

Die Therapie des RLS mit Opiaten

Die Therapie des RLS mit Opiaten generell gilt nach Evidenzkriterien als möglicherweise wirksam, die Behandlung mit Oxycodon/Naloxon in Retardform kann nach neuesten Studien als wirksam eingestuft werden. Diese Kombination ist seit Juni 2014 auch in Deutschland als Medikament zweiter Wahl, d.h. nach unzureichender Therapie mit Mitteln erster Wahl wie Dopaminagonisten, für RLS zugelassen.

Eine kleine, kontrollierte Studie mit Oxycodon hatte bereits in den 1990er Jahren eine signifikante Wirkung auf RLS und PLMS nachgewiesen. Offene Studien mit anderen Opiaten wie Tramadol waren ebenfalls wirksam in der Reduktion der RLS-Symptome und Verbesserung der Schlafstörungen, jedoch nie in multizentrischen Studien nachgewiesen. Einzelfälle von Augmentation unter Tramadol sind jedoch beschrieben. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Tramadol kein reines Opiat darstellt, sondern auch eine serotoninhaltige Komponente enthält, die zu einer Verschlechterung der RLS-Beschwerden in höherer Dosierung führen kann. Die weiteren Nebenwirkungen bestehen vor allem in Übelkeit, Obstipation (Verstopfung) und Benommenheit. In einer offenen Langzeitbeobachtung mit Therapie unterschiedlicher Opiate bei RLS-Patienten war eine gute Langzeit-Wirksamkeit aller Opiat-Präparate vorhanden. Patienten mit einem Schlaf-Apnoe-Syndrom sollten jedoch nur unter Kontrolle der Atmungsparameter behandelt werden, da eine respiratorische Verschlechterung unter Opiattherapie nicht auszuschließen ist (Weitere Praktische Empfehlungen siehe Teil 2).

In einer vor kurzem abgeschlossenen und veröffentlichten großen Multizenter-Studie wurden 306 RLS Patienten mit einer Kombination aus Oxycodon/Naloxon (Oxy/N) in Retardform zuerst 12 Wochen verblindet, dann für insgesamt 1 Jahr offen mit Oxy/N weiterbehandelt. Eingeschlossen in die Behandlung waren nur Patienten, die mit einer Vorbehandlung, meist mit dopaminhaltigen Medikamenten, nicht ausreichend mehr behandelt werden konnten wegen fehlender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen. Die Patienten, die alle mit einem schweren RLS diagnostiziert worden waren, wurden für zunächst 12 Wochen verblindet beginnend mit 2 mal 5mg bis maximal 2 mal 40mg Oxy/N behandelt oder mit Placebo. Diese Dosierungen von bis zu 2x40mg entsprechen einer mittleren Dosis bei der Schmerztherapie, wofür das Medikament bereits seit Jahren zugelassen ist. In der RLS-Studie zeigte sich jedoch, dass bereits unter einer mittleren Dosis von 2 mal 10mg OXY/N ret die meisten Patienten ausreichend behandelt waren, und keine Dosissteigerung benötigten. Das primäre Zielkriterium der Studie, also der Parameter, an dem die Wirksamkeit gemessen wurde, war die IRLS, die subjektive Schweregradskala für RLS. Auf dieser zeigte sich nach 12 Wochen Therapie eine Verbesserung von über 8 Punkten, die Placebomesswerte bereits abgezogen, was einem der bisher größten Therapieeffekte in Studien zu RLS entsprach. Während bei Beginn der Behandlung die Patienten unter einem meist sehr schweren RLS litten (ca. 30 Punkte auf der IRLS), waren die Werte unter der Behandlung um 50% bei den „Respondern“ gesunken. Bei ca. ¼ aller Patienten wurde innerhalb eines Jahres Symptombefreiheit erreicht, d.h. sie hatten auf der IRLS-Skala Werte von 0-10 (Maximum 40 = sehr schweres RLS). Insbesondere konnten auch die Symptome tagsüber, gemessen mit der RLS-6 Skala, deutlich gebessert werden. Während der Wert auf der Skala (RLS-6, Symptome tagsüber in Ruhe) zu Beginn im Mittel bei 6.7 Punkten lag, war er am Ende der offenen Studienphase nach 1 Jahr auf mittlere Werte von 1,36 gesunken.

In der Behandlungsgruppe traten die unter Oxycodon bekannten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Benommenheit und Obstipation auf, davon am häufigsten Müdigkeit und

Obstipation. Wichtig ist darauf hinzuweisen, dass die Kombination mit Naloxon generell eine Verminderung der Nebenwirkungen wie Obstipation bewirkt im Vergleich zu anderen Opiaten. Trotzdem kann das Auftreten von Nebenwirkungen wie Obstipation nicht verhindert werden, und sollte aufmerksam verfolgt werden während der Therapie.

In der Langzeitstudie über insgesamt 1 Jahr konnte die Wirksamkeit anhaltend dokumentiert werden, die RLS Beschwerden sind sogar im Laufe des Jahres im Durchschnitt weiter besser geworden. Obwohl bereits während der Studie eine mögliche Augmentation untersucht wurde, konnten auch nach Überprüfung durch sogenannte „Augmentationsexperten“ kein bestätigter Fall eines Patienten mit Augmentation festgestellt werden. Seit Juni 2014 ist die Therapie mit Oxycodon/Naloxon retard (Targin retard) eine für die Behandlung des RLS als „zweite Wahl“ zugelassene Therapie.

Eine Multi-Zenter-Studie mit retardiertem Oxycodon (Targin ret) in niedriger Dosierung ist kürzlich abgeschlossen worden, die Ergebnisse, die auch eine über ein Jahr kontinuierliche Behandlung und das Absetzen des Medikamentes untersucht hat, zeigen eine signifikante Verbesserung der Schwere des RLS auf der IRLS mit zweimal täglicher Gabe (morgens und abends im Abstand von 12 Stunden) von 5–10 (max. 20 mg) Oxycodon/Naloxon retard. Die Patienten dieser europäischen Multi-Zenter-Studie litten unter schweren bis sehr schweren RLS Symptomen und waren vorher bereits mit anderen RLS Medikamenten nicht ausreichend erfolgreich behandelt worden.

Universitäten Deutschlands. www.tum.de