

Dopaminagonisten in der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms

Svenja Happe, Bremen

Das Restless-Legs-Syndrom ist charakterisiert durch Missempfindungen der Beine, assoziiert mit einem Bewegungsdrang. Diese Symptome treten in Ruhe und während der Nacht auf und können durch Aktivität gelindert werden. Eine Behandlung mit Levodopa führt zu einer Besserung der Symptome, es kann aber eine Augmentation auftreten, die die Langzeitbehandlungsmöglichkeiten mit diesem Medikament limitiert. Dopaminagonisten ermöglichen eine wirkungsvolle Therapie des Restless-Legs-Syndroms mit seltener auftretender Augmentation und guter Verträglichkeit. Die Non-Ergot-Dopaminagonisten Pramipexol (Sifrol®) und Ropinirol (Adartrel®) haben im Frühjahr dieses Jahres die Zulassung zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms in Deutschland bekommen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die Behandlung des Restless-Legs-Syndroms im Allgemeinen und die Rolle der Dopaminagonisten im Besonderen.

Schlüsselwörter: Restless-Legs-Syndrom (RLS), Behandlung, Dopaminagonist, Levodopa
Psychopharmakotherapie 2006;13:191–6.

Klinische Charakteristika des Restless-Legs-Syndroms (RLS)

Das RLS ist charakterisiert durch Missempfindungen der Beine, die in Ruhe auftreten und mit einem Bewegungsdrang einhergehen. Die sensorischen Symptome sind am ausgeprägtesten oder ausschließlich in Ruhe und während des Abends oder der Nacht vorhanden, mit zumindest teilweiser oder temporärer Besserung durch Aktivität. Die klinisch-diagnostischen Kriterien für das RLS wurden von der Internationalen RLS-Studiengruppe (IRLSSG) erstmals 1995 definiert und 2003 revidiert (Tab. 1) [2, 52]. Mehr als 90% der RLS-Patienten haben entweder Ein- oder Durchschlafstörungen, häufig in Tagesmüdigkeit oder Tagesschläfrigkeit mündend [59]. Periodische Beinbewegungen (periodic leg movements, PLM) während des Schlafs werden von bis zu 90% der Patienten mit RLS berichtet [21]. Der Schweregrad des RLS kann mit der RLS-Schweregradskala quantifiziert werden, die auch regel-

mäßig in klinischen Studien eingesetzt wird [54].

Die Prävalenz des Restless-Legs-Syndroms liegt in Deutschland bei etwa 10%, es sind doppelt so viele Frauen als Männer betroffen [7, 33]. Die Ursache des RLS ist bis heute nicht bekannt. Das gute Ansprechen auf dopaminerge Arzneistoffe, Opiate und das gehäufte Auftreten des RLS bei Eisenstoffwechselstörungen mit Besserung unter Eisensubstitution legen eine Störung des Dopaminsystems, Opiatsystems und Eisenstoffwechsels in der Genese des RLS nahe.

Therapie des Restless-Legs-Syndroms

Bevor eine medikamentöse Therapie etabliert wird, sollten *nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien* ausprobiert werden. Hierzu gehören das Einhalten schlafhygienischer Maßnahmen sowie das Vermeiden von Stimulanzien oder von Medikamenten, die die Symptomatik verschlechtern oder auslösen (z. B.

Neuroleptika, Antidepressiva, Antiemetika). In einem nächsten Schritt sollten symptomatische Ursachen eines Restless-Legs-Syndroms und assoziierte Erkrankungen diagnostiziert und zuerst behandelt werden.

Eine der häufigsten Ursachen kann ein *Eisenmangel* sein, der nicht immer mit einer Anämie einhergehen muss. Zunächst sollte eine entsprechende Eisensubstitution vorgenommen werden, da sie die RLS-Symptome in einigen Fällen verbessern kann [10]. Ein verminderter Ferritin-Spiegel ist sensitiver als die Bestimmung der Serum-Eisenwerte. Patienten mit einem niedrigen Ferritin-Spiegel können trotz normaler Erythrozytenzahlen von einer Eisentherapie profitieren. Eine Gabe von *Magnesiumsalzen* konnte bei Patienten mit einem postulierten Magnesiummangel

Priv.-Doz. Dr. Svenja Happe, Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Klinikum Bremen-Ost, Akad. Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen, Züricher Str. 40, 28325 Bremen, E-Mail: svenja.happe@klinikum-bremen-ost.de

Tab. 1. Klinisch-diagnostische Kriterien für das Restless-Legs-Syndrom (RLS) [2]

Essenzielle Kriterien
1. Bewegungsdrang der Beine, gewöhnlich mit unbehaglichem und unangenehmen Gefühl verbunden 2. Beginn oder Verschlechterung während Ruhezeiten oder bei Inaktivität 3. Teilweise oder vollständige Besserung der Beschwerden durch Bewegung 4. Verschlimmerung der Beschwerden am Abend oder in der Nacht
Unterstützende Kriterien
1. Ansprechen auf dopaminerge Therapie 2. Periodische Beinbewegungen während des Schlafes (PLMS) oder während des Wachseins (PLMW) 3. Positive Familienanamnese – mindestens ein Verwandter ersten Grades betroffen
Assoziierte Merkmale
1. Klinischer Verlauf: Üblicherweise progredient, manchmal gleich bleibend, Remissionen über einen Monat oder mehr sind möglich, meist mittleres bis höheres Lebensalter, Beginn zu jedem Alter möglich, de-novo Symptome oder Verschlechterung während einer Schwangerschaft 2. Neurologische Untersuchung: Üblicherweise normal bei idiopathischen oder familiärem RLS 3. Schlafstörungen

und leichtem Restless-Legs-Syndrom die Symptome verbessern [19]. Es gibt keine kontrollierten Studien, die einen positiven Effekt anderer Substitutionen, beispielsweise mit Zinksalzen, Vitamin B₁, Vitamin B₁₂, Vitamin E oder Vitamin C zeigen konnten.

Ein RLS bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz kann oft durch die Gabe von Erythropoetin gebessert werden, wenn dieses für die primäre Therapie einer begleitenden Anämie verabreicht wird [32]. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz kann eine Nierentransplantation zu einer kompletten Remission des RLS führen [58]. Während der Schwangerschaft tritt ein RLS gehäuft auf und bessert sich in aller Regel nach Entbindung. Sollten die Symptome schwerwiegend sein, kann neben einer Gabe von Magnesium- und Eisensalzen der Einsatz von Benzodiazepinen oder auch Opiaten am Abend erfolgen.

Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie des RLS sollte allgemein nur bei Patienten eingesetzt werden, die die spezifischen diagnostischen Kriterien erfüllen und unter klinisch relevanten RLS-Symptomen leiden. Sie sollte entsprechend ausgerichtet werden an dem Schweregrad der Erkrankung, den subjektiven Symptomen und dem Wunsch nach Behandlung. Die Medikamente, die beim Restless-Legs-Syndrom wirksam sind,

wirken in aller Regel auch gegen die periodischen Beinbewegungen (PLM) im Schlaf. Am besten hierzu untersucht sind Levodopa und Dopaminagonisten. Die pharmakologischen Behandlungsstrategien des RLS fokussieren sich entsprechend hauptsächlich auf eine *dopaminerge* Therapie [18, 48]. *Levodopa* (Restex[®]) ist für die Behandlung des RLS in Deutschland seit Ende der 90er Jahre zugelassen und das Medikament der Wahl beim leichten und mittelschweren RLS und wird in der Regel gut vertragen [48]. *Dopaminagonisten* können auch in leichten Fällen zur Behandlung des RLS eingesetzt werden, um unter anderem eine Augmentation, wie sie unter chronischer Behandlung mit Levodopa häufig auftritt, zu minimieren. Der Begriff „Augmentation“ bezeichnet in diesem Zusammenhang eine Änderung der klinischen Symptome nach Behandlungsbeginn: Die RLS-spezifischen Symptome beginnen früher am Tag, involvieren andere Körperteile und nehmen in ihrer Schwere zu [2]. Die Augmentation kann als die klinisch relevanteste Nebenwirkung von Levodopa und seltener auch von Dopaminagonisten angesehen werden [1, 48]. Sollte sie unter Levodopa auftreten, muss auf einen Dopaminagonisten umgestellt werden, da die Augmentation hier ein geringeres Problem darstellt [48].

Dopaminagonisten sollten als Medikament der ersten Wahl bei *mittelschwe-*

rem und *schwerem RLS* eingesetzt werden, insbesondere mit Augmentation und wenn eine Behandlung während des Tages notwendig wird. Falls Dopaminagonisten nicht wirken oder falls Kontraindikationen ihre Anwendung verbieten, gelten *Opiate* als Medikation der zweiten Wahl. Bei Patienten, die dopaminerge Medikamente nicht vertragen können, gelten Opiate als Medikament der ersten Wahl [48].

Antikonvulsiva wie Gabapentin [14, 16], Carbamazepin [45, 60] und Valproinsäure [11, 12] werden ebenfalls als Medikamente der zweiten Wahl beim RLS eingesetzt. *Benzodiazepine* können eine hilfreiche zusätzliche Therapie in einigen Fällen darstellen, vor allem beim urämischen RLS, insbesondere, um die Schlafstörung zu verbessern [48].

In den vergangenen Jahren wurden zunehmend kontrollierte Studien mit dopaminergen Arzneistoffen in der Behandlung des RLS durchgeführt. In diesen Studien wurden subjektive Parameter wie die RLS-Schweregradskala oder objektive polysomnographische Daten erfasst. Diese Übersicht fokussiert sich auf die Behandlung des RLS mit Dopaminagonisten.

Dopaminagonisten

In bisherigen Studien haben sich alle Dopaminagonisten, die für die Behandlung in der Parkinson-Therapie zugelassen sind und beim RLS untersucht wurden, auch in dieser Indikation als wirksam erwiesen. Dopaminagonisten werden zunehmend als pharmakologische Behandlung der ersten Wahl beim mittleren und schweren RLS empfohlen. Lange Zeit war ihr Einsatz beim RLS jedoch „off label“, im Frühjahr dieses Jahres wurden dann die Non-Ergot-Dopaminagonisten *Pramipexol* (Sifrol[®]) und *Ropinirol* (Adartrel[®]) für die Behandlung des RLS in Deutschland zugelassen.

Es können so genannte Ergot- und Non-Ergot-Dopaminagonisten unterschieden werden. Die *Ergot-Dopaminagonisten* werden aufgrund des gehäuften Auftretens von Herzklappenfibrosen und Lungenfibrosen in den vergange-

nen Jahren nur noch mit Zurückhaltung eingesetzt. Bei den *Non-Ergot-Dopaminagonisten* wurden diese Nebenwirkungen bislang nicht beobachtet. Nach den ersten Berichten von Frucht et al. [13] über ein vermehrtes Auftreten von *plötzlicher Tagesschläfrigkeit* unter Einnahme von Dopaminagonisten bei Parkinson-Patienten wurde ein möglicher sedierender Effekt dieser Medikamente vermehrt untersucht. Spekulationen, dass der sedierende Effekt vermehrt bei Non-Ergot-Dopaminagonisten aufgrund deren größerer D₃-Rezeptoraktivität im Vergleich zu Ergot-Dopaminagonisten auftritt [13], konnte in neueren Studien nicht bestätigt werden. Hier wird vielmehr davon ausgegangen, dass es sich bei der Tagesschläfrigkeit um einen Klasseneffekt von dopaminergen Medikamenten im Allgemeinen handelt [15, 27]. Bislang wurde plötzliches Einschlafen eher bei unbehandelten RLS-Patienten als unter einer Behandlung mit Dopaminagonisten oder Levodopa berichtet [20].

Eine *langsame Eindosierung* wird für alle Agonisten empfohlen wegen des möglichen Auftretens von Nebenwirkungen, insbesondere von *Übelkeit*. Vorbeugend kann zu Beginn der Therapie zusätzlich Domperidon (z. B. Motilium®; 10 bis 20 mg bis zu dreimal täglich) für eine bessere Tolerabilität und verbesserte Compliance gegeben werden. **Tabelle 2** gibt einen Überblick über die bei RLS untersuchten Dopaminagonisten mit empfohlenen Dosierungen gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [49]. Im Folgenden werden die in Deutschland erhältlichen Dopaminagonisten im Einzelnen für die Behandlung des RLS kurz vorgestellt.

Ergot-Dopaminagonisten

Bromocriptin

Bromocriptin (z. B. Pravidel®) mit einer Halbwertszeit von 3 bis 8 Stunden ist ein Ergot-Derivat und hat dopaminerge Aktivität an den D₂-Rezeptoren und eine leichte antagonistische Wirkung an den D₁-Rezeptoren. Bromocriptin war der erste Dopaminagonist, der in

Tab. 2. Behandlung des Restless-Legs-Syndroms mit Dopaminagonisten [nach 49]

	HWZ [h]	Empfohlene Dosierung
Alpha-Dihydroergocryptin	10–15	10–40 mg
Bromocriptin	3–4	5–20 mg
Cabergolin	>65	0,5–3 mg
Lisurid	2–3	0,1–0,4 mg
Pergolid	7–16	0,05 oder 0,125–1,0 mg
Pramipexol	8–12	0,088–0,7 mg
Ropinirol	5	0,25–4 mg
Rotigotin-Pflaster	5	0,125–6,75 mg

der Behandlung des RLS untersucht wurde. Mit einer Dosis von 7,5 mg ein bis drei Stunden vor dem Zubettgehen konnten eine subjektive Besserung der RLS-Symptome und eine Reduktion der PLM im Schlaf nachgewiesen werden. Nebenwirkungen bei solch niedrigen Dosierungen sind selten und bestehen überwiegend in Nasenverstopfung und Benommenheit, sind aber wahrscheinlich ähnlich zu anderen Dopaminagonisten in höheren Dosierungen [53]. Bromocriptin scheint weniger effektiv in der Behandlung des RLS zu sein als andere Dopaminagonisten.

Pergolid

Zahlreiche Studien sind mit dem länger wirksamen Dopaminagonisten Pergolid (z. B. Parkotil®; Halbwertszeit 7 bis 16 Stunden), einem semisynthetischen Alkaloid mit dopaminergen Aktivitäten an D₁- und -D₂-Rezeptoren durchgeführt worden. Hierbei wurden die subjektiven RLS-Symptome, die Anzahl der PLM im Schlaf und der PLM-Arousal-Index signifikant vermindert, während die Gesamtschlafzeit zunahm [57]. RLS-Patienten, die unter Levodopa eine Augmentation entwickelten, konnten mit einer mittleren Dosis von 0,4 mg Pergolid (0,1 bis 1,25 mg) eine vollständige Linderung der RLS-Symptome während des Tages erfahren. Die Wirksamkeit hielt über mindestens ein Jahr an, während dieser Zeit war nahezu keine Augmentation aufgetreten [37, 39, 50]. Die häufigsten dopaminergen Nebenwirkungen waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Rhinitis, Asthenie, Schwindel, Hypotonie, abdominelle Schmerzen und Pharyngitis [50]. Deshalb muss Pergolid sehr langsam ein-

dosiert werden, beginnend mit 0,05 mg etwa zwei Stunden vor Beginn der Symptome am Abend.

Cabergolin

Die Wirksamkeit von Cabergolin (Cabaseril®) auf RLS-Symptome und Schlafstörungen konnte bei Patienten mit schwerem RLS gezeigt werden, die zum Teil eine Augmentation unter Levodopa entwickelt hatten [39]. Cabergolin, ein D₁- und -D₂-Rezeptoragonist, hat mit mehr als 65 Stunden die längste Halbwertszeit aller zugelassenen Dopaminagonisten. Cabergolin reduziert subjektive Symptome und die Zahl der PLM im Schlaf und verbessert den Schlaf [25, 30, 40]. Dosierungen zwischen 0,5 und 2 mg zeigten sich in der Behandlung der RLS-Symptome überlegen im Vergleich zu Placebo [44]. Bei einigen Patienten werden jedoch Dosierungen bis zu 4 mg notwendig sein. Cabergolin sollte dabei einmal am Tag, üblicherweise am frühen Abend, eingenommen werden. Die Therapie sollte mit 0,5 mg pro Tag beginnen und, falls notwendig, wöchentlich in Schritten von 0,5 mg erhöht werden. Eine offene Multicentersicherheitsstudie mit langer Nachbeobachtung zeigte eine signifikante Langzeitverbesserung der RLS-Symptome auch noch nach 26 Wochen der Behandlung mit einer mittleren Tagesdosis von $1,7 \pm 0,8$ mg Cabergolin [6]. Nebenwirkungen beinhalteten Übelkeit, Schwindel, vermehrtes Träumen, Kopfschmerzen und Diarrhöen [6, 25, 30, 40, 44].

Lisurid

Der Ergot-Dopamin-D₂-Rezeptoragonist Lisurid (Dopergin®) mit einer Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden zeigt

te in Dosierungen von 0,1 bis 0,4 mg eine Reduktion der sensorimotorischen Symptome des RLS und der PLM in einer offenen Studie [4]. Derzeit laufen klinische Studien mit transdermal appliziertem Lisurid in Pflasterform beim Restless-Legs-Syndrom. Erste Ergebnisse mit dem Lisurid-Pflaster zeigten signifikante Besserungen der RLS-Symptome unter einer Therapie mit 3 mg bis 6 mg [3, 5].

Alpha-Dihydroergocryptin

Alpha-Dihydroergocryptin (z. B. Almidrid®), ein weiterer D₂-Agonist mit einer Halbwertszeit von etwa 15 Stunden, führte zu einer signifikanten Reduktion der subjektiven RLS-Symptome in Dosierungen zwischen 10 und 40 mg in einer offenen Studie [46].

Non-Ergot-Dopaminagonisten

Apomorphin

Nächtliche subkutane Infusionen mit dem Non-Ergot-Dopamin-D₁/D₂-Rezeptoragonisten Apomorphin (APOgo®) in Dosierungen von 18 bis 48 mg pro 12 Stunden zeigten in einer Studie eine Reduktion der nächtlichen RLS-Symptome und der PLM [31]. Eine subkutane Infusion von Apomorphin ist jedoch unbequem und unpraktisch in der Langzeitbehandlung und sollte für besonders schwere und anders nicht erfolgreich behandelbare Fälle vorbehalten bleiben. Eine einmalige Injektion von 0,5 bis 2 mg mit dem Pen zeigte in einem Fallbericht [47] eine Linderung der RLS-Symptome bei einer dialysepflichtigen Patientin mit zusätzlichem Kurzdarmsyndrom. Das urämische RLS und Resorptionsstörungen stellen somit möglicherweise eine Indikation für eine Apomorphin-Pen-Behandlung vor der Dialyse dar, wenn andere Medikamente die Symptome nicht ausreichend kontrollieren können.

Ropinirol

Die erste offene Studie mit dem Non-Ergot-D₂-Dopaminagonisten Ropinirol mit einer Halbwertszeit von etwa 6 Stunden zeigte einen Benefit bei allen 13 RLS-Patienten [26]. Positive Effek-

te auf die Schlafstörungen beim RLS konnten in einer einfachblinden, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit polysomnographischen Untersuchungen unter einer Dosierung von 0,5 mg Ropinirol bestätigt werden. Die Gesamtschlafzeit, die Schlafeffizienz und die subjektive Schlafqualität waren verbessert [36] und der PLMS-Index (PLM im Schlaf) war unter der Behandlung mit Ropinirol zurückgegangen [34]. Auch in neueren Studien konnte der positive Effekt von Ropinirol auf die subjektiven RLS-Symptome und die Reduktion der PLMS sowie eine Verbesserung der Lebensqualität in Dosierungen bis zu 4 mg zur Schlafenszeit bestätigt werden [8, 51, 56]. Nebenwirkungen, beispielsweise Übelkeit und Kopfschmerzen, waren eher leicht ausgeprägt. Ropinirol ist bereits seit 2005 in den USA in der Behandlung des RLS zugelassen, seit Mai dieses Jahres auch in Deutschland unter dem Handelsnamen Adartrel®.

Pramipexol

Der Non-Ergot-D₂/D₃-Dopaminagonist Pramipexol mit einer Halbwertszeit von 8 bis 12 Stunden zeigte in einer einmaligen Abenddosis von bis zu 1,5 mg eine Verbesserung der sensiblen und motorischen Symptome des RLS in einer Placebo-kontrollierten Studie. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Verstopfung, Appetitverlust und Schwindel traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf und waren nur leicht und vorübergehend [23]. In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass bereits niedrige Einzelgaben von Pramipexol von 0,125 bis 0,75 mg bei RLS wirksam sind und signifikant die relevanten Schlafparameter und PLM verbessern können [35, 43]. Die erste Langzeitstudie mit Pramipexol zeigte, dass alle Patienten bis zum Studienende von acht Monaten einen Benefit verspürten und keine Augmentation oder ein Rebound-Phänomen aufwies [22]. Auch wurden bislang keine Schlafattacken wie bei Parkinson-Patienten unter einer Pramipexol-Behandlung beobachtet [39]. Bislang wurden mehr als 1 000 RLS-Patienten in Studien mit Pramipexol eingeschlossen, in denen bei relativ guter Verträglich-

keit die RLS-Symptome mit 0,125 bis 0,75 mg Pramipexol erfolgreich behandelt werden konnten [28]. Pramipexol erhielt von der EMEA im Frühjahr 2006 die Zulassung für die Indikation des RLS und ist für diese Indikation seit Mai 2006 in Deutschland als Sifrol® auf dem Markt.

Rotigotin

Rotigotin, ein lipidlöslicher D₂-Agonist zur transdermalen Applikation als Pflaster, führt beim Auftragen auf die Haut zu stabilen Plasmakonzentrationen und reduziert RLS-Symptome in Dosierungen zwischen 1,25 mg (2,5 cm²) und 4,5 mg (10 cm²) im Vergleich zu Placebo [42]. In einer weiteren Dosisfindungsstudie wurden 285 RLS-Patienten über sieben Wochen mit Rotigotin-Pflaster in Dosierungen von 1,125 mg bis 9,0 mg behandelt. Hierbei zeigte sich die beste Wirksamkeit unter einer Dosis von 6,75 mg Rotigotin [24]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren neben den typischen Nebenwirkungen aller Dopaminagonisten lokale Hautreaktionen. Weitere klinische Zulassungsstudien laufen derzeit [Übersicht siehe 9]. Zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist Rotigotin als Neupro® in Deutschland bereits zugelassen.

Weiterer Forschungsbedarf

Bislang gibt es keine kontrollierten, doppelblinden Vergleichsstudien für die Behandlung mit verschiedenen Dopaminagonisten beim RLS. In einer doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie mit Pergolid im Vergleich zu Levodopa zeigte Pergolid eine Reduktion der PLM und eine Verbesserung der Gesamtschlafzeit [38]. Eine neuere Studie, in der Ropinirol mit Gabapentin in der Behandlung des RLS verglichen wird, konnte ähnliche Effekte bei der Reduktion der PLMS und der Verbesserung der sensorimotorischen RLS-Symptome dieser beiden Medikamente nachweisen [17]. In einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen Cabergolin und Levodopa/Benserazid konnte eine Überlegenheit von Cabergolin in der Behandlung des RLS nachgewiesen

werden [49]. Insgesamt besteht jedoch weiterhin dringender Bedarf, die unterschiedlichen, nun auch für die Behandlung des RLS-Syndroms zugelassenen Dopaminagonisten in Vergleichsstudien und nicht nur Plazebo-kontrolliert zu untersuchen.

Bislang gibt es keine Evidenz-basierten Behandlungsrichtlinien für *schwangeren Frauen* und *Kinder*. Eine medikamentöse Behandlung sollte während der Schwangerschaft vermieden werden und die Frauen sollten darüber informiert werden, dass die RLS-Symptome in aller Regel nach der Entbindung vollständig verschwinden oder zumindest deutlich besser werden [48]. Eisensubstitution oder die Behandlung mit Magnesiumsalzen kann in einigen leichten Fällen zu einer Besserung der Symptome führen. In schweren Fällen können Benzodiazepine und Opioide eingesetzt werden. Levodopa und Pergolid wurden in der Behandlung der RLS-Symptome und PLMS bei Kindern erfolgreich eingesetzt [29, 55], Daten aus kontrollierten Studien und Langzeitbeobachtungen fehlen bis heute jedoch.

Zusammenfassung

Das RLS ist eine häufige Erkrankung mit einer breiten Auswahl effektiver Behandlungsoptionen für die Verbesserung subjektiver Symptome als auch der nächtlichen periodischen Beinbewegungen und der Schlafparameter. Entsprechend den Leitlinien zur Behandlung des RLS der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist das Medikament der ersten Wahl für die Behandlung des RLS *Levodopa*, gefolgt von *Dopaminagonisten* [48]. Levodopa gilt als Medikament der ersten Wahl bei leichten bis mäßig ausgeprägten RLS und wird üblicherweise von den meisten Patienten gut toleriert. Dopaminagonisten sollten als Medikament der ersten Wahl beim mäßig ausgeprägten und schweren RLS ihren Einsatz finden, insbesondere wenn Tagessymptome oder Augmentation bestehen und wenn eine tägliche Behandlung notwendig wird. Seit Frühjahr 2006 sind für die Behandlung des RLS in Deutschland zwei Dopaminagonis-

ten, Pramipexol und Ropinirol, auf dem Markt, so dass das bislang bestehende Problem des Off-Label-Gebrauchs von Dopaminagonisten beim RLS nun nicht mehr besteht. Falls dopaminerge Medikamente nicht ausreichend wirksam sind oder Kontraindikationen eine Therapie hiermit nicht erlauben, stehen Opioide und Antikonvulsiva als Medikamente der zweiten Wahl zur Verfügung, bei einigen Patienten, die dopaminerge Medikamente nicht tolerieren können, auch als Medikamente der ersten Wahl. In einigen Fällen können Benzodiazepine als zusätzliche Therapie hilfreich in der Verbesserung der Schlafqualität sein, als alleinige Gabe können sie in aller Regel jedoch sämtliche RLS-Symptome nicht komplett unterdrücken.

Dopamine agonists for treatment of restless legs syndrome

The restless legs syndrome (RLS) is characterized by dysaesthesias of the legs associated with an urge to move which occurs at rest and during the night and can be ameliorated by activity. Treatment with levodopa leads to symptom relief, but augmentation may occur, limiting the long-term treatment options of this drug. Dopamine agonists are widely used as an effective treatment for RLS with less augmentation and good tolerability. During spring, the non-ergoline dopamine agonists pramipexole (Sifrol®) and ropinirole (Adartrel®) got approval for treatment of RLS in Germany. This article gives an overview of the treatment of RLS in general and the role of dopamine agonists in RLS in particular.

Keywords: Restless legs syndrome (RLS), treatment, dopamine agonist, levodopa

Literatur

- Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205–13.
- Allen R, Picchietti D, Hening W, 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 Institute of Health. *Sleep Med* 2003;4:101–19.
- Benes H. Transdermal lisuride: short-term efficacy and tolerability study in patients with severe restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006;7:31–5.
- Benes H, Deissler A, Clarenbach P, et al. Lisurid in the management of restless legs syndrome – an extended polysomnographic study. *Mov Disord* 2000;15(Suppl 3):134 [abstract].
- Benes H, Deissler A, Rodenbeck A, et al. Lisuride treatment of restless legs syndrome: first studies with monotherapy in de novo patients and in combination with levodopa in advanced disease. *J Neural Transm* 2006;113:87–92.

- Benes H, Heinrich CR, Ueberall M, and the German cabergoline safety study group. Long-term safety and efficacy of cabergoline in the treatment of restless legs syndrome. First results from a 6-month clinical trial. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 5):S46 [abstract].
- 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.
- Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, et al.; TREAT RLS US Study Group. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81:17–27.
- Bunten S, Happe S. Rotigotine transdermal system: a short review. *Neuropsychiatr Dis Treatment*. Im Druck.
- Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000;43:70–5.
- Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, et al. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:574–8.
- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazide. *J Neurol* 2004;251:579–83.
- Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908–10.
- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. A double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573–9.
- Happe S, Berger K. The association of dopamine agonists with daytime sleepiness, sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease. A prospective study. *J Neurol* 2001;248:1062–7.
- Happe S, Klösch G, Saletu B, et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology* 2001;57:1717–9.
- Happe S, Sauter C, Klösch G, et al. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003;48:82–6.
- Happe S, Trenkwalder C. The role of dopamine receptor agonists in the treatment of restless legs syndrome. *CNS Drugs* 2004;18:27–36.
- Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, et al. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep* 1998;21:501–5.
- Möller JC, Körner Y, Cassel W, et al. Sudden onset of sleep and dopaminergic therapy in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006 (Epub ahead of print).
- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61–5.

22. Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2000;7(Suppl 1):27–31.
23. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938–43.
24. Oertel WH, Benes H, Geisler P, et al. for the 34-center Rotigotine SP709 Study Group. Rotigotine patch efficacy and safety in the treatment of moderate to severe idiopathic restless legs syndrome – results from a multinational double-blind placebo-controlled multicenter dose-finding study. *Sleep Med* 2005;6(Suppl 2):S159.
25. Oertel WH, Benes H, Happe S, et al. and the CATOR study group. Efficacy of cabergoline for the treatment of sensorimotor symptoms and sleep disturbances in restless legs syndrome: A placebo-controlled, 5-week, double-blind, randomized, multicenter, polysomnographic study (CATOR). *Neurology*. Im Druck.
26. Ondo W. Ropinirole for restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14:138–40.
27. Pal S, Bhattacharya KF, Agapito C, et al. A study of excessive daytime sleepiness and its clinical significance in three groups of Parkinson's disease patients taking pramipexole, cabergoline and levodopa mono and combination therapy. *J Neural Transm* 2001;108:71–7.
28. Partinen M. Rapid relief from RLS symptoms with pramipexole. Results of a large polysomnographic study. *Neurology* 2004;62(Suppl 5):1545.
29. Picchietti DL, England SJ, Walters A, et al. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998;13:588–94.
30. Porter MC, Appiah-Kubf LS, Chaudhuri KR. Treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome with cabergoline, a long-acting dopamine agonist. *Int J Clin Pract* 2002;56:468–74.
31. Reuter I, Ellis CM, Chaudhuri RK. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1999;100:163–7.
32. Roger SD, Harris DC, Stewart JH. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 1991;337:1551.
33. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population. The MEMO study. *Neurology* 2000;54:1064–8.
34. Saletu M, Anderer P, Saletu B, et al. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. 2. Findings on periodic leg movements, arousals and respiratory variables. *Neuropsychobiology* 2000;41:190–9.
35. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zylharz G, et al. Acute placebo-controlled sleep laboratory studies and clinical follow-up with pramipexole in restless legs syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:185–94.
36. Saletu B, Gruber G, Saletu M, et al. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. 1. Findings on objective and subjective sleep and awakening quality. *Neuropsychobiology* 2000;41:181–9.
37. Staedt J, Hünerjäger H, Rütther E, et al. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome and nocturnal myoclonus syndrome. Long-term follow-up on pergolide. *J Neural Transm* 1998;105:265–8.
38. Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, et al. Pergolide: Treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-dopa. *J Neural Transm* 1997;104:461–8.
39. Stiasny K, Möller JC, Oertel WH. Safety of pramipexole in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1589–90.
40. Stiasny K, Roebbecke J, Schüler P, et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D₂-agonist cabergoline – an open clinical trial. *Sleep* 2000;23:349–54.
41. Stiasny K, Wetter TC, Winkelmann J, et al. Long-term effects of pergolide in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:1399–1402.
42. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Schollmayer E, et al.; Rotigotine Sp 666 Study Group. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of the restless legs syndrome: a double blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004;19:1432–8.
43. Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Low-dose pramipexole in the management of restless legs syndrome. An open label trial. *Neuropsychobiology* 2004;50:65–70.
44. Stiasny-Kolster K, Ueberall M, Oertel W, and the German cabergoline-RLS-study group. Cabergoline in advanced RLS. A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 5):S231 [abstract].
45. Telstad W, Sorensen O, Larsen S, et al. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J* 1984;288:444–6.
46. Tergau F, Wischer S, Wolf C, et al. Treatment of restless legs syndrome with the dopamine agonist alpha-dihydroergocryptine. *Mov Disord* 2001;16:731–5.
47. Tings T, Stiens G, Paulus W, et al. Treatment of restless legs syndrome with subcutaneous apomorphine in a patient with short bowel syndrome. *J Neurol* 2005;252:361–3.
48. Trenkwalder C, Benes H, Happe S, et al.; Caldir Study Group. Results from the first active controlled trial to investigate efficacy of cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome. *Sleep* 2005;28(Suppl):A277.
49. Trenkwalder C, Benes H, Hornyak M, et al. Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD). In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ (Hrsg.). Stuttgart – New York: Thieme Verlag, 2005:82–93 (http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II_neuro.htm).
50. Trenkwalder C, Brandenburg U, Hundemer HP, et al., and the PEARLS Study Group. A randomized long-term placebo-controlled multicenter trial of pergolide in the treatment of restless legs syndrome with central evaluation of polysomnographic data. *Neurology* 2001;56(Suppl 3):A5 [abstract].
51. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, et al. Therapy with ropinirole: efficacy and tolerability in RLS 1 Study Group. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomized, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:92–7.
52. Walters AS. Toward a better definition of restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10:634–42.
53. Walters AS, Hening WA, Kavey N, et al. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988;24:455–8.
54. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A and the International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the international restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121–32.
55. Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, et al. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. *Pediatr Neurol* 2000;22:182–6.
56. Walters AS, Ondo WG, Dreykluff T, et al.; TREAT RLS2 (Therapy with ropinirole: efficacy and tolerability in RLS 2) Study Group. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004;19:1414–23.
57. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:944–50.
58. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, et al. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002;17:1072–6.
59. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Frequency and characteristics of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597–602.
60. Zucconi M, Coccagna G, Petronelli R, et al. Nocturnal myoclonus in restless legs syndrome effect of carbamazepine treatment. *Funct Neurol* 1989;4:263–71.