

Weiterbildungs-Curriculum Psychopharmakologie/Pharmakotherapie

Teil 7–2: Medikamente zur Behandlung von Schlaf-Wach-Störungen

Axel Steiger, München, und Frank Weber, Cham

Neben der Insomnie gibt es eine Reihe weiterer Schlafstörungen, die im DSM-5 in neun Gruppen von Schlaf-Wach-Störungen aufgeführt werden [7]. Für die Narkolepsie, das Restless-Legs-Syndrom und den Nicht-24-Stunden-Rhythmus bei Blinden stehen zugelassene Medikamente zur Verfügung. Für eine Reihe weiterer Störungen gibt es lediglich Empfehlungen zur Off-Label-Verordnung.

Schlüsselwörter: Schlaf, Schlafstörungen, Narkolepsie, Restless-Legs-Syndrom, RLS, Nicht-24-Stunden-Syndrom, Hypersomnien, Parasomnien, Schlafwandeln, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Bruxismus

Psychopharmakotherapie 2019;26:147–55.



Drugs for the treatment of sleep-wake disorders

In addition to insomnia, there are a number of other sleep disorders listed in the DSM-5 in nine groups of sleep-wake disorders DSM-5. Approved drugs are available for narcolepsy, restless legs syndrome and non-24-hour rhythm disorder in blind people. For a number of other disorders, there are only recommendations for off-label regulation.

Key words: sleep, sleep disorders, narcolepsy, restless legs syndrome, RLS, non-24-hour sleep-wake syndrome, hypersomnia, parasomnia, sleepwalking, REM sleep behavior disorder, bruxism

Medikamente zur Behandlung der Narkolepsie

Kernsymptom der Narkolepsie ist eine vermehrte Tagesmüdigkeit mit Einschlafattacken. Häufig bestehen auch Durchschlafstörungen. Etwa 15 % der Patienten leiden unter Kataplexie („Lachschlag“, dem Verlust des Tonus der Skelettmuskulatur bei Emotionen wie Freude und Ärger). Die Kataplexie ist auf dissoziierten REM-Schlaf zurückzuführen, wie auch weitere Symptome, die hypnagogen Halluzinationen und die Schlafähmung (Atonie der Muskulatur beim Aufwachen) [13].

Pharmakotherapie der Narkolepsie

Zur Behandlung der Narkolepsie stehen mehrere Medikamente zur Verfügung [11]. Die Narkolepsie ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Therapie erfordert. Bei man-

chen Patienten reicht eine Monotherapie mit einer Substanz nicht aus. Es werden dann Kombinationen, beispielsweise Modafinil und ein Antidepressivum erforderlich.

Modafinil

Modafinil verbessert die Tagesmüdigkeit und vermindert die Einschlafattacken, hat aber kaum eine Wirkung auf die Kataplexie.

Der Wirkungsmechanismus von Modafinil ist noch nicht abschließend geklärt. Aufgrund eines Anstiegs von Hypocretin/Orexin bewirkt Modafinil erhöhte Konzentrationen von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin und Histamin im Gehirn. Ein erworbener Mangel an dem Neuropeptid Hypocretin, auch Orexin genannt, wurde als Pathomechanismus der Narkolepsie identifiziert. Im medialen präoptischen und posterioren Hypothalamus steigt unter Modafinil extrazelluläres Glutamat aufgrund eines reduzierten GABAergen Tonus an. GABA sinkt in der Area praeoptica medialis des Hypothalamus und im Cortex ab. Auch die Glutamat-Konzentrationen im Thalamus und im Hippocampus steigen unter Modafinil an.

Modafinil soll nur nach vollständiger Untersuchung der exzessiven Schläfrigkeit, in der Regel bestehend aus Anamnese und einer Untersuchung im Schlaflabor verordnet werden. Es sollen die Kriterien der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD 2) [1] erfüllt werden.

Die Substanz fördert während des Tages dosisabhängig die Wachheit. Bei Beginn der Therapie beträgt die Dosierung 200 mg täglich. Abhängig vom Ansprechen kann sie bis auf 400 mg erhöht werden. Abruptes Absetzen kann zu vermehrtem Auftreten von Kataplexien führen.

Sehr selten können nach Gabe von Modafinil schwere Hautreaktionen auftreten, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und Hypersensitivitätssyndrom DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Die Hautreaktionen wurden innerhalb einer bis fünf Wochen nach Beginn der Behandlung, selten auch nach länge-

Prof. Dr. med. Axel Steiger, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstraße 2–10, 80804 München, E-Mail: profsteiger@gmail.com

Prof. Dr. med. Frank Weber, Sana Kliniken des Landkreises Cham GmbH, Krankenhaus Cham, Neurologie, August-Holz-Straße 1, 93413 Cham, E-Mail: frank.weber@sana.de

rer Behandlungsdauer, beispielsweise nach drei Monaten, beobachtet. Diese Nebenwirkung führte dazu, dass die European Medicines Agency und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte die Indikation von Modafinil auf die Narkolepsie einschränkten.

Kopfschmerzen sind eine sehr häufige Nebenwirkung.

Die Patienten müssen bezüglich des erstmaligen Auftretens oder der Verschlechterung bestehender psychiatrischer Erkrankungen bei jeder Dosisanpassung und im Behandlungsverlauf regelmäßig überwacht werden. Sollten im Zusammenhang mit der Behandlung psychiatrische Symptome auftreten, muss Modafinil abgesetzt werden. Die Behandlung darf danach nicht erneut aufgenommen werden. Bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte darf Modafinil nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden. Unter Modafinil wurde suizidales Verhalten, einschließlich Suizidversuchen und Suizidgedanken berichtet. Patienten unter Therapie mit Modafinil sollten daher sorgfältig in Bezug auf das Entstehen suizidalen Verhaltens beobachtet werden. Beim Auftreten solcher Symptome muss die Therapie abgesetzt werden. Abhängigkeitserkrankungen in der Vorgeschichte werden als absolute Kontraindikation angesehen, obwohl sich bisher keine Anhaltspunkte für psychische oder physische Abhängigkeiten unter Modafinil ergeben haben.

Pitolisant

Pitolisant ist ein selektiver inverser Agonist des Histamin-3-Rezeptors, der über das tuberomamilläre histaminerge System die Förderung von Wachheit durch Hypocretin vermittelt. Die Substanz aktiviert die Freisetzung von Histamin im Gehirn. Man nimmt an, dass trotz Mangel an Hypocretin das histaminerge System aktiviert und der Wachzustand gefördert wird. Die Substanz verbessert die Tagesmüdigkeit bei Narkolepsie. Sie hat auch antikataleptische Effekte.

Pitolisant erhöht ferner die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn.

Die Behandlung mit Pitolisant sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen eingeleitet und regelmäßig überprüft werden. In der ersten Behandlungswoche beträgt die Anfangsdosis 9 mg/Tag. Diese kann in der zweiten Woche auf 18 mg täglich erhöht oder auf 4,5 mg täglich verringert werden. In der dritten Woche ist eine Erhöhung bis auf die Maximaldosis von 36 mg täglich möglich.

Pitolisant sollte bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen mit Vorsicht angewandt werden.

Natriumoxybat

Natriumoxybat ist zugleich gegen alle drei Hauptsymptome der Narkolepsie (Tagesschläfrigkeit, gestörter Nachtschlaf und Kataplexie) wirksam. Die Substanz ist ein Natriumsalz des körpereigenen Transmitters Gamma-Hydroxybuttersäure. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt.

Es besteht ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial. Im Gegensatz zu Modafinil und Pitolisant unterliegt Natriumoxybat in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz.

Die Anfangsdosis beträgt 4,5 g täglich, verteilt auf zwei gleiche Dosierungen. Diese Dosis kann bis auf 9 g täglich, verteilt auf zwei gleiche Dosierungen, gesteigert werden. Zwischen den Dosissteigerungen soll ein Abstand von ein bis zwei Tagen liegen. Die Erstdosierung wird vor dem Schlafengehen, die zweite 2,5 bis 4 Stunden später eingenommen, das heißt, die Patienten müssen den Schlaf zur Einnahme der zweiten Dosis unterbrechen. Die Bioverfügbarkeit wird durch Nahrung deutlich reduziert. Deshalb sollen die Patienten Mahlzeiten mindestens zwei bis drei Stunden vor der Einnahme der ersten Dosis verzehren. Es sollte immer der gleiche zeitliche Abstand zwischen Dosisaufnahme und Mahlzeiten eingehalten werden. Natriumoxybat kann eine Atemdepression verursachen. Es sollte berücksichtigt werden, dass bis zu 50 % der Patienten mit Narkolepsie auch unter einer Schlafapnoe leiden. Die gleichzeitige Einnahme von Natriumoxybat und Benzodiazepinen sollte vermieden werden, da Benzodiazepine die Atemdepression verstärken können. Auch Alkohol kann das Risiko einer Atemdepression steigern. Daher sollte Alkohol nicht in Verbindung mit Natriumoxybat eingenommen werden.

Die Einnahme von Natriumoxybat geht mit der zusätzlichen Einnahme von Natrium einher, bei einer Dosis von 4,5 g pro Tag sind dies laut Fachinformation Xyrem® 0,82 g Natrium, bei 9 g pro Tag sind es 1,6 g.

Natriumoxybat hat einen deutlichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Mindestens sechs Stunden nach der Einnahme der Substanz dürfen die Patienten keine Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder motorische Koordinationsfähigkeit erfordern, wie etwa das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen. Bei erstmaliger Einnahme der Substanz ist extreme Vorsicht beim Führen von Fahrzeugen, beim Bedienen schwerer Maschinen und bei anderen Tätigkeiten erforderlich, die gefährlich sind oder geistige Aufmerksamkeit erfordern. Diese Vorsicht ist geboten, bis die Patienten wissen, ob die Substanz noch am Folgetag der Einnahme eine Restwirkung ausübt.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen. Diese treten jeweils bei 10 bis 20 % der Patienten auf.

Methylphenidat

Methylphenidat ist ebenfalls bei Narkolepsie zugelassen, jedoch nur ein Medikament der zweiten Wahl. Die Zulassung besteht nur für Ritalin (nicht für Ritalin LA) [22].

Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 20 bis 30 mg, die auf zwei bis drei Einzelgaben aufgeteilt wird. Manche Patienten sprechen schon auf Dosierungen von 10 bis 15 mg pro Tag an, andere brauchen 40 bis 60 mg. Dosierungen bis zu 80 mg täglich können notwendig werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, deren Gesundheitszustand durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte. Der Herz-Kreislauf-Status soll sorgfältig überwacht werden. Bei jeder Dosisanpassung und bei klinischem Bedarf und dann mindestens alle sechs Monate müssen Blutdruck und Herzfrequenz in graphischer Darstellung dokumentiert werden.

Die Verschreibung von Methylphenidat unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz.

Antidepressiva

Ein typischer Effekt der meisten Antidepressiva ist Suppression von REM-Schlaf. Dieser Effekt wird genutzt, um die Symptome der Narkolepsie zu behandeln, die REM-Schlaf-Äquivalente sind, vor allem Kataplexie, aber auch hypnagoge Halluzinationen und Schlaflähmung. Eine Zulassung für die Indikation Narkolepsie hat unter den Antidepressiva nur *Clomipramin*. Die Wirkung von *Reboxetin*, *Venlafaxin* und *Imipramin* ist jedoch auch ohne kontrollierte Studien gut belegt. Für die Behandlung der Narkolepsie sind im Vergleich zur Depression geringere Dosen ausreichend. Nach dem Absetzen von Antidepressiva kann es zu einem deutlichen Rebound von Kataplexien, bis hin zum sogenannten Status cataplecticus, kommen.

Therapie der idiopathischen Hypersomnie

Bei der idiopathischen Hypersomnie liegt trotz einer Hauptschlafperiode von mindestens sieben Stunden subjektive Schläfrigkeit und mindestens eines der folgenden Symptome vor:

- Die Hauptschlafphase dauert länger als neun Stunden am Tag, sie wird nicht als erholsam bewertet.
- Wiederholte Schlafphasen oder wiederholtes Einnicken am Tag
- Schwierigkeiten, nach plötzlichem Erwachen vollständig wach zu werden. Eine Narkolepsie ist ausgeschlossen.

Bei der idiopathischen Hypersomnie werden die gleichen Wachheit fördernden Medikamente wie bei der Narkolepsie, jedoch off Label, angewandt. Modafinil wird aber nicht mehr empfohlen. Es kommen also *Methylphenidat* und *Pitolisant* in Betracht. Allerdings sind die Leitlinien zu Narkolepsie/Hypersomnie derzeit in Überarbeitung; wegen des Zeitpunkts der Markteinführung wird Pitolisant in den alten, nicht mehr gültigen Leitlinien, nicht aufgeführt.

Rezidivierende Phasen mit exzessiver Tagesschläfrigkeit und weiteren Auffälligkeiten im Verhalten wie vermehrtes Essen und sexuelle Enthemmung sind für das seltene *Kleine-Levin-Syndrom* charakteristisch. Es gibt Berichte über eine erfolgreiche Behandlung mit *Lithiumsalzen*.

Therapie des Restless-Legs-Syndroms (RLS)

Diagnose und Ursachen des RLS

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist mit einer altersabhängigen Prävalenz von 3 bis 10 % der kaukasischen Bevölkerung eine häufige Erkrankung [6].

Kennzeichnend für die Erkrankung ist ein erheblicher Bewegungsdrang der Beine, seltener auch der Arme, der ausschließlich in Ruhesituationen auftritt, durch Bewegung gebessert wird und abends bzw. nachts besonders ausgeprägt ist. Unter Bewegungsdrang werden Missempfindungen verstanden, die am ehesten durch ein unangenehmes Unruhe-, Spannungs- oder/und Druckgefühl der Beine charakterisiert sind. Die Patienten berichten häufig über unangenehme Empfindungen tief im Inneren der Beine, beispielsweise Parästhesien, Krämpfe und Schmerzen insbesondere in Situationen, in denen keine oder nur eine eingeschränkte Bewegungsmöglichkeit besteht, wie bei Flug- oder Busreisen. Als Folgeerscheinungen werden Schlafstörungen, fehlende Entspannungsmöglichkeiten und Leistungsinsuffizienz tagsüber beklagt. Bei etwa 80 % der RLS-Patienten lassen sich polysomnographisch oder aktimetrisch eine erhöhte Anzahl von periodischen Beinbewegungen (Periodic limb movement, PLM) im Schlaf (PLMS s. u.) und im Wachzustand (PLMW) nachweisen [20]. Die Diagnose RLS erfolgt über klinische Diagnosekriterien, die sogenannten „essenziellen Kriterien“ und ergänzende „supportive Kriterien“ [4]. Über 50 % der Patienten mit einem idiopathischen RLS weisen eine positive Familienanamnese auf. Eine Metaanalyse genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) konnte die Erkenntnisse zur Vererbung des RLS erweitern. Die bisher bekannten sechs Genloci wurden hierbei bestätigt und zusätzlich weitere 13 identifiziert [4].

Bisher wurde häufig zwischen idiopathischen und symptomatischen Formen unterschieden. Symptomatische Formen des RLS kommen unter anderem bei Polyneuropathie, Niereninsuffizienz, rheumatischer Polyarthrit, Parkinson-Erkrankung, spinalen Erkrankungen, multipler Sklerose, Schlafapnoe-Syndrom, Narkolepsie, Varikosis, Hyper- und Hypothyreosen, Vitamin-B₁₂- und Folsäuremangel, Eisenmangelanämie sowie in der Schwangerschaft vor. Ein RLS im 3. Trimenon der Schwangerschaft bildet sich nach der Entbindung meist spontan zurück.

Diese Einteilung wurde im DSM-5 verlassen, da man von einem Phänotyp „RLS“ ausgeht, der sich durch ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Komorbiditäten manifestiert.

Therapiestrategien

Zur Behandlung des idiopathischen RLS werden in erster Linie Levodopa (syn. L-Dopa), Dopaminagonisten (DA-Agonisten) oder α 2- δ -Liganden (z. B. Gabapentin, Pregabalin) eingesetzt. In zweiter Linie finden Opioid-Verwendung.

Dopaminerge Substanzen, das heißt Levodopa und DA-Agonisten, wirken in niedrigen Dosen vorwiegend auf inhibierende D₂/D₃-Rezeptoren in den Hintersträngen [18]. Die Therapie ist schnell wirksam und effektiv. Leider kann der Einsatz von Dopaminergika zu einer Augmentation führen. Hierunter versteht man unter anderem ein im Tagesverlauf früheres Auftreten der RLS-Symptome, eine Intensitätszunahme der RLS-Symptome tagsüber und/oder eine Ausweitung der RLS-Symptome beispielsweise auf die Arme bei abendlicher Einnahme von Levodopa oder DA-Agonisten.

Die Augmentation ist eine wesentliche Komplikation in der längerdauernden Behandlung des RLS. Sie tritt häufiger bei höheren Dosen von Levodopa und DA-Agonisten auf, sodass diese in möglichst niedriger Dosierung eingesetzt werden müssen. Bei milden Symptomen kann auf einen langwirksamen DA-Agonisten oder α 2- δ -Liganden umgestellt werden, bei schwerer Augmentation kann zusätzlich eine Kombination mit einem α 2- δ -Liganden oder eine Auswaschphase von zehn Tagen hilfreich sein, um festzustellen, welche Therapie wirksam ist. Wenn diese Versuche fehlschlagen, bietet sich die Umstellung auf ein Opioid an [8].

Während in der sich in Überarbeitung befindenden Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) Levodopa und DA-Agonisten weiterhin als Therapie der ersten Wahl genannt werden, empfiehlt die gemeinsame Task Force der internationalen und der europäischen Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG, EURLSSG sowie der RLS-Foundation) α 2- δ -Liganden in ihren Leitlinien von 2016 als First-Line-Therapie [9, 20]. **Eine Anzahl von Studien, wie beispielsweise der Vergleich von Pramipexol und Pregabalin, zeigt, dass α 2- δ -Liganden effektiv sind und im Gegensatz zu Levodopa und den DA-Agonisten kein oder nur ein geringes Risiko der Augmentation innehaben [9]. α 2- δ -Liganden (z. B. Pregabalin, Gabapentin) sind in Deutschland jedoch nicht zur Therapie des RLS zugelassen.**

Die folgenden Faktoren sind hilfreich, um zwischen einem Therapiebeginn mit DA-Agonisten und α 2- δ -Liganden zu entscheiden [21]. Für einen Therapiebeginn mit DA-Agonisten sprechen eine erhöhte Anzahl von periodischen Beinbewegungen in der Nacht oder motorische Symptome tagsüber sowie eine zusätzlich vorliegende Depression. Im Gegensatz dazu sind zusätzlich vorliegende Schmerzen, Polyneuropathie, Angststörungen und das frühere Auftreten einer Impulskontrollstörung Hinweise, eine Therapie mit α 2- δ -Liganden zu beginnen. Der Einsatz von Opioiden sollte bei Versagen anderer Therapien, Schmerzen, die eine pharmakologische Therapie erfordern, oder bei einem refraktären RLS und bei bestehenden Kontraindikationen gegen eine dopaminerge Therapie erfolgen [17].

Wenn dopaminerge Substanzen als initiale Therapie gewählt werden, sollte die Dosis möglichst gering gewählt und es sollten vor allem langwirksame DA-Agonisten (z. B. Rotigotin)

eingesetzt werden. Bei fluktuierenden Symptomen ist eine intermittierende Therapie oder eine Therapie bei Bedarf mit Levodopa, beispielsweise bei vorhersehbaren Situationen (Bus-, Flugreisen, Theaterbesuche, ...), zu bevorzugen [8].

Die medikamentöse Therapie wird durch spezifische Verhaltensmaßregeln, wie Verzicht auf Coffein, Alkohol, Tabak sowie Medikamente, die ein RLS auslösen können, ergänzt. Bei leichten Formen ist auch geistige und körperliche Aktivität hilfreich.

Bei symptomatischer RLS ist die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung anzustreben. Bei Patienten mit niedrigen Ferritin-Spiegeln sollte als Erstes eine Eisensubstitution erfolgen [3]. Ansonsten erfolgt die Behandlung mit dopaminergen Substanzen, α 2- δ -Liganden oder Opioiden wie beim idiopathischen RLS.

Medikamente zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms

Levodopa

Bei beiden Formen des RLS (idiopathisches und symptomatisches RLS) sind die Kombinationspräparate aus Levodopa plus Benserazid, einem Inhibitor der aromatischen Aminosäuredecarboxylase (AADC) wirksam, wobei unretardierte und retardierte Präparate erhältlich sind. Auch die Kombination von Levodopa mit dem Aminosäuredecarboxylasehemmer Carbidopa ist wirksam, jedoch nicht zugelassen.

Levodopa wird hauptsächlich im oberen Abschnitt des Dünndarms resorbiert, wobei Nahrungsaufnahme, insbesondere proteinreiche Kost, die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Levodopa reduzieren.

Im Gegensatz zu Levodopa überwinden Benserazid und Carbidopa in therapeutischen Dosen nicht die Blut-Hirn-Schranke. Sie wirken daher ausschließlich peripher als Decarboxylasehemmer. Durch die AADC-Inhibition wird die Umwandlung von Levodopa zu Dopamin in der Peripherie verhindert, damit Levodopa die Blut-Hirn-Schranke in wirksamer Dosis passieren kann. Die Vorteile von Levodopa liegen im schnellen Wirkungseintritt (innerhalb einer Stunde) und der guten Steuerbarkeit. Deshalb wird Levodopa besonders in Situationen mit Bewegungsmangel als Bedarfsmedikation empfohlen. Weiterhin kann sein Einsatz bei unklaren Symptomen zur Sicherung der Diagnose eines RLS beitragen. Wegen der kurzen Wirkdauer kann die kombinierte Einnahme des unretardierten und des retardierten Präparats (100–300 mg/Tag) sinnvoll sein. Neben einer verbesserten Schlafqualität (Reduktion der Aufwachhäufigkeit und Abnahme der Gesamtwachzeit) nehmen unter der Behandlung die PLMS deutlich ab.

Bei einem Teil der mit Levodopa behandelten Patienten (Risiko ab 200 bis 300 mg Levodopa sowie bei niedrigen Ferritin-Werten) kommt es zu einer Augmentation. Um dann eine kontinuierliche Dosissteigerung zu vermeiden, ist Levodopa langsam

Tab. 1. Anwendungsbegrenzende Eigenschaften von Levodopa

Sehr häufige Nebenwirkungen	Schlafstörungen, die nicht RLS-bedingt sind, Depressionen, Anorexie, Dyskinesie im fortgeschrittenen Stadium der Behandlung, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö (in der Regel durch Einnahme der Tabletten mit etwas Nahrung oder Flüssigkeit oder durch langsamere Dosissteigerung zu beherrschen), vorübergehende Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Erhöhung der Harnstoff-Stickstoff-Werte.
Häufige Nebenwirkungen	Ängstlichkeit, Halluzinationen, Änderung des Geschmacksempfindens, Arrhythmie, hypotone orthostatische Kreislauf-Regulationsstörung
Gelegentliche Nebenwirkungen	Geschmacksverlust
Sonstige Nebenwirkungen	Innere Unruhe, Wahn, zeitliche Desorientierung, Müdigkeit, übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken, allergische Hautreaktionen, Erhöhung der Lebertransaminasen, Anämie, Thrombozytopenie, Urinverfärbungen. Veränderungen von labordiagnostischen Messungen. Impulskontrollstörungen (z. B. pathologisches Spielen, Spielsucht), gesteigerte Libido, Hypersexualität jedoch in geringerem Ausmaß als unter DA-Agonisten
Risikopopulationen	Vorsicht bei kardialen Vorerkrankungen und Neigung zu orthostatischer Hypotonie bzw. bei gleichzeitiger Einnahme anderer Medikamente mit Potenzial der orthostatischen Dysregulation (regelmäßige Kreislauf- und EKG-Kontrollen insbesondere in der Einstellungsphase). Bei leichten bis mäßigen Funktionsstörungen von Leber und Niere keine Dosisreduktion.
Intoxikationen	Akzentuierte Nebenwirkungen: Verwirrtheit, Agitation, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Übelkeit, Erbrechen, Dyskinesien
Kontraindikationen	Psychosen, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, schwere Herzerkrankungen, schwere Stoffwechsel-, Leber- und Knochenmarkerkrankungen, schwere nichtdialysierte Niereninsuffizienz, Engwinkelglaukom, Patienten < 25 Jahre, Schwangerschaft
Relative Kontraindikationen	Herzinfarktanamnese, Herzrhythmusstörungen, koronare Durchblutungsstörungen, Magen-Darm-Ulzera in der Vorgeschichte sowie Osteomalazie, Weitwinkelglaukom, Diabetes, hypotone orthostatische Kreislaufregulationsstörungen, ältere Patienten
Interaktionen	Keine Kombination mit Reserpin oder einem irreversiblen, nichtselektiven Monoaminoxidasehemmer (MAOH). Die Gabe eines selektiven MAO-A- oder MAO-B-Hemmers ist nicht kontraindiziert, darf jedoch nicht gleichzeitig erfolgen. Keine Kombination von Neuroleptika mit Dopamin-blockierender Wirkung, da dabei die Wirkung von Levodopa gehemmt wird. Möglichst keine Kombination mit Sympathomimetika (z. B. Epinephrin [Adrenalin], Isoproterenol oder Norepinephrin [Noradrenalin]). Vorsicht bei Kombination mit Blutdrucksenkern oder anderen orthostatisch wirksamen Medikamenten Eisensulfat und proteinreiche Mahlzeiten können die Resorption von Levodopa reduzieren. Metoclopramid erhöht die Geschwindigkeit der Levodopa-Absorption.

auszuschleichen und parallel hierzu die Behandlung mit einem DA-Agonisten oder einem α_2 - δ -Liganden zu beginnen. Die Nebenwirkungen sind in **Tabelle 1** zusammengestellt.

Dopaminagonisten

Unter den DA-Agonisten werden Ergot- und Nicht-Ergot-DA-Agonisten unterschieden. Die Ergot-DA-Agonisten können unter der Langzeittherapie Herzklappenfibrosen auslösen, sodass ihr Einsatz nur unter echokardiographischer Kontrolle erfolgen darf. Sie spielen bei der Therapie des RLS nur noch eine untergeordnete Rolle.

Die Nicht-Ergot-DA-Agonisten *Rotigotin*, *Ropinirol* und *Pramipexol* werden als First-Line-Therapie empfohlen, wenn ein RLS zusammen mit PLM und gegebenenfalls noch zusätzlicher depressiver Symptomatik auftritt. Mit Rotigotin steht eine transdermale Verabreichung zur Verfügung. Vorteile des Pflasters sind unter anderem ein fehlender First-Pass-Effekt in

der Leber, ein gleichmäßigerer Plasmaspiegel und damit ein geringeres Risiko einer Augmentation.

Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Levodopa bzw. Nicht-Ergot-DA-Agonisten ist ein Therapieversuch mit den nicht für RLS (und PLMD) zugelassenen Ergot-DA-Agonisten (Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid), Opioiden (Codein, Oxycodon, Tilidin) oder den α_2 - δ -Liganden (Pregabalin, Gabapentin) möglich.

Bei über 40% der mit DA-Agonisten behandelten Patienten kommt es zu einer Augmentation. Bei Augmentation unter DA-Agonisten sollte auf ein langwirksames Präparat, beispielsweise Rotigotin-Pflaster, auf α_2 - δ -Liganden (Gabapentin oder Pregabalin) oder auf Opiode umgestellt werden [8].

Der Vorteil der DA-Agonisten besteht vor allem in ihrer längeren Halbwertszeit und dem damit verbundenen gleichmäßigerem Wirkspiegel. Halbwertszeit, Eliminationsweg und Dosierung gehen aus **Tabelle 2** hervor. Die Nebenwirkungen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 2. Halbwertszeit und Elimination von Levodopa und DA-Agonisten (mod. nach [5])

Substanz	Halbwertszeit [h]	Elimination	Anfangsdosis	Max. Dosis bei RLS
Levodopa	1,5	O-Methylierung Desaminierung	100 mg	300 mg
Pramipexol	10–16	Renal	0,088 mg	0,54 mg
Ropinirol	3–10	CYP1A2, CYP3A4	0,25 mg	4 mg
Rotigotin	3–8 ¹	N-Dealkylierung	1 mg	3 mg

¹ Halbwertszeit der Substanz, kontinuierliche Wirkstofffreisetzung durch transdermale Applikation.

der DA-Agonisten entsprechen im Wesentlichen den Nebenwirkungen von Levodopa. Allerdings ist ihre Verträglichkeit beispielsweise hinsichtlich des Auftretens von Übelkeit, Müdigkeit, Ödemen und Halluzinationen schlechter.

Als besondere Risiken unter DA-Agonisten sind Hypersexualität, pathologisches Spielen und Zwangsstörungen beschrieben [14], wobei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, besonders mit Suchterkrankungen in der Vorgeschichte, gefährdet sind. Weiterhin besteht die Gefahr plötzlicher Einschlafattacken. Insomnie kann sich einstellen, da DA-Agonisten mit dem Tiefschlaf interferieren.

α2-δ-Liganden

Eine Alternative zur Therapie mit DA-Agonisten ist die Therapie mit den α2-δ-Liganden *Pregabalin* und *Gabapentin*, die jedoch in Deutschland nicht zur Therapie des RLS zugelassen sind. Beide sind bei epileptischen Anfällen sowie neuropathischen Schmerzen und Pregabalin auch bei Angststörungen wirksam und für die genannten Indikationen in Deutschland zugelassen.

Gabapentin kann die Symptome bei moderatem bis schweren RLS verbessern und wird als primäre oder sekundäre Therapie empfohlen (300 bis 1800 mg/Tag) [9, 21]. Das Prodrug Gabapentin enacarbil (in den USA zugelassen) zeigt zuverlässigere Plasmaspiegel und reduziert die RLS-Symptomatik. Höhere Dosen weisen bessere Effekte auf [23].

Pregabalin ist ein Analogon der Gamma-Aminobuttersäure (GABA), wirkt jedoch nicht aktiv am GABA-Rezeptor. Es bindet an eine auxiliäre Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen und führt zu einer Reduktion der glutamergen Transmission. Die Substanz war in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) bei RLS wirksam. Die Dosierungen reichten von 50 bis 600 mg, wobei mit 123,92 mg eine signifikante Verbesserung erreicht wurde [23]. In höheren Dosen wurde eine hohe Nebenwirkungsrate berichtet. Eine Metaanalyse der vorhandenen RCTs zeigte, dass 300 mg Pregabalin, Gabapentin-Enacarbil und Rotigotin die gleiche Wirksamkeit aufweisen [10].

Als Nebenwirkungen treten unter den α2-δ-Liganden unter anderem Schwindel, Tagesmüdigkeit und Fatigue auf, sodass eine langsame Aufdosierung empfohlen wird. Ein Problem mit der Anwendung von Gabapentin ist die variable intestinale Resorption.

Oxycodon/Naloxon

Eine randomisierte, kontrollierte Studie zeigt, dass ein schweres RLS nach Versagen der dopaminergen Therapie durch eine Kombination von Oxycodon und Naloxon in Retardform gut kontrolliert werden kann [19]. Weitere größere kontrollierte, randomisierte Studien mit Opioiden liegen nicht vor. Oxycodon ist ein Opioidanalgetikum, das an verschiedenen Opioidrezeptoren im Gehirn als Agonist wirkt. Naloxon ist dagegen ein reiner kompetitiver Opioidantagonist, der bei oraler Gabe nicht resorbiert wird. Naloxon wird in fixer Kombination mit Oxycodon verabreicht, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem es die Wirkung von Oxycodon auf die Opioidrezeptoren im Darm lokal blockiert. Die Fixkombination aus retardiertem Oxycodon/Naloxon erwies sich bei RLS als gut verträglich. Die wichtigsten Nebenwirkungen und Interaktionen sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Eine Augmentation wurde über ein Jahr Therapie nicht beobachtet. Entzugssymptome traten bei einem Patienten nach 12 Wochen und bei zwei Patienten nach einem Jahr der Behandlung auf. Aufgrund der obigen Studie wurde die Retardform von Oxycodon/Naloxon in Europa als Second-Line zur RLS-Therapie zugelassen.

Eine kleine randomisierte, kontrollierte Studie zeigt auch die Wirksamkeit von Oxycodon allein. Offene Studien, Fallserien und die klinische Erfahrung weisen auch auf die Wirksamkeit anderer Opioiden (Tramadol, Codein, Morphin retard, Hydrocodon und Methadon) hin [17].

Eisensubstitution

Erwachsene Patienten mit moderatem oder schwerem RLS und Ferritinspiegeln kleiner als 100 µg/l sollten mit einer Gesamtdosis von 500 bis 1000 mg Eisen intravenös behandelt werden, vorausgesetzt dass die Transferrin-Sättigung unter 45 % liegt (bei höherer Sättigung kann Transferrin nur noch wenig Eisenionen aufnehmen, sodass bei i.v.-Gabe eine Eisenüberladung droht). Der Effekt tritt erst nach vier bis sechs Wochen ein. Verschiedene Präparate stehen zur Verfügung: Eisen(III)-hydroxid-Sucrose-Komplex, Eisencarboxymaltose, Eisen(III)-hydroxid-Saccharose-Komplex, Eisen(III)-natrium-D-gluconat-hydroxid-Komplex. Die Präparate sind zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können, zugelassen. Als Hauptnebenwirkungen werden Übelkeit und Kopfschmerzen berichtet. Alle Eisenpräparate zur intravenösen Anwendung können schwere Überempfindlichkeitsreaktionen mit tödlichem Ausgang verursachen. Diese

Tab. 3. Anwendungsbegrenzende Eigenschaften von Oxycodon/Naloxon

Sehr häufige Nebenwirkungen	Kopfschmerz, Somnolenz, Obstipation, Übelkeit, Hyperhidrosis, Ermüdung
Häufige Nebenwirkungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust. Schlaflosigkeit, Depressionen, Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, Parästhesien, Sehstörungen, Vertigo, Hitzewallungen, Blutdruckzunahme, Blutdruckabfall, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Erbrechen, Erhöhung leberspezifischer Enzyme (GPT, γ -GT), Pruritus, Hautreaktionen/Hautausschlag, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Durst, Schmerzen
Gelegentliche Nebenwirkungen	Verminderte Libido, Schlafattacken, Geschmacksstörungen, Dyspnoe, Flatulenz, Erektionsstörungen, Arzneimittelzugssyndrom, periphere Ödeme, Verletzungen durch Unfälle
Risikopopulationen	Vorsicht bei Hypotonie, Hypertonie, vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Vorsicht bei leichter Leberfunktionsstörung. Bei schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Vorsicht bei leichter Nierenfunktionsstörung. Eine sorgsame Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.
Intoxikationen	Bei Intoxikation sind die Symptome der Oxycodon-Überdosierung klinisch relevant: Somnolenz bis hin zum Koma, Miosis, Atemdepression, Bradykardie mit Blutdruckabfall, muskuläre Hypotonie. In schweren Fällen: Lungenödem und Kreislaufversagen, möglicherweise mit letalem Ausgang
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Cor pulmonale, schweres Bronchialasthma ■ Nicht-Opioid-bedingter paralytischer Ileus ■ Mittlere bis schwere Leberfunktionsstörungen ■ Opioid-Abusus in der Anamnese
Relative Kontraindikationen	Erhöhter Hirndruck, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, erhöhte zerebrale Krampfbereitschaft, Pankreatitis, Myxödem, ältere oder geschwächte Patienten, Opioid-bedingter paralytischer Ileus, schwere Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Hypothyreose, M. Addison, Intoxikationspsychose, Cholelithiasis, Alkoholismus, Delirium tremens, Epilepsie, Schlafapnoe-Syndrom
Cave:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Physische Abhängigkeit, Entzugssymptome, Toleranzentwicklung ■ Bei Diarrhö kann Naloxon die Ursache sein
Interaktionen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zentral dämpfend wirkende Substanzen (Opioide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Antipsychotika, Antihistaminika und Antiemetika) können den ZNS-dämpfenden Effekt (z. B. die Atemdepression) von Oxycodon verstärken. ■ Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden. ■ Vorsicht bei Kombination mit MAOH ■ Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Derivaten sind relevante Veränderungen der Thromboplastinzeit (International normalized ratio [INR] und des Quick-Werts in beide Richtungen) beobachtet worden. ■ Eine Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sollte vermieden werden. Bei Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren, z. B. Cimetidin oder Ketoconazol, verläuft der Hauptabbauweg über CYP2D6. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der Bildung von Oxymorphon. Es ist dann mit einer verstärkten Opioid-agonistischen Wirkung zu rechnen, da Oxymorphon 14-fach stärker am μ-Opioidrezeptor wirkt als Oxycodon. CYP3A4-Induktoren, z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut beschleunigen den Abbau von Oxycodon und führen möglicherweise zum Wirkverlust. ■ Bei Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren kommt es zu keiner signifikanten Veränderung der Plasmakonzentration von Oxycodon, und die Bildung von Oxymorphon und N-Desmethyloxymorphon wird geringfügig gehemmt.

können auch auftreten, wenn eine vorherige Anwendung getragen wurde, einschließlich einer negativen Reaktion auf eine Testdosis. Die entsprechenden Empfehlungen zur Anwendung müssen eingehalten werden [2]. Infusionsreaktionen können bei allen Präparaten auftreten.

Die beste Studienlage zur RLS-Therapie besteht für Eisencarboxymaltose. Dieses Präparat wurde mit einer Level-A-Empfehlung für den Einsatz bei RLS bewertet. Bei den anderen Präparaten liegen weniger Daten vor. Da das Eisen von Makrophagen aufgenommen und in das Gehirn transportiert wird, scheinen

Präparate vorteilhaft, bei denen das Eisen langsam freigesetzt wird [3].

Die orale Substitution von Eisen ist nur bis zu einem Ferritin-Spiegel von 75 $\mu\text{g/l}$ wirksam, da die Eisenresorption vom Organismus in engen Grenzen kontrolliert wird [3].

Benzodiazepine

Clonazepam und Diazepam wirken am GABA-Rezeptor modulatorisch und erhöhen so die Affinität des Rezeptors für GABA. Sie zeigen ebenfalls eine Wirksamkeit bei RLS. Auf-

grund der möglichen Toleranzentwicklung ist jedoch ein längerfristiger Einsatz nicht indiziert, sodass die Substanzen nur in Akutsituationen angewendet werden sollten.

Therapie des Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms

Beim Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom können die Patienten ihren Schlaf-Wach-Rhythmus nicht an den 24-Stunden-Rhythmus eines Tages anpassen. Entweder verschiebt sich der Zeitpunkt des Einschlafens und damit auch der des Aufwachens täglich um eine gewisse Zeitdauer in die gleiche Richtung, oder er verändert sich täglich, sodass der Schlaf-Wach-Rhythmus nicht vorhersehbar ist. Von dieser Störung sind insbesondere völlig blinde Personen betroffen, die überhaupt kein Licht wahrnehmen können. Für völlig blinde Patienten mit Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom steht der duale Melatonin-Rezeptoragonist *Tasimelteon* zur Verfügung. Die Substanz reguliert den zirkadianen Rhythmus durch Einstellung der inneren Uhr im Nucleus chiasmaticus über einen dualen Agonismus an den Melatonin-(MT-)Rezeptoren MT₁ und MT₂. 20 mg der Substanz sollen jeden Tag zur gleichen Zeit, eine Stunde vor dem Schlafengehen, eingenommen werden. Die Behandlung soll unabhängig von der zirkadianen Phase beginnen. Das Ansprechen des Patienten auf die Therapie soll drei Monate nach Behandlungsbeginn in einem Gespräch mit dem Arzt evaluiert werden, um die Allgemeinfunktion mit dem Schwerpunkt auf Schlaf-Wach-Beschwerden zu bewerten [16].

Tasimelteon ist zur chronischen Anwendung vorgesehen. Eine Studie zeigte, dass für die Aufrechterhaltung der synchronisierenden Wirkung die tägliche Gabe der Substanz auf Dauer erforderlich ist [12]. *Tasimelteon* ist gut verträglich.

Medikamente zur Behandlung weiterer zirkadianer Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen

Beim Jetlag-Syndrom weicht der innere Schlaf-Wach-Rhythmus in Abhängigkeit von Flugrichtung und Umfang der überflogenen Meridiane von der äußeren Tageszeit ab. Die Angleichung an den örtlichen Rhythmus bei guter Lichtexposition ist die beste Therapie. 0,5 bis 5 mg *Melatonin*, das eine Stunde vor dem Zubettgehen über vier Tage nach Ankunft am Zielort eingenommen wird, kann die Beschwerden lindern. Melatonin wird in der Zirbeldrüse aus Serotonin gebildet und reguliert die Tag-Nacht-Adaptation. Sowohl beim tagaktiven Menschen wie bei nachtaktiven Spezies steigen die Melatonin-Spiegel in der Nacht an.

Medikamente zur Behandlung von Parasomnien

Parasomnien sind Störungen, die durch ungewöhnliches Verhalten, Erleben oder physiologische Phänomene in Verbindung mit Schlaf, spezifischen Schlafstadien oder Schlaf-Wach-Übergängen charakterisiert sind.

Arousal-Störungen des Non-Rapid-Eye-Movement-Schlafs (Non-REM Parasomnien)

Unter diesem Begriff werden zwei unterschiedliche Störungen, nämlich Schlafwandeln und Pavor nocturnus zusammengefasst, die durch unvollständiges Erwachen im ersten Nachtdrittel gekennzeichnet sind.

Schlafwandeln (Somnambulismus) tritt im Tiefschlaf auf. Die Patienten setzen sich mit geöffneten Augen im Bett auf, gestikulieren, sie verlassen das Bett, gehen durch das Zimmer oder verlassen es. Für das Geschehen besteht eine Amnesie. Schlafwandler sind durch Stürze oder Verletzungen an vorstehenden Nägeln oder Kanten gefährdet. Daher muss das Schlafzimmer gesichert werden. Zur Pharmakotherapie von Schlafwandeln kann das Benzodiazepin *Clonazepam*, das Tiefschlaf reduziert, in einer Dosis von 0,5 bis 2 mg verordnet werden.

Auch der Pavor nocturnus oder Schlafterror ist an den Tiefschlaf gebunden. Diese Störung geht mit einer vegetativen und emotionalen Erregung und vorübergehenden Desorientierung einher. Die Störung tritt vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf. Auch bei ausgeprägtem Pavor nocturnus kann off Label *Clonazepam* verordnet werden. Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind *Alprazolam*, *Diazepam* und *Imipramin*.

Alpträume

Im Albtraum werden lebensbedrohliche Ängste erlebt. Sie sind vor allem mit dem REM-Schlaf der frühen Morgenstunden assoziiert. Der Betroffene ist beim Aufwachen orientiert. Zur Pharmakotherapie gibt es Fallberichte über eine Wirkung von *Clonidin*, *Doxazosin*, *Olanzapin*, *Quetiapin* und *Trazodon*.

REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die physiologische Atonie der Skelettmuskulatur ist bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung in den REM-Perioden aufgrund neurodegenerativer Prozesse gestört. Infolgedessen werden Träume ausagiert, es kommt zu komplexen Handlungen, wie Schreien, Weinen, Singen, um sich Schlagen und Treten. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist häufig ein Vorbote neurodegenerativer Erkrankungen, wie Morbus Parkinson oder Demenz.

Das Mittel der Wahl ist *Clonazepam* in einer Dosierung von 0,5 bis 2 mg, verabreicht 30 Minuten vor dem Schlafengehen. Bei mangelnder Wirksamkeit oder Kontraindikation wegen zugleich bestehender Schlafapnoe oder Demenz, kann *Melatonin* gegeben werden, in einer Dosierung von 3 bis 12 mg zwei Stunden vor dem Schlafengehen. Die dritte Option ist *Pramipexol* bis 1,5 mg. Um Eigen- oder Fremdverletzungen zu vermeiden, muss die Umgebung gesichert werden.

Beim Bruxismus handelt es sich um ein Zähneknirschen im Schlaf, bei dem es auf Dauer zu einer schweren Schädigung der Zähne kommt. Die Vorstellung beim Zahnarzt zur Verordnung eines Zahnschutzes ist zu empfehlen, pharmakologisch

ist eine Therapie mit 3,5 mg *Clonidin* und die kurzfristige Gabe eines Benzodiazepins zu erwägen [15].

Interessenkonflikterklärung

AS: keine Interessenkonflikte.

FW: Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von Genzyme, Merck-Serono und Novartis; Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Biogen, Pfizer und Teva; Forschungsbeihilfe (Drittmittel) von Genzyme und Merck-Serono.

Literatur

1. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2). 2nd edition. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Verschärfte Empfehlungen bezüglich des Risikos schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Eisen-Präparate zur intravenösen Applikation. Rote Hand Brief [series online] 2013 Oct. Available from: URL: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20131021.pdf> (Zugriff am 25.11.2018).
3. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 2018;41:27–44.
4. Bartl M, Winkelmann J, Högl B, Paulus W, et al. Frequent neurological diseases associated with the restless legs syndrome. *Nervenarzt* 2018;89:1156–64.
5. Benkert O, Hippus H, Anghelescu I, Davids E, et al. Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. Berlin: Springer, 2013.
6. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology – frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord* 2007;22:S420–S3.
7. Falkai P, Wittchen H-U (editors). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-5. Göttingen: Hogrefe, 2015.
8. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I. New concepts in the management of restless legs syndrome. *BMJ* 2017;356:j104.
9. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;21:1–11.
10. Iftikhar IH, Alghothani L, Trotti LM. Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative meta-analysis. *Eur J Neurol* 2017;24:1446–56.
11. Lammers GJ. Drugs used in narcolepsy and other hypersomnias. *Sleep Med Clin* 2018;13:183–9.
12. Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, Xiao C, et al. Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2015;386:1754–64.
13. Mayer G. Narkolepsie. *Nervenarzt* 2014;85:26–34.
14. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med* 2014;174:1930–3.
15. Pollmächer T, Wetter T, Happe S, Richter K, et al. Schlafmedizinische Differenzialdiagnostik in Psychiatrie und Psychotherapie. *Nervenarzt* 2014;85:57–66.
16. Quera Salva MA, Hartley S, Léger D, Dauvilliers YA. Non-24-hour sleep – wake rhythm disorder in the totally blind: Diagnosis and management. *Front Neurol* 2017;8:686.
17. Silber MH, Becker PM, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, et al. The appropriate use of opioids in the treatment of refractory restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2018;93:59–67.
18. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2018;17:994–1005.
19. Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, García-Borreguero D, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2013;12:1141–50.
20. Trenkwalder C, Benes H, Hornyak M, Stiasny-Kolster K, et al. Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2012;5.
21. Trenkwalder C, Winkelmann J, Inoue Y, Paulus W. Restless legs syndrome – current therapies and management of augmentation. *Nat Rev Neurol* 2015;11:434.
22. Waltereit R, Müller WE. Weiterbildungs-Curriculum Psychopharmakologie/Pharmakotherapie Teil 4: Psychopharmakologie und klinische Psychopharmakotherapie der Stimulanzien. *Psychopharmakotherapie* 2018;25:199–207.
23. Winkelmann JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, et al. Practice guideline summary: treatment of restless legs syndrome in adults: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87:2585–93.