

Kurzberichte aus der  
internationalen medizinischen Literatur  
und von Kongressen

## Restless-Legs-Syndrom

### Opioide zur Behandlung der schweren Verlaufsform

**Retardiertes Oxycodon in Kombination mit Naloxon war bei Patienten mit Therapie-refraktärem Restless-Legs-Syndrom in einer doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wirksam.**



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine häufige Erkrankung, die zu einer erheblichen Störung des Nachtschlafs führt. Die Patienten verspüren, wenn sie zur Ruhe kommen, ein unangenehmes Spannungsgefühl in den unteren Extremitäten, mit spontanen Beinbewegungen, wobei die Symptomatik sich durch Aufstehen und Herumgehen bessert. Viele Patienten können erfolgreich mit Levodopa oder Dopamin-Agonisten behandelt werden. Ein Teil der Patienten spricht allerdings auf dopaminerge Substanzen nicht an, leidet unter nicht tolerablen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder es kommt zu einem Wirkungsverlust. Daher ist es notwendig, Behandlungsalternativen zu entwickeln.

Es gibt viele Fallberichte und Fall-Kontroll-Studien, die zeigen, dass auch retardierte Opioide beim Restless-Legs-Syndrom wirksam sind. Die vorliegende Studie ist allerdings die erste große Studie, die diesen Therapieansatz prospektiv und Placebo-kontrolliert untersucht hat.

#### Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studie über einen Zeitraum von 12 Wochen in Österreich, Deutschland, Spanien und Schweden. Nach der verblindeten Phase erfolgte eine 40-wöchige offene Behandlungsphase. Die Patienten mussten seit mindestens sechs Monaten unter einem

Restless-Legs-Syndrom leiden. Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen und einem Schlafapnoe-Syndrom wurden ausgeschlossen. Die Behandlung erfolgte in der Verum-Gruppe mit 5 mg Oxycodon in Kombination mit 2,5 mg Naloxon (z. B. als Targin®) 2-mal täglich. Die Dosis wurde dann langsam aufgetitriert bis zu maximal 2-mal 40 mg Oxycodon und 2-mal 20 mg Naloxon pro Tag. In der Langzeitbehandlung wurden die Patienten erneut eintitriert. Der primäre Endpunkt waren Veränderungen in der Schwere des Restless-Legs-Syndroms gemessen mit der International RLS Study Group Severity Rating Scale (0–40).

#### Studienergebnisse

In die Studie wurden 306 Patienten aufgenommen, 276 standen für die primäre Analyse nach 12 Wochen zur Verfügung. 197 Patienten nahmen in der offenen Beobachtungsstudie teil. Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug der Wert auf der RLS-Rating-Scale 31,6; nach 12 Wochen war dieser Wert in der Verum-Gruppe um 16,5 Punkte reduziert und in der Placebo-Gruppe um 9,4. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Am Ende der offenen Behandlungsphase betrug der mittlere Summen-Score 9,7.

Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (UE) traten während der verblindeten Phase bei 73 % der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 43 % in der Placebo-Gruppe auf. 15 % der Pa-

tienten in der Verum-Gruppe und 7 % in der Placebo-Gruppe brachen die Studie wegen UE ab. Die häufigsten UE in der Verum-Gruppe waren in abnehmender Reihenfolge Müdigkeit, Verstopfung, Übelkeit und Kopfschmerzen. Es kam bei den 306 Patienten zu fünf schwerwiegenden behandlungsassoziierte UE (Ulcus duodeni, schwerwiegende Verstopfung, Subileus, Ileus und akute abdominale Schmerzen).



#### Kommentar

Dies ist die erste große und gut durchgeführte Studie zum Einsatz von retardierten Opioiden bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom, die auf eine dopaminerge Medikation entweder nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigte sich eine eindeutige Überlegenheit der Opioid-Therapie gegenüber Placebo. Die Therapie-Effekte hielten über weitere 40 Wochen an, ohne dass es zu einer Gewöhnung oder Wirkungsabschwächung kam. Die Nebenwirkungen der Opioid-Therapie sind diejenigen, die man bei einer Behandlung mit Opioiden erwarten würde. Nach dieser großen Studie ist anzunehmen, dass die Therapie-Option *retardierte Opioide* beim Restless-Legs-Syndrom in die Leitlinien aufgenommen wird.

#### Quelle

Trenkwalder C, et al.; RELOXYN Study Group. 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.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen