with dopaminergic drugs. With the current treatment options more than 80% of the RLS patients can be treated sufficiently.

Key words: restless legs syndrome, diagnosis, etiology, therapy, levodopa, dopamine agonists, opioids

© Hippocampus Verlag 2006

Einleitung

Das Restless Legs Syndrom (RLS), das in Europa und Nordamerika mit einer geschätzten Inzidenz von 5–10% auftritt, ist eine Erkrankung, die durch in Ruhebedingungen auftretende Missempfindungen der Beine (seltener auch der Arme)

verbunden mit einem Bewegungsdrang charakterisiert ist. Die Beschwerden zeigen eine zirkadiane Rhythmik mit vermehrtem Auftreten in den Abend- und frühen Nachtstunden. Bewegung bessert die Missempfindungen kurzzeitig, diese treten aber unter Ruhebedingungen meist sofort wieder auf. Die Inzidenz der Erkrankung wird in Nordamerika und Eu-

ropa auf 5–10% der Gesamtbevölkerung geschätzt, wobei Frauen in etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer [2]. Die Erkrankungsinzidenz nimmt im Alter deutlich zu und ist deshalb für ein geriatrisches Patientengut von Relevanz (s. Tabelle). Die Diagnose wird aufgrund klinischer Minimalkriterien und fakultativer Zusatzkriterien (wie z. B. periodische Beinbewegungen, Schlafstörungen und Ansprechen der Symptome auf L-Dopa), die von der International Restless Legs Syndrome Study Group erstellt wurden, gestellt [1]. Neben dem idiopathischen RLS, das durch das Fehlen von Begleiterkrankungen und eine häufig positive Familienanamnese charakterisiert ist [14], kommt ein RLS im Rahmen verschiedener anderer Erkrankungen (z. B. bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, im Rahmen einer Schwangerschaft und bei Eisenmangel) oder als Folge von Medikamenteneinnahme (insbesondere Neuroleptika und Neuroleptikaderivate bzw. tri- und tetrazyklischer Antidepressiva) als symptomatisches RLS vor. Bei Vorliegen der klinischen RLS-Kriterien sind Zusatzuntersuchungen bis auf Laboruntersuchungen (BB, Fe, Ferritin und Nierenwerte) in aller Regel nicht notwendig. Bei zusätzlichen neurologischen Auffälligkeiten sollten Zusatzuntersuchungen (Elektrophysiologie, erweitertes Labor, MRT) entsprechend der klinischen Symptomatik durchgeführt werden. Die Unterscheidung von anderen Beschwerden, die auf im Alter häufig auftretende Erkrankungen wie Polyneuropathien, Radikulopathien oder Gefäßerkrankungen zurückzuführen sind, ist in Einzelfällen nicht immer ganz einfach, ist aber bei genauer Beachtung der klinischen Kriterien sowie des eindeutigen Ansprechens auf Dopaminergika in den meisten Fällen möglich.

Ätiologie

Die Ätiologie des RLS ist weitgehend unbekannt. Störungen im Dopamin- und/oder Opiatstoffwechsel bzw. der entsprechenden Rezeptoren werden vermutet, sind allerdings bislang noch hypothetisch. Auch die Rolle des Eisenstoffwechsels ist bei der Entstehung des RLS noch weitgehend unklar. Ob und wie weit periphere Nerven bei der Entstehung des RLS eine Rolle spielen, ist derzeit noch nicht geklärt. Eine autosomal dominante Vererbung wird, besonders bei Patienten mit frühem Erkrankungsalter, vermutet. Bislang wurden drei mögliche Genorte (12q, 14q und 9p) beschrieben, ein auslösendes Gen konnte allerdings noch nicht identifiziert werden [3, 4, 8]. In diesem Zusammenhang spielt ein kürzlich beschriebener Defekt des Eisenregulationsproteins in Neuromelaninhaltenen Zellen eine Rolle [6, 7]. Hierdurch kommt es zu einem zellulären Eisendefizit mit Störung des Neuromelanin- und Dopaminstoffwechsels. Möglicherweise handelt es sich hierbei um einen genetisch vermittelten Defekt, wobei allerdings bislang auch hier der Genlocus ungeklärt ist.

Diagnostik

Entscheidend für die Diagnose eines RLS ist neben der Anamneseerhebung, bei der häufig auch ohne Nachfragen die

Minimalkriterien zur Diagnose des RLS

1. Bewegungsdrang der Beine, verursacht oder begleitet durch unbehagliches und unangenehmes Gefühl in den Beinen (manchmal besteht ein Bewegungsdrang ohne unangenehmes Gefühl, manchmal sind auch andere Körperregionen betroffen).
2. Der Bewegungsdrang oder die unangenehmen Gefühle beginnen oder verschlechtern sich während Ruhezeiten oder bei Inaktivität im Sitzen oder Liegen.
3. Der Bewegungsdrang oder die unangenehmen Gefühle werden durch Bewegung wie Laufen oder Dehnen teilweise oder vollständig gebessert (zumindest solange wie die Aktivität andauert).
4. Der Drang sich zu bewegen oder die unangenehmen Gefühle sind am Abend oder in der Nacht schlimmer oder treten ausschließlich am Abend oder nachts auf. Es kann sein, dass die Verschlechterung in der Nacht nicht mehr bemerkbar ist (diese muss aber früher bestanden haben).

Tab.: Vier Minimalkriterien zur Diagnose des RLS

Beschwerden entsprechend den vier Minimalkriterien von den Patienten geklagt werden, eine ausführliche neurologische Untersuchung. Findet sich hier ein Normalbefund, sind elektrophysiologische Zusatzuntersuchungen zumeist entbehrlich. Bei den Laboruntersuchungen sollte allerdings auf die Bestimmung von Nierenwerten, Serumeisen und insbesondere Ferritin nicht verzichtet werden. Therapierelevant ist die Unterscheidung der RLS-Beschwerden von Missempfindungen, die durch eine Polyneuropathie verursacht werden. Bei geriatrischen, multimorbiden Patienten finden sich häufig klinische und elektrophysiologische Hinweise für eine PNP. Aufgrund des typischen Beschwerdecharakters mit tageszeitlich gebundenen oder zumindest deutlich betonten Missempfindungen verbunden mit Bewegungsunruhe, der deutlichen Besserung durch Bewegung sowie dem Ansprechen der RLS-typischen Beschwerden auf L-Dopa bzw. andere Dopaminergika können Symptome einer RLS allerdings zumeist von PNP-typischen Missempfindungen abgegrenzt werden.

Therapie

Primär sollte bei sekundären RLS Formen die jeweilige Grunderkrankung behandelt werden. Dies betrifft z. B. Dialysepatienten, die sofort nach Transplantation symptomfrei werden. Bei Patienten mit erniedrigten Ferritinwerten (< 40–50 µg/ml) sollten orale Eisenpräparate (sofern vom Patienten toleriert) bis zu einer Normalisierung des Ferritinspiegels gegeben werden. Häufig kommt es hierdurch zu einer deutlichen Besserung, in Einzelfällen auch zum kompletten Sistieren der Beschwerden. Bei Patienten mit leichten oder intermittierenden Symptomen ist häufig eine medikamentöse Therapie nicht oder nur auf Wunsch des Patienten notwendig. Patienten mit deutlich ausgeprägter Symptomatik und Schlafstörungen sollten allerdings aufgrund der Minderung ihrer Lebensqualität frühzeitig behandelt werden.

Aufgrund der sehr guten Wirksamkeit und der guten Wirkungs-/Nebenwirkungsrelation ist die dopaminerge Therapie besonders bei älteren Patienten heutzutage Therapie

der Wahl. Die bis vor kurzem einzige zugelassene Substanz war L-Dopa (Restex®), das bereits in niedrigen Dosierungen wirksam ist. Problematisch ist die relativ kurze Halbwertszeit, so dass neben einer unretardierten Formulierung oft auch eine retardierte Form (Restex retard®) eingesetzt werden muss. Auch hier beträgt die Wirkdauer maximal fünf Stunden, so dass Patienten mit stärker ausgeprägten Beschwerden während der Nacht häufig zusätzlich L-Dopa einnehmen müssen. Gastrointestinale Nebenwirkungen, die durch den dopaminergen Wirkmechanismus entstehen kommen häufiger vor, können aber während der Aufdosierungsphase mit dem peripheren Dopaminantagonisten Domperidon (Motilium®) zumeist suffizient behandelt werden. Nebenwirkungen, wie Übelkeit oder Halluzinationen, die bei älteren Parkinsonpatienten auftreten, kommen bei RLS-Patienten praktisch nicht vor.

Besonders bei höherdosierter L-Dopa Gabe (>400 mg/die) kommt es bei vielen Patienten zu Augmentationen, d. h. zu einer Verstärkung der Symptome, Ausbreitung auf andere Körperstellen (z. B. Arme) oder Auftreten der Symptome entweder früher am Abend oder bereits tagsüber [5]. Haben sich Augmentationen manifestiert, bringt eine weitere Erhöhung der L-Dopa Dosis in aller Regel keine Besserung, hier muss die Medikation umgestellt werden.

In den letzten Jahren wurden zunehmend Dopaminagonisten in RLS-Behandlungsstudien untersucht. Für einige der Dopaminagonisten liegen mittlerweile positive, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studien mit ausreichender Fallzahl vor, so dass die Zulassung erteilt wurde. Die non-ergolinen Dopaminagonisten Ropinirol (Adartrel®) und Pramipexol (Sifrol®) wurden aktuell in Deutschland zugelassen. Für die ergolinen Substanzen Cabergolin (Cabaseril®) [10] und Pergolid [12] liegen ebenfalls aussagekräftige Studien vor, die eine Wirksamkeit dieser Präparate bei RLS belegen. Eine Zulassung dieser Substanzen wird allerdings nicht angestrebt. Therapiestudien, die mit Bromocriptin und alpha-Dihydroergocriptin durchgeführt wurden, zeigen ebenfalls eine Wirksamkeit dieser Präparate, Studienkriterien und Patientenzahl erfüllen allerdings nicht die für eine Zulassung notwendigen Voraussetzungen. Für den Dopaminagonisten Rotigotin (Neupro®), der als Pflaster appliziert wird, liegen neuere Daten einer doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Studie vor, die eine gute Wirksamkeit bei vertretbaren Nebenwirkungen zeigen [11]. Prinzipiell sind Nebenwirkungen und Nebenwirkungsraten für alle Dopaminagonisten ähnlich, wobei sich die häufigsten Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schwindel in aller Regel durch die Gabe von Domperidon (Motilium®) unterdrücken lassen. Primär sollte bei multimorbiden, älteren Patienten non ergolinen Dopaminagonisten der Vorzug gegeben werden, da hierdurch kein Risiko bei bestehender KHK oder pAVK besteht. Ob das Risiko von Herzklappenfibrosen durch ergoline Dopaminagonisten bei älteren RLS-Patienten relevant ist, wurde bislang nicht untersucht. Regelmäßige echokardiografische Kontrolluntersuchungen scheinen allerdings angebracht zu sein. Bei nicht ausreichender Wirkung oder Unverträglichkeit gegenüber dopaminergen

Substanzen können Opiate als Mittel der dritten Wahl zum Einsatz kommen. Erstaunlicherweise liegen für keine dieser Substanzen doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studien zur Behandlung des RLS vor. Offene Studien, die positive Effekte belegen und Empfehlungen der Fachgesellschaften berechtigen allerdings zum Einsatz von Opiaten bei Therapieversagen der Dopaminergika [9, 13]. In Deutschland werden hierbei überwiegend Tilidin (vorzugsweise in retardierter Form) und Tramadolol eingesetzt. Die suchterzeugende Wirkung von Opiaten spielt bei RLS-Patienten meist keine Rolle, trotzdem sollte eine Toleranzentwicklung auch bei älteren Patienten beachtet werden. Hauptproblem bei älteren Patienten sind gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Obstipationsneigung.

Auch für andere Substanzen wie Antikonvulsiva (Carbamazepin und Gabapentin) sowie Benzodiazepine liegen bislang nur offene Studien oder Studien mit kleiner Fallzahl vor, die eine positive Wirkung auf RLS Symptome belegen. Diese Substanzen sollten bei Therapieversagen bzw. intolerablen Nebenwirkungen von Dopaminergika und Opiaten bzw. in der Kombinationstherapie eingesetzt werden.

Problematisch ist die Behandlung persistierender Schlafstörungen, da Antidepressiva (die häufig zur Schlafinduktion gegeben werden) RLS Symptome verstärken können. Dies betrifft sowohl die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva als auch Mirtazapin, das bei geriatrischen Patienten häufiger eingesetzt wird. Als Therapiealternativen stehen Zolpidem oder Zopiclon zur Verfügung.

Zusammenfassung

RLS ist eine gerade bei älteren Patienten häufige Erkrankung. Frauen sind dabei in etwas doppelt so häufig betroffen wie Männer. Da ältere Menschen häufig über Missempfindungen in den Beinen klagen und die Inzidenz von Venenerkrankungen, Radikulopathien durch degenerative LWS-Veränderungen sowie Polyneuropathien in dieser Altersgruppe besonders hoch ist, muss auf die spezifische Beschwerdeschilderung (vier Minimalkriterien) der betroffenen Patienten und eine fundierte neurologische Untersuchung geachtet werden. Behandelt werden sollte bei bestehendem Leidensdruck frühzeitig, da die durch RLS ausgelösten Beschwerden und Schlafstörungen teilweise zu einer (vom Arzt unterschätzten) starken Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten führen. Auch ältere, multimorbide Patienten können mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten gut behandelt werden. In erster Linie kommen hier L-Dopa, aber auch die (mittlerweile zur RLS-Therapie zugelassenen) Dopaminagonisten zum Einsatz. Hiermit kann in der Mehrzahl der Fälle eine zufriedenstellende Symptomkontrolle bei insgesamt guter Medikamentenverträglichkeit erreicht werden. Bei nicht ausreichender Wirkung der dopaminergen Medikation können alternativ Opiate oder auch Antiepileptika eingesetzt werden. Diese Medikamente sollten bei älteren Patienten aufgrund des höheren Nebenwirkungsspektrums allerdings mit Vorsicht verordnet werden.

Literatur

- Allen RP, Picchiatti D, Hening WA et al: 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; 4: 101-119
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C et al: Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 196-202
- Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P et al: Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003; 126: 1485-1492
- Chen S, Ondo WG, Rao S et al: Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 876-885
- Comella CL: Restless legs syndrome: treatment with dopaminergic agents. *Neurology* 2002; 58: S87-92
- Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL et al: Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003; 61: 304-309
- Connor JR, Wang XS, Patton SM et al: Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 62: 1563-1567
- Desautels A, Turecki G, Montplaisir J et al: Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1266-1270
- Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP et al: An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 916-922
- Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I et al: Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 63: 2272-2279
- Stiasny-Kolster K, Kohlen R, Schollmayer E et al: Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004; 19: 1432-1438
- Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A et al: Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study. *Neurology* 2004; 62: 1391-1397
- Wetter TC, Winkelmann J, Eisensehr I: Current treatment options for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1727-1738
- Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU et al: Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 2002; 52: 297-302

Korrespondenzadresse:

Dr. med. W. Fogel
 DKD Fachbereich Neurologie
 Aukammallee 33
 65191 Wiesbaden
 e-mail: wfogel@onlinehome.de

Anzeige

Preis für Hirnforschung in der Geriatrie

Zum zwölften Mal vergibt die Universität Witten/Herdecke den Preis für Hirnforschung in der Geriatrie. Mit diesem Preis sollen herausragende Arbeiten aus den Bereichen der Medizin, Naturwissenschaften, Pharmakologie, Soziologie, Psychologie und Pflege ausgezeichnet werden, die im Bereich der anwendungsbezogenen Forschung und umgesetzten Grundlagenforschung einen wesentlichen Beitrag zur besseren Diagnostik, Therapie, Versorgung und Betreuung von geriatrischen Patienten mit Hirnerkrankungen geleistet haben. Der Preis ist von der Firma Merz Pharmaceuticals GmbH in Frankfurt am Main mit € 10.000 gestiftet worden und wird kalenderjährlich vergeben.

Es werden nur Arbeiten ausgezeichnet, die – unabhängig von der Nationalität des Einsenders – in deutscher Sprache eingereicht werden und aus dem deutschsprachigen Bereich stammen. Die Bewerbungsunterlagen für die Preisvergabe sollten **bis zum 30. September 2006** in einfacher Ausfertigung unter einem Kennwort eingereicht werden. Der Name der/des Verfasser/s und die Adresse/n sind in einem verschlossenen, mit dem gleichen Kennwort versehenen Umschlag beizufügen.

Die Unterlagen sind an den

**Lehrstuhl für Geriatrie
der Universität Witten/Herdecke
z. H. Herrn Prof. Dr. med. I. Füsgen
Ärztlicher Direktor der
Geriatrischen Kliniken St. Antonius
Carnaper Straße 60
42283 Wuppertal**

zu richten.

Die eingereichten Arbeiten werden von einer wissenschaftlichen Jury beurteilt. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.



MEDIZINISCHE FAKULTÄT
Lehrstuhl für Geriatrie