

Update Restless-Legs-Syndrom: Diagnosekriterien und Therapieoptionen

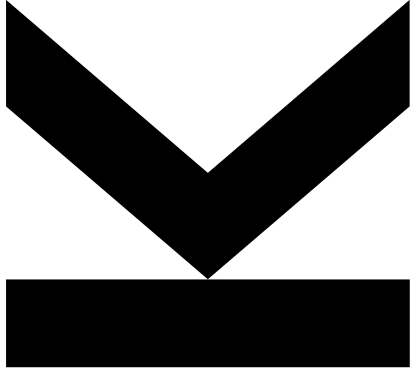


Priv.-Doz. Dr. med. Anna Heidbreder
Anna.Heidbreder@kepleruniklinikum.at

Fahrplan

- Wie wird das Restless-Legs-Syndrom diagnostiziert?
- Pathophysiologie des Restless-Legs-Syndrom?
- Mimics vs. Komorbiditäten?
- Individualisierte Therapie?

Wie wird das Restless-Legs-Syndrom diagnostiziert?



Diagnosekriterien

Essentielle Diagnosekriterien laut IRLSSG

- 1 Ein **Bewegungsdrang** der Beine, in der Regel begleitet von oder empfunden als verursacht durch **unangenehme Empfindungen** in den Beinen.
- 2 **Bewegungsdrang** und Missempfindungen **beginnen** oder **verschlechtern sich** in Ruhephasen, wie etwa im Liegen oder Sitzen.
- 3 Die **Symptome werden durch Bewegung**, wie Laufen oder Dehnen, teilweise oder vollständig **gelindert**, zumindest für die Dauer der Aktivität.
- 4 Die Symptome treten entweder nur **abends** auf oder sind dann stärker als tagsüber.
- 5 Die beschriebenen Merkmale sind **nicht alleine als Symptome einer anderen Krankheit** oder eines anderen verhaltensbezogenen Zustandes zu interpretieren.

Klinische Diagnose

We need to do better: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy of restless legs syndrome screening instruments


Stephany Fulda ^{a, *}, Richard P. Allen ^b, Christopher J. Earley ^b, Birgit Högl ^c,
Diego Garcia-Borreguero ^d, Yuichi Inoue ^{e, f}, William Ondo ^{g, h}, Arthur S. Walters ⁱ,
Anne-Marie Williams ^j, John W. Winkelman ^{k, **}



- No RLS **screening instruments can currently be recommended for use without an expert clinical interview** in epidemiological studies. For conditions with statistically low prevalence such as RLS, the specificity, not the sensitivity, of a screening instrument determines true prevalence. Therefore, future instruments should maximize specificity.



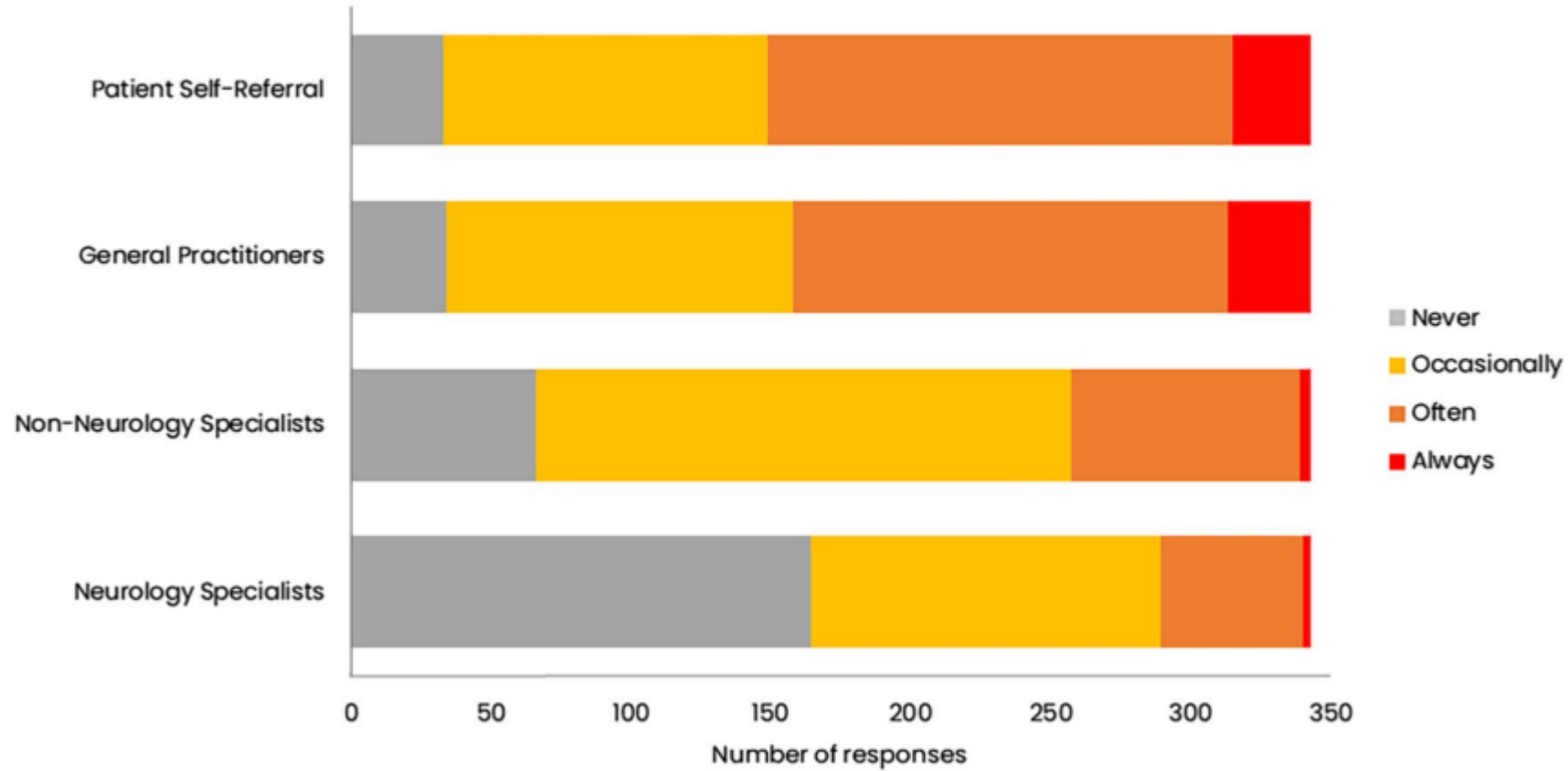
A survey-based approach on restless legs syndrome: practices and perspectives among Italian neurologists

Elena Antelmi^{1,2}  · Gloria Pompea Mingolla³ · Maria Paola Mogavero^{4,5} · Raffaele Ferri⁶ · Giuseppe Lanza^{6,7} · Francesca Morgante⁸ · Chiara Bonetto³ · Antonella Conte^{10,9} · Luigi Ferini-Strambi^{4,5} · Giuseppe Plazzi^{11,12} · Alfredo Berardelli^{10,9} · Michele Tinazzi^{1,3}

Received: 19 February 2024 / Revised: 25 March 2024 / Accepted: 26 March 2024

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2024

Erstkontakt



Für die Diangose wurden Kriterien erfüllt:

- **Kriterium 1-5 erfüllt (n=117, 34.1%)**
- Kriterium 1, 5 und ein weiteres Kriterium (n = 101, 29.4%)
- Kriterium 1, 4 (n=75, 21.9%)

- Nur 1 Kriterium erfüllt:
 - Kriterium 1 allein (n=30, 8.7%)
 - Kriterium 3 allein (n=9, 2.6%)
 - Kriterium 4 allein (n=7, 2%)
 - Kriterium 5 allein (n=3, 0.9%) Kriterium 2 allein (n= 1, 0.3%)

Phathophysiologie des Restless-Legs-Syndrom?



Pathophysiologie

- **Eisenmangel „Gehirn“** (Dopaminproduktion, Dopaminrezeptor-Dichte, Myelinsynthese, Energiestoffwechsel) Earley et al, Neurology 2000; Earley et al, Sleep med 2014; Haschka et al. Mov Disor. 2019
 - Ferritin-Werte in Serum und Liquor
 - Mitochondriale Dysfunktion
 - Bildgebende Untersuchungen (MR, Sonographie)
 - Neuropatholog. Untersuchungen (preliminary)
- **Zentrale Dopamin-Regulations-Störung** (positiver Effekt durch dopaminerge Therapie)
- **Spinale Faktoren** Trenkwalter et al. 2018 Lancet Neurology
 - Expression spinaler D1-Rezeptoren steigt mit dem Alter
 - Langzeitbehandlung mit D3-Rezeptor Agonisten induziert Hochregulation der D1-Rezeptoren
 - Dysbalance zwischen D1- und D3-Rezeptoren
- **Genetische Veranlagung** (u.a. *BTBD9*, *MEIS1*, *MAP2K5/LBXCOR*, and *PTPRD*) Schormair et al, Lancet Neurol 2017
 - *19 Risiko-Loci identifiziert*
 - *Anreicherungsanalysen zeigen Störungen der*
 - Neurogenese
 - Synaptogenese
 - Axonausrichtung

Mimics vs. Komorbiditäten?

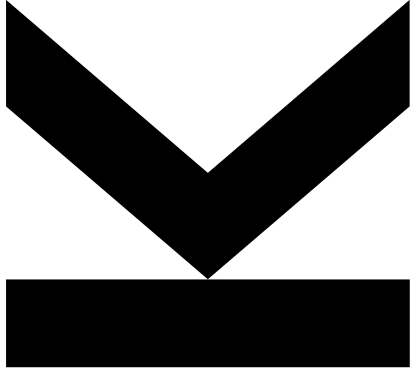
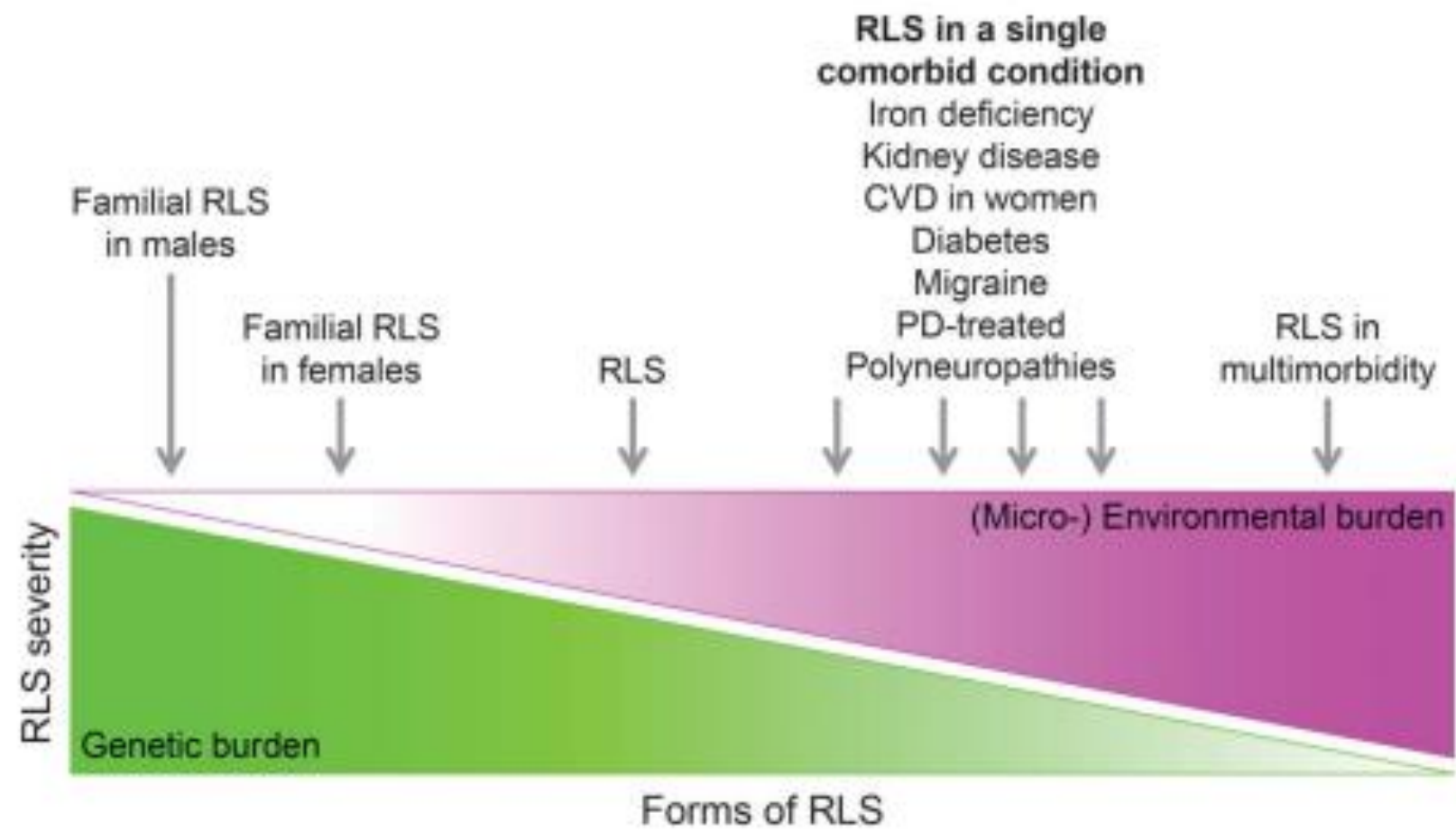


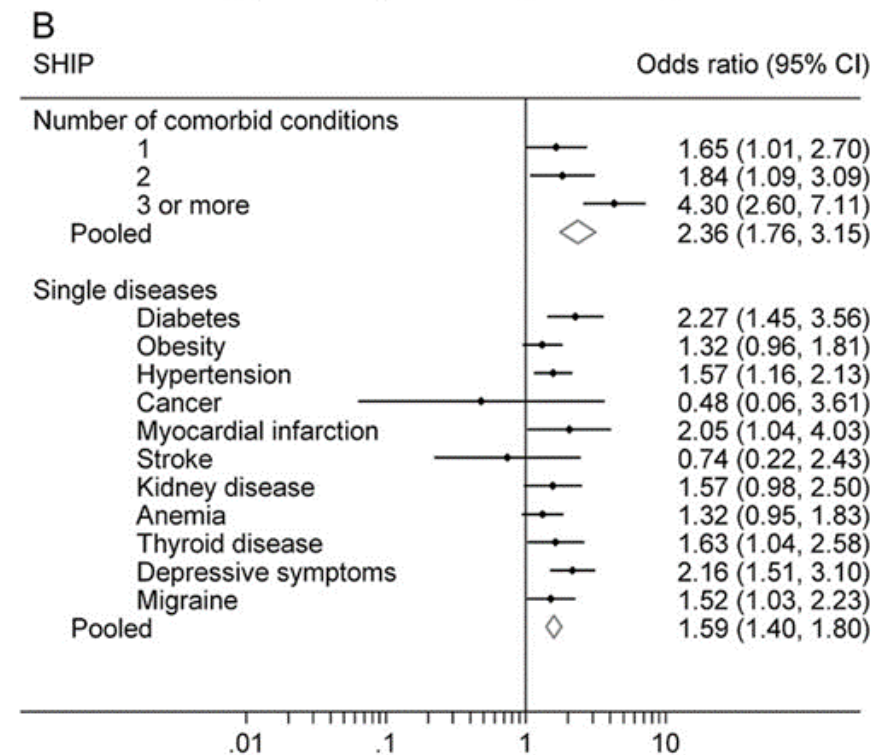
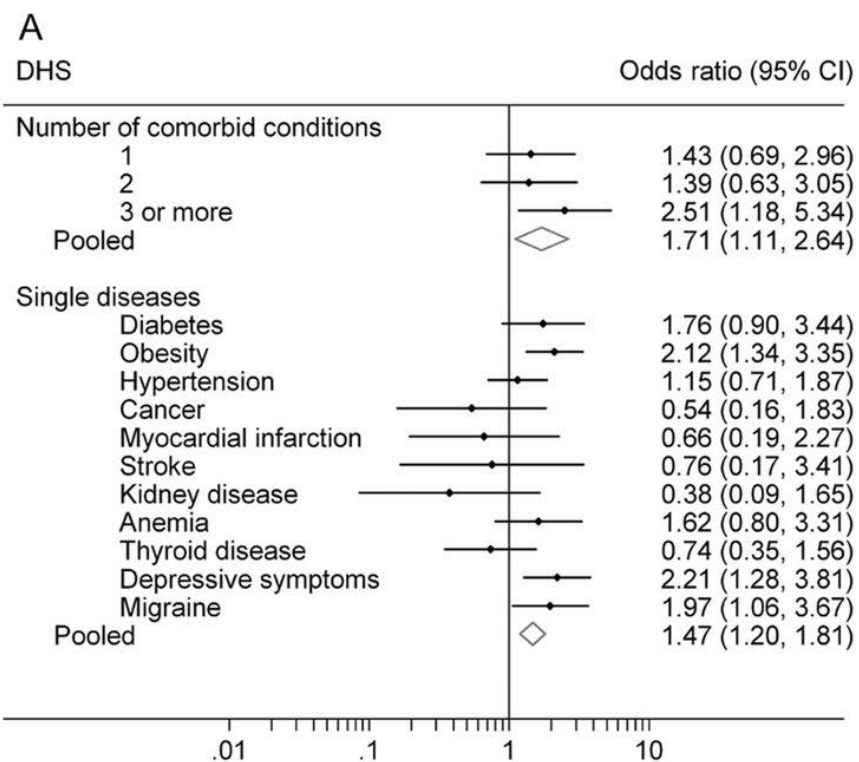
Figure Model of the hypothesis that the more genetic factors contribute to the manifestation of restless legs syndrome (RLS), the less environmental trigger is needed



CVD – cardiovascular disease; PD – Parkinson disease.

Multimorbidity and the risk of restless legs syndrome in 2 prospective cohort studies

András Szentkirályi, MD,
PhD
Henry Völzke, MD,
Drmed
Wolfgang Hoffmann,
MD, Drmed, MPH
Claudia Trenkwalder,
MD, Drmed
Klaus Berger, MD,
Drmed, MPH, MSc



Komedikation

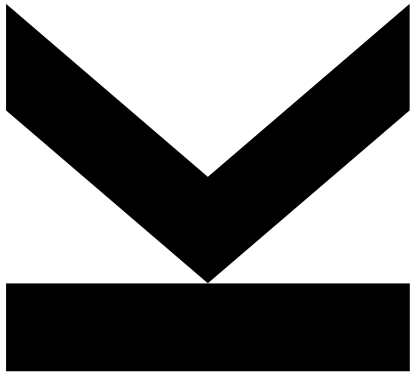
- Sedativa
- Antihistaminika
- zentral wirksame Dopaminrezeptoragonisten
- Antidepressiva (v.a. serotoninerge Antidepressiva)

Einfluss antidepressiver Medikation auf RLS und PLMS

	Evidenz-Level	PLMS	RLS	
Duloxetin	III	?	↑	Harmark et al 2013
Venlafaxin	III	↑	↑	Salin-Pascual et al 1997
Fluoxetin	III	↑	↔	Armitage et al 1997
Trazodon	III	↓	?	Saletu-Zyhlarz et al
Amitriptylin	II	↑	?	Goerke et al 2013
Mirtazapin	III	↑/ ↘	↑/ ↘	Fulda et al 2013
Bupropion	II	↔↓	↓	Bayard et al 2011
Doxepin	II	↔	?	Hornyak et al 2005
Sertralin	III	↑	?	Zhang et al 2013

Modifiziert nach Kolla BP, Sleep Medicine Review 2018, ↑ Zunahme, ↓ Abnahme, ↘ moderate Abnahme möglich, ↔ keine Veränderung

Individualisierte- personalisierte Therapie





AWMF-Registernummer: 030/081

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei: **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Restless Legs Syndrom

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: **Dr. Anna Heidbreder, Innsbruck**
Prof. Dr. Claudia Trenkwalder, Kassel/Göttingen

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



1. Auflage, August 2023

Leitlinie Restless Legs Syndrom

für Patientinnen und Patienten

AWMF Registernr. 030/081



Diese Leitlinie für Patientinnen und Patienten konnte mit Mitteln der Deutschen Hirnstiftung, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin und der Restless Legs Vereinigung realisiert werden.



RESTLESS LEGS SYNDROM (RLS) DIAGNOSE + THERAPIE

Diagnose (klinisch)

RLS Kernsymptome:

- Missempfindungen mit Bewegungsdrang in Beinen/Arme
- Abends akzentuiert
- in Ruhe (vor TV, im Bett)
- Besserung bei Bewegung/Massage/kaltem Guss
- Symptome nicht anderweitig erklärbar

Unterstützende Kriterien:

- Fragebogen der International RLS Study Group
- L-Dopa Test: 1malige Gabe von L-Dopa verbessert Beschwerden
- positive Familienanamnese (>65% der Patienten)
- Periodische Beinbewegungen im Schlaf (>85% der Patienten)

Auslöser/Verstärker

- **Unzureichender Eisenspeicher:** Ferritin unter 75 ug/l
- **Medikamente:** Antidepressiva z.B. Mirtazipin, Antihistimika
- **Schlaf-Apnoe:** Risiko hoch: Alter >55, BMI >25, Schnarchen, Halsumfang >40 cm, Bluthochdruck

Labor

- **Obligatorisch:** Ferritin + CRP, Transferinsättigung (TSAT)
- Vitamin D, Vitamin B-Komplex, Folsäure
- Schilddrüse: TSH
- Nieren- und Leberfunktionsparameter
- Diabetes: Nüchternblutglukose, HbA1c

Therapie

1. Eisensubstitution:

Ziel: Ferritin >75 ug/l (hypernormal), TSAT >20 %

1. oral mind. 2 Monate tägl Kombipräparat: Eisen (Fe²⁺) 80-100 mg + Vit C + B-Komplex, jeden zweiten Tag nüchtern z.B. vor dem Schlafen
2. Infusion (Ferrocaryoxymaltose): 1x 1000 mg oder 2x 500 mg Verbesserung der Symptome nach 2 Wochen erwartbar, Reevaluation nach 4 Wochen abwarten

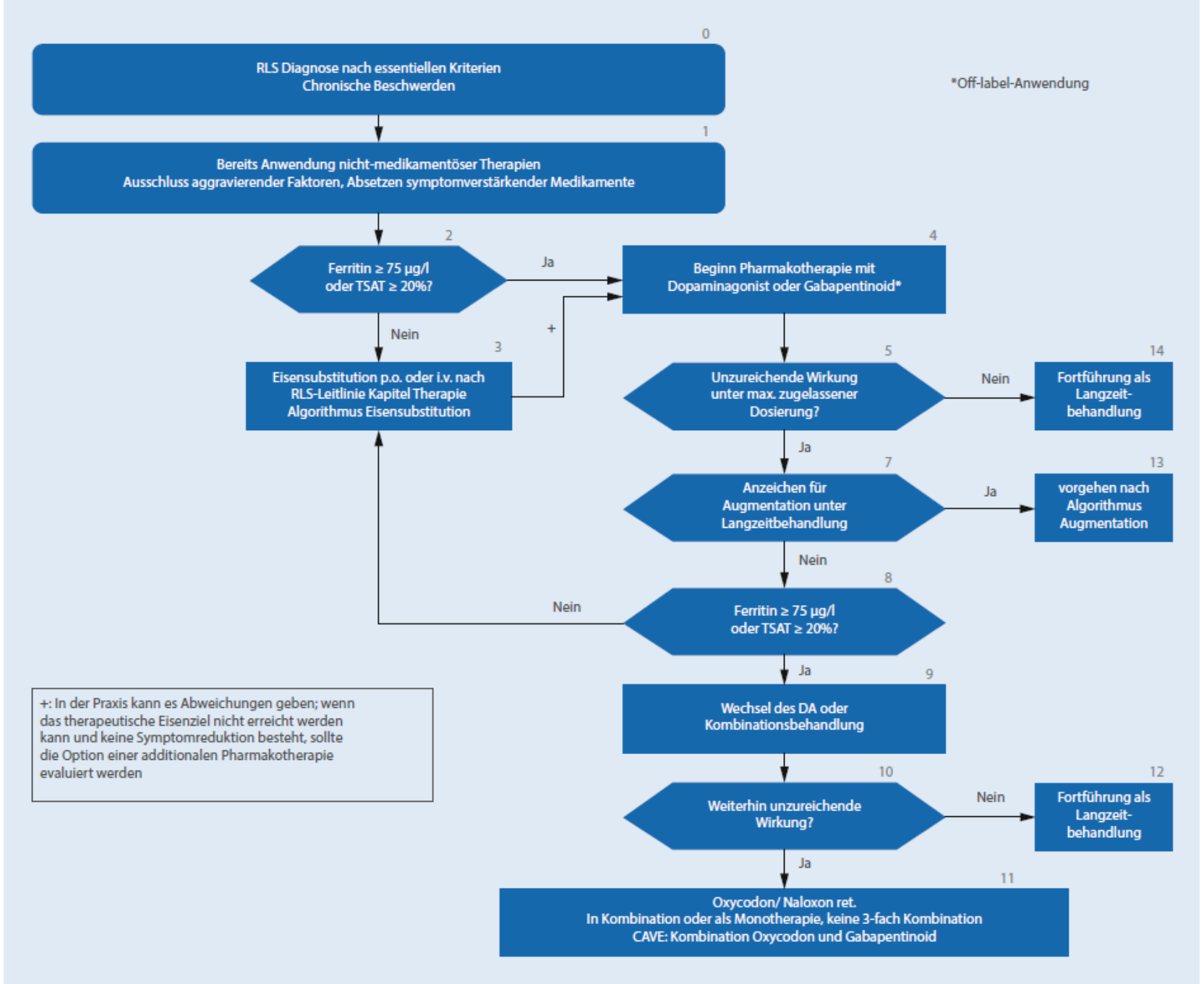
2. Bei tägl. Beschwerden trotz Ferritin >75 ug/l:

1. Dopamin-Agonisten Pramipexol (Sifrol), Rotigotin (Neupro), Ropinirol (Adartrel)
2. Gabapentinoide: Pregabalin, Gabapentin
3. Opiode: Mittel der zweiten Wahl oder bei Augmentation

3. L-Dopa: nur bei intermittierendem RLS, keine Dauermedikation

Komorbiditäten behandeln: insb. Diabetes, Schlaf-Apnoe, Adipositas, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft





Somnologie 2023 · 27:3–35
<https://doi.org/10.1007/s11818-023-00399-3>
 Angenommen: 23. Januar 2023
 Online publiziert: 17. Februar 2023
 © DGN 2023



Abb. 2 ▲ Flussdiagramm: Medikamentöser Behandlungsalgorithmus



Differentialdiagnosen

Bewegungsdrang

- Akathesie
- Störungen mit erhöhter Muskelaktivität
- Angst/Depression
- ADHS
- orthostatische Dysregulation im Sitzen
- Stereotype Bewegungsstörungen der Beine

Missempfindung

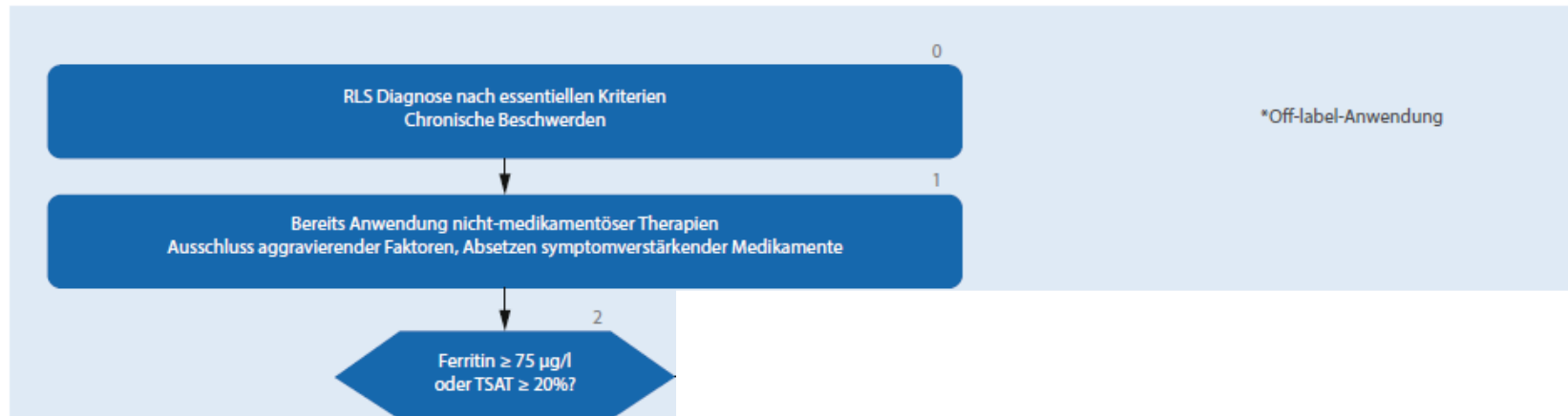
- „Wachstumsschmerz“
- Small fibre Neuropathie
- Venöse Insuffizienz
- Myalgien
- Radikulopathien
- Dermatozoenwahn
- pAVK

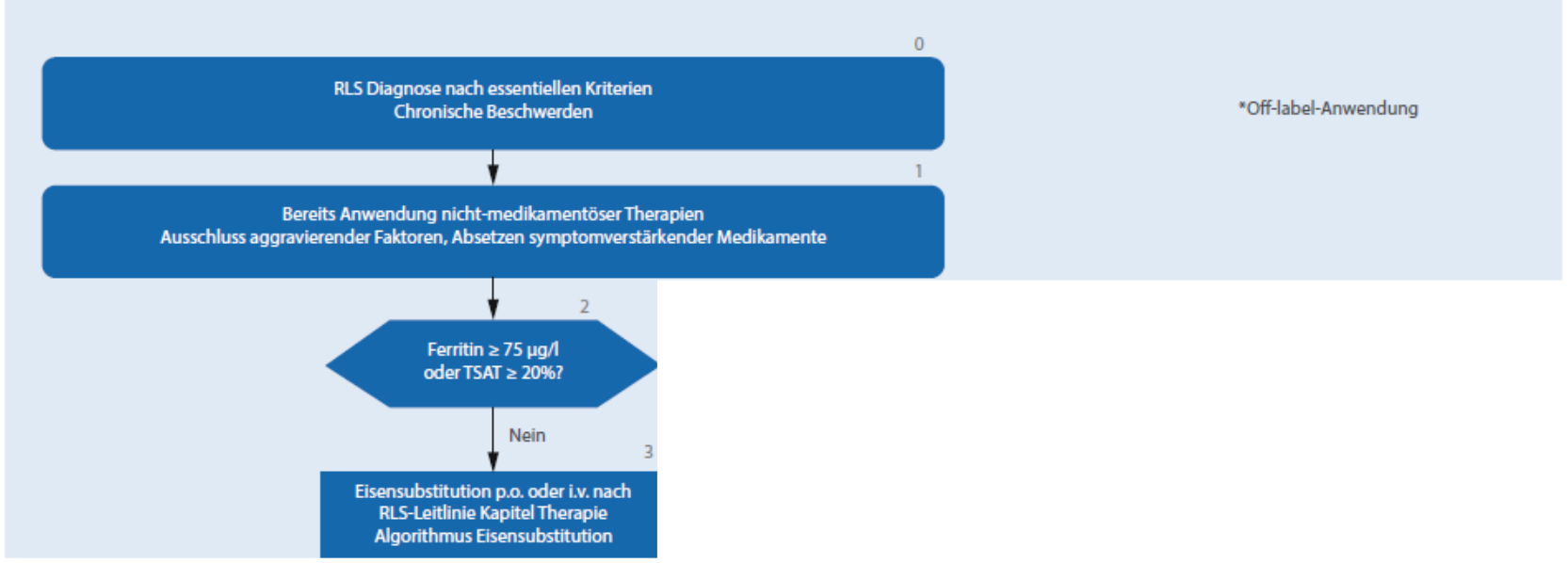
Beides

- Schmerzhaftes, nächtliche Muskelkrämpfe
- Painful legs an moving toes
- Faszikulations-Campus Syndrom
- Muskelschmerz-Faszikulationssyndrom
- Claudicatio

Nächtliche Bewegungsstörung

- Rhythmische Bewegungsstörungen
- Periodische Beinbewegungen im Schlaf
- Hypnagoger Fusstremor
- ALMA
- Hypnic jerks
- Propriospinaler Myoklonus

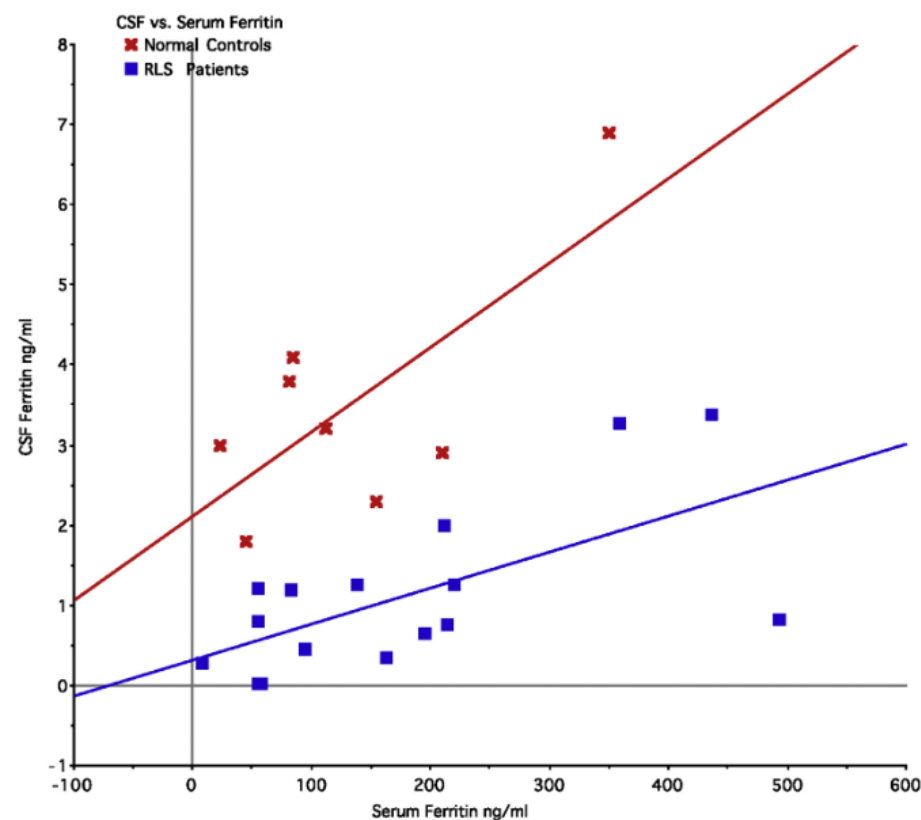




Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report



Richard P. Allen ^{a,*}, Daniel L. Picchiatti ^b, Michael Auerbach ^c, Yong Won Cho ^d, James R. Connor ^e, Christopher J. Earley ^a, Diego Garcia-Borreguero ^f, Suresh Kotagal ^g, Mauro Manconi ^h, William Ondo ⁱ, Jan Ulfberg ^j, John W. Winkelman ^k, On behalf of the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)



Sleep Medicine 41 (2018) 27e442

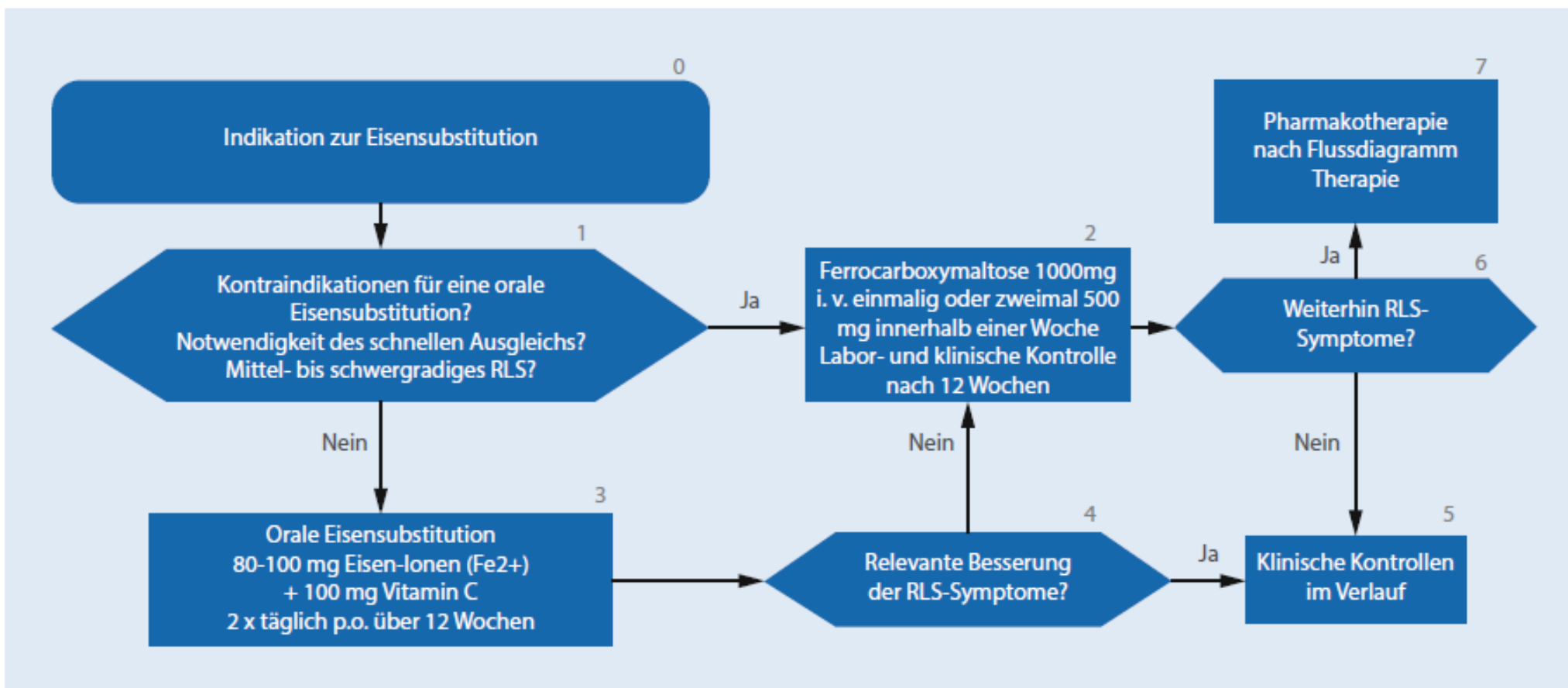
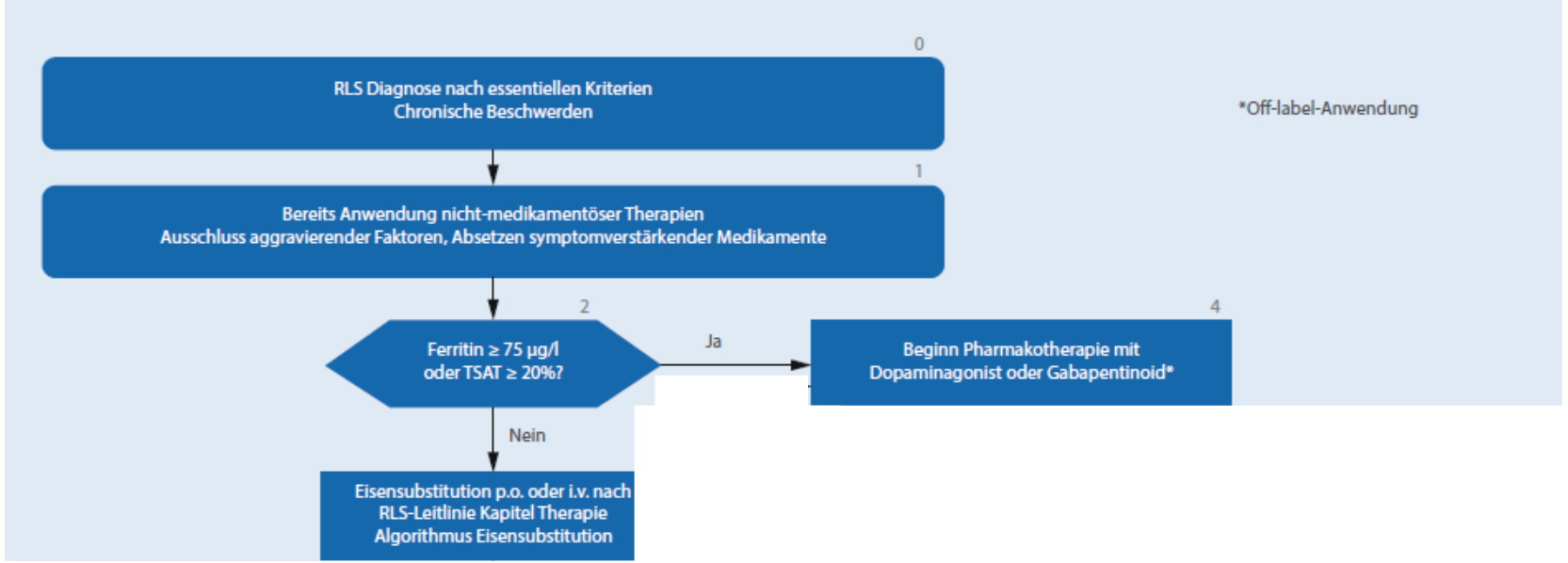


Abb. 1 ◀ Algorithmus Eisensubstitution



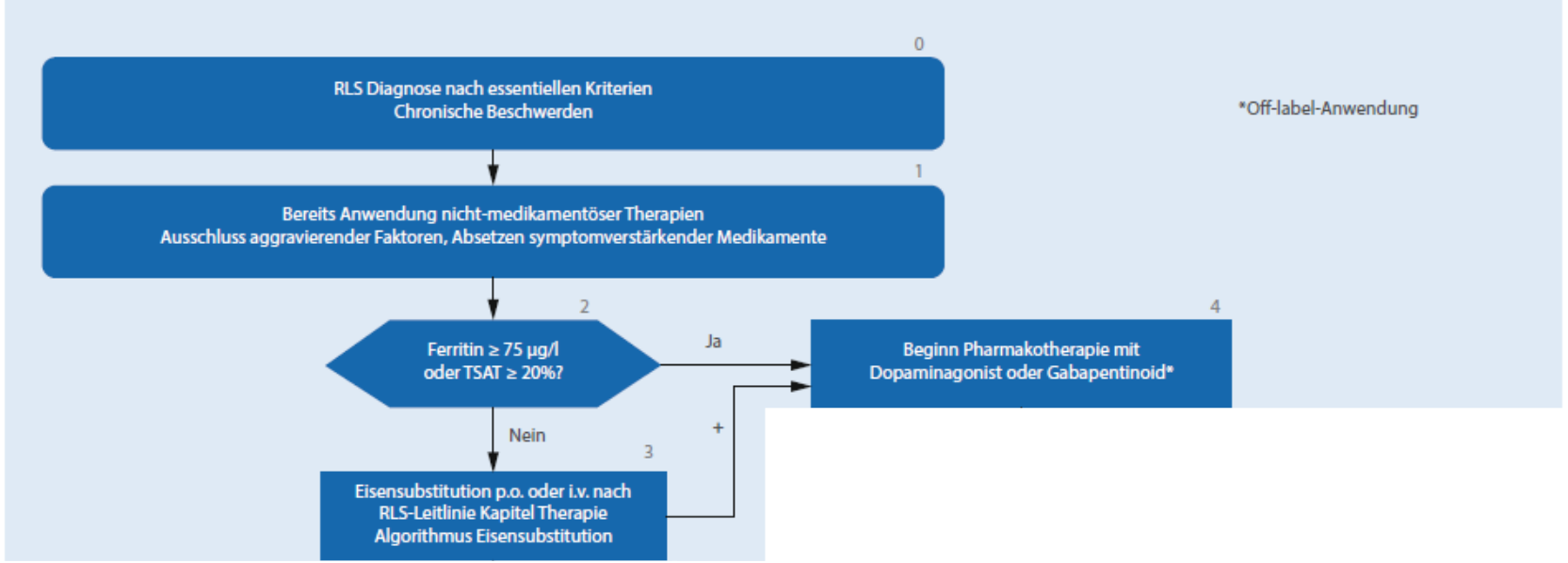
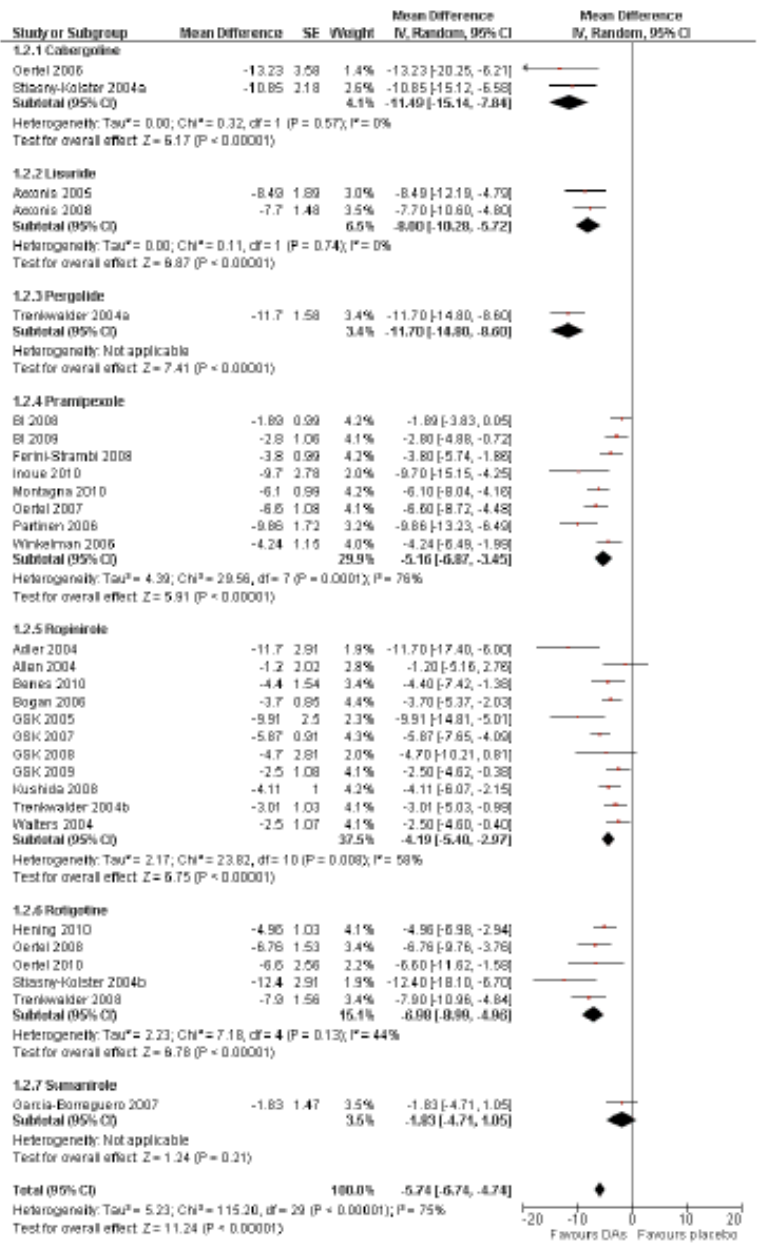


Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Dopamine agonists versus placebo, outcome: 1.2 Medication subgroups: change on IRLS.



Dopaminagonisten

Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome (Review)

Scholz H, Trenkwalder C, Kohlen R, Kriston L, Riemann D, Hornyak M



Dopaminagonisten

Treatment of moderate to severe restless legs syndrome: 2-year safety and efficacy of rotigotine transdermal patch

Birgit Högl^{1*}, Wolfgang H Oertel², Karin Stiasny-Kolster², Peter Geisler³, Heike Beneš⁴, Diego Garcia-Borreguero⁵, Claudia Trenkwalder^{6,7}, Werner Poewe¹, Erwin Schollmayer⁸, Ralf Kohner^{9,10}

Table 4 Improvement in efficacy over a 2-year maintenance treatment with transdermal rotigotine: responder and remitter rates compared with baseline

	End of year 1		End of year 2	
	As observed (n = 217)	n = 295	As observed (n = 190)	n = 220
IRLS total score				
Responder (≥50% improvement)	75%	68%	65%	79%
Remitter (total score ≤10)	60%	54%	53%	62%
Symptom-free (total score = 0)	30%	25%	30%	32%
CGI-1 responder (≥50% improvement)	79%	72%	75% ^a	65%
CGI-2 responder ('much' or 'very much' improved)	97%	89%	95% ^a	85%

^a n = 191.

CGI, Clinical Global Impression; ESS, Epworth Sleepiness Scale; IRLS, International RLS Severity Scale; QoL, quality of life; RLS, restless legs syndrome
 Range of scales: IRLS: 0 to 40 (= severe), RLS-6: 0 to 10 (= severe); CGI-1: 1 to 7 (= extremely severe), QoL-RLS: 0 to 60 (= severe impairment).

$\alpha 2\delta$ Liganden- pantentinoide

Comparison of Pregabalin with Pramipexole for Restless Legs Syndrome

Richard P. Allen, Ph.D., Crystal Chen, M.D., Diego Garcia-Borreguero, M.D., Ph.D.,
Olli Polo, M.D., Sarah DuBrava, M.S., Jeffrey Miceli, Ph.D., Lloyd Knapp, Pharm.D.,
and John W. Winkelman, M.D., Ph.D.

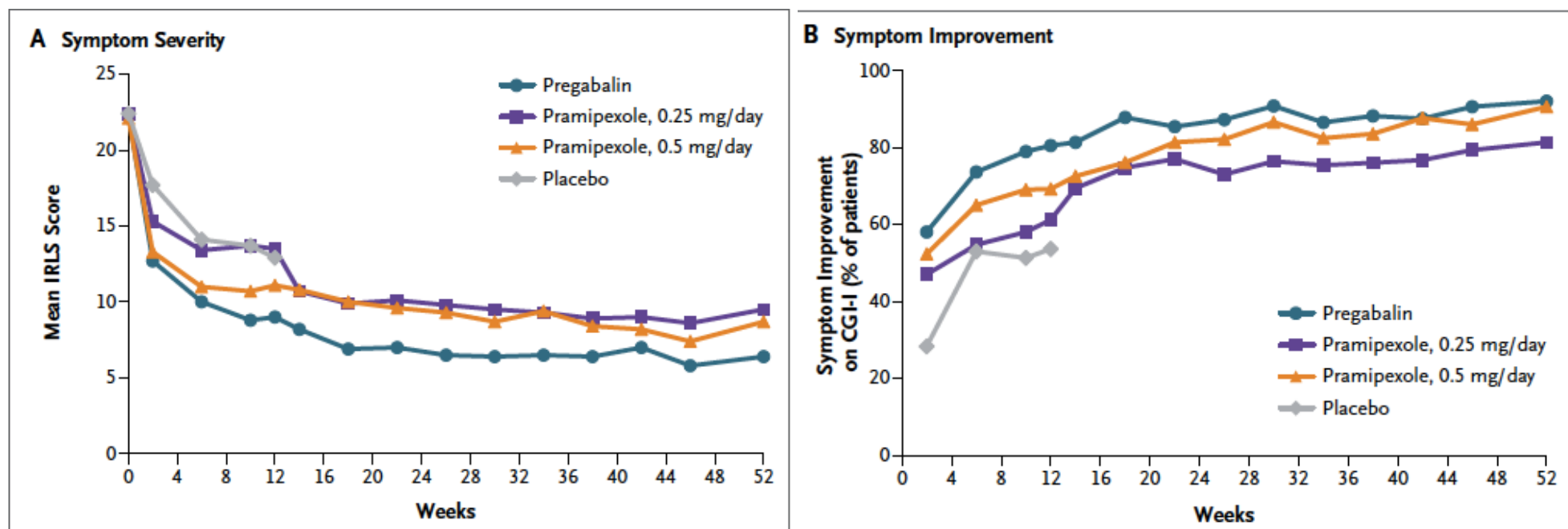


Figure 1. Mean Changes in Symptom Severity and Observed Proportion of Patients with Symptom Improvement, According to Study Group and Number of Weeks in the Study.

$\alpha 2\delta$ Liganden

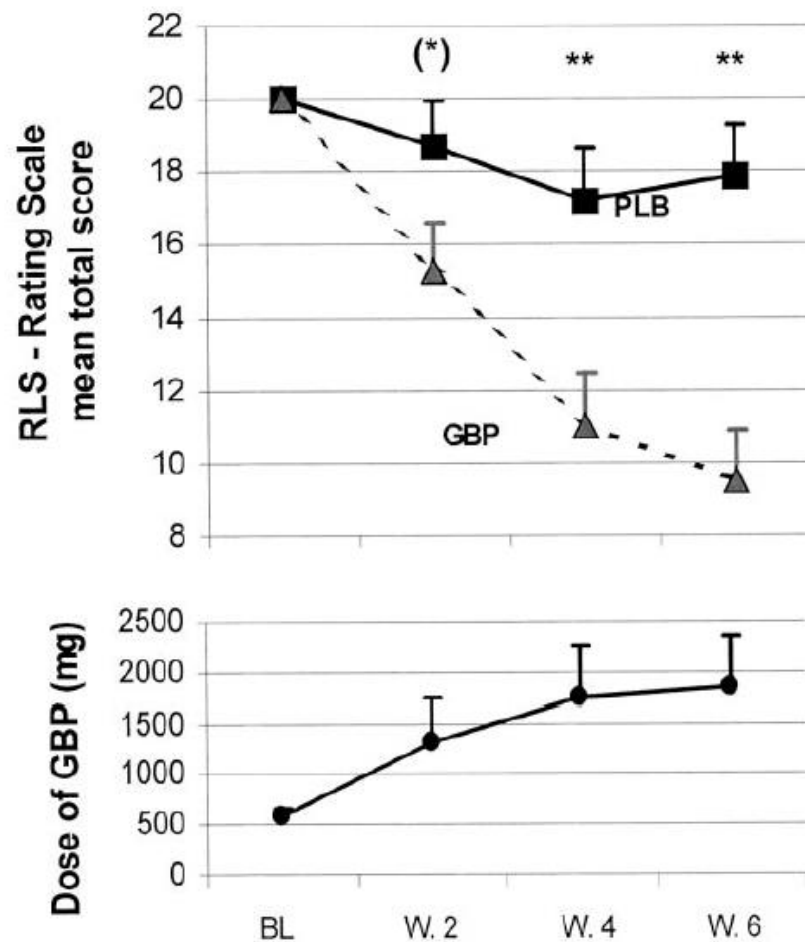


Figure. Severity of restless legs syndrome (RLS) symptoms, as reflected on the RLS Rating Scale across treatment conditions. The graph below shows the mean daily dosage of gabapentin at each stage of the study. (*) $p < 0.1$; ** $p < 0.01$.

Treatment of restless legs syndrome with gabapentin

A double-blind, cross-over study

D. Garcia-Borreguero, MD; O. Larrosa, MD; Y. de la Llave, PhD; K. Verger, PhD; X. Masramon, BSc; and G. Hernandez, MD

Neurology 2002

FDA-warning

availability / FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR)


FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR)

When used with CNS depressants or in patients with lung problems

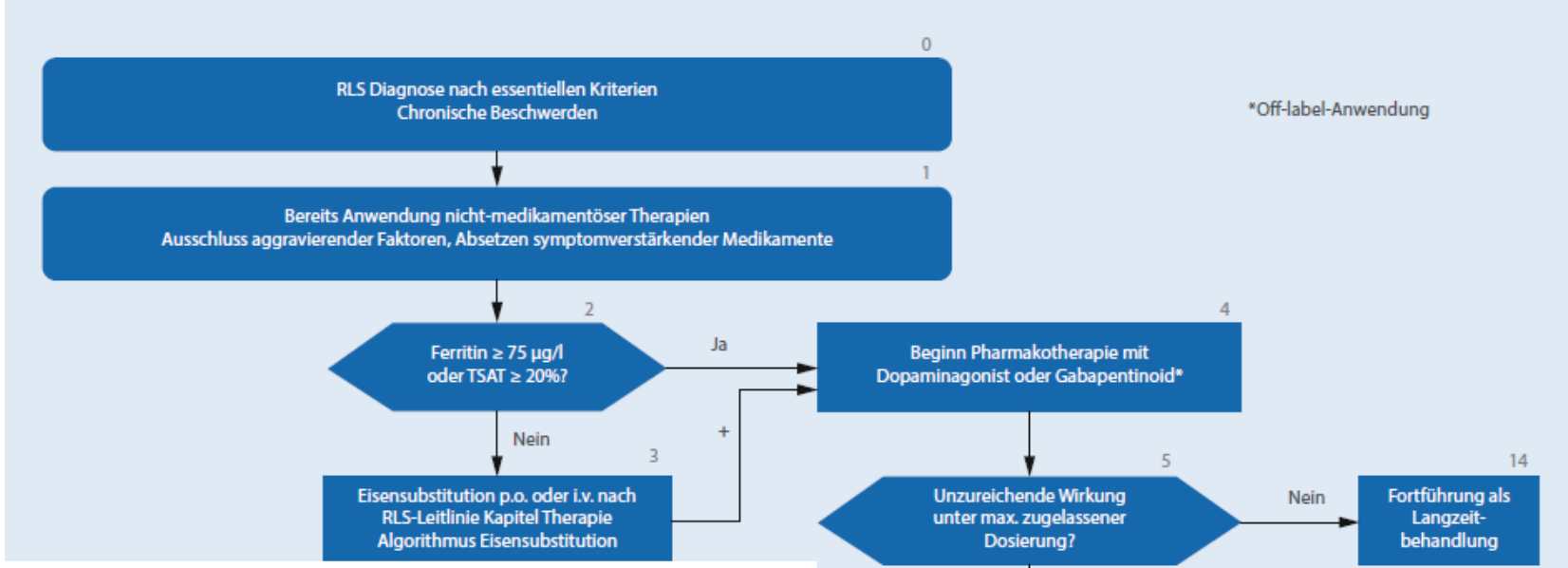
 Share

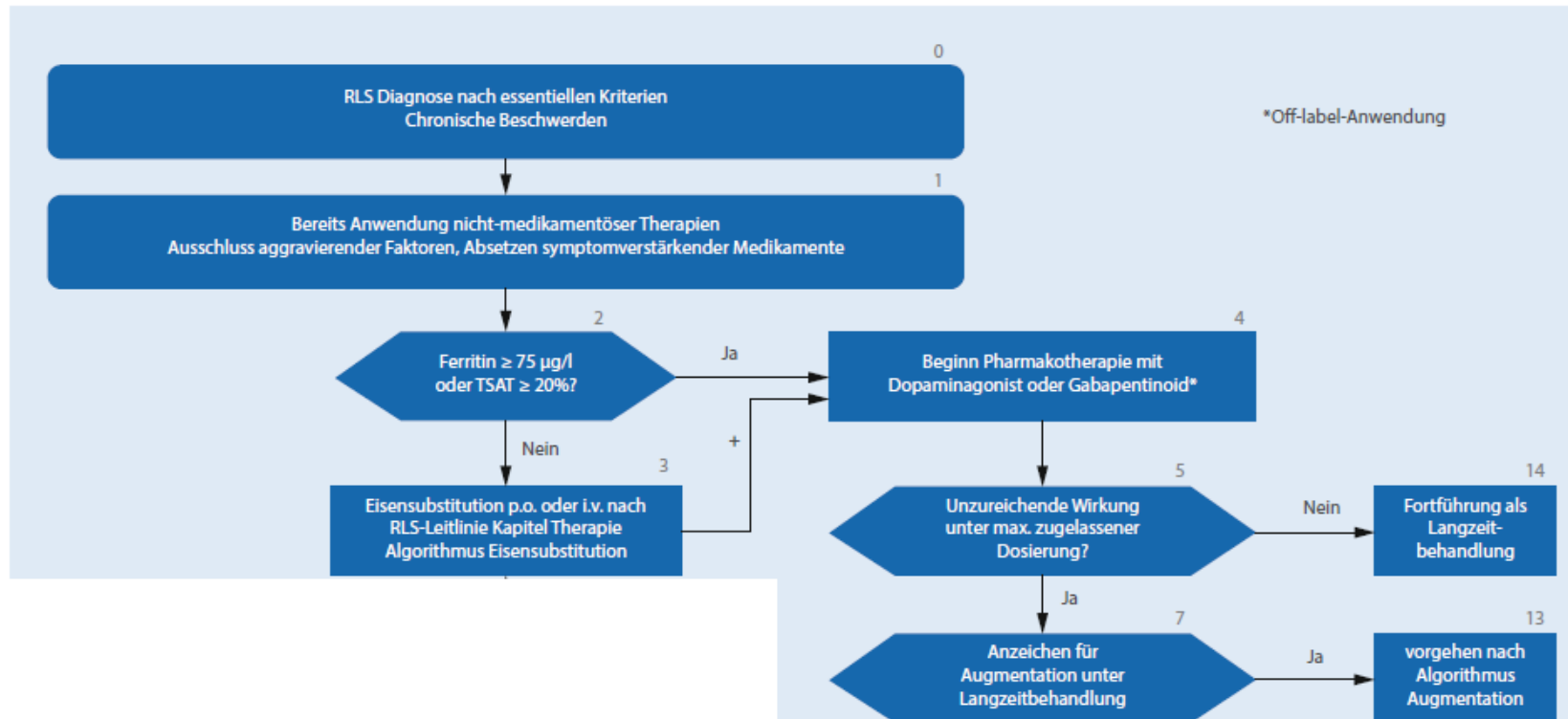
 Tweet

 LinkedIn

 Email

 Print





L-Dopa-Pharmakotherapie bei der Behandlung des Restless Legs Syndroms

Dagmar Drogan, Katrin Schüssel, Klaus Berger und Claudia Trenkwalder

C. Günster | J. Klauber | D. Klemperer | M. Nothacker | B.-P. Robra | C. Schmuker (Hrsg.) Versorgungs-Report.
Leitlinien – Evidenz für die Praxis.

DOI 10.32745/9783954668007-5, © MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin 2023

Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study

Birgit Högl · Diego García-Borreguero · Ralf Kohnen · Luigi Ferini-Strambi ·

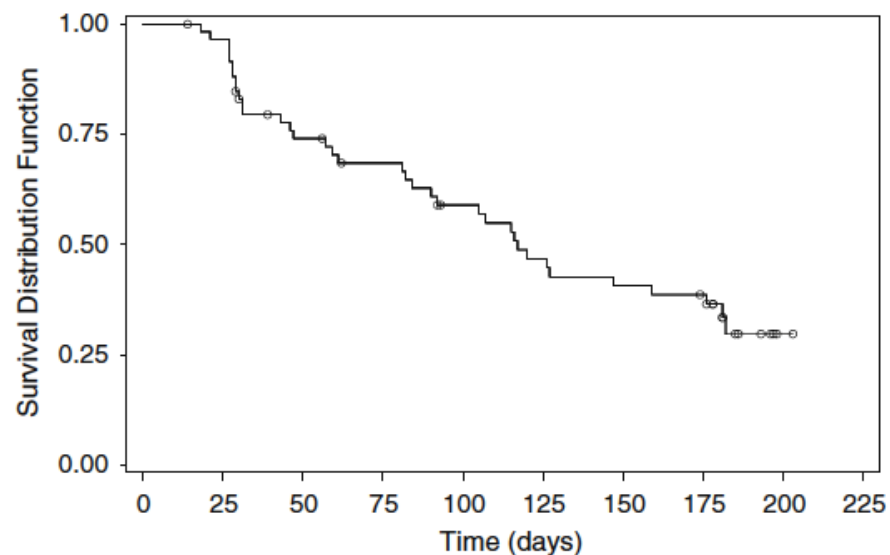


Fig. 1 This figure shows a Kaplan–Meier survival curve on the occurrence of augmentation according to expert rating throughout the progress of the trial (treatment days on X-axis). The first assessment of the ASRS was performed on day 29. Patients with no augmentation are censored with the date of their last observation within the study (*circles*)

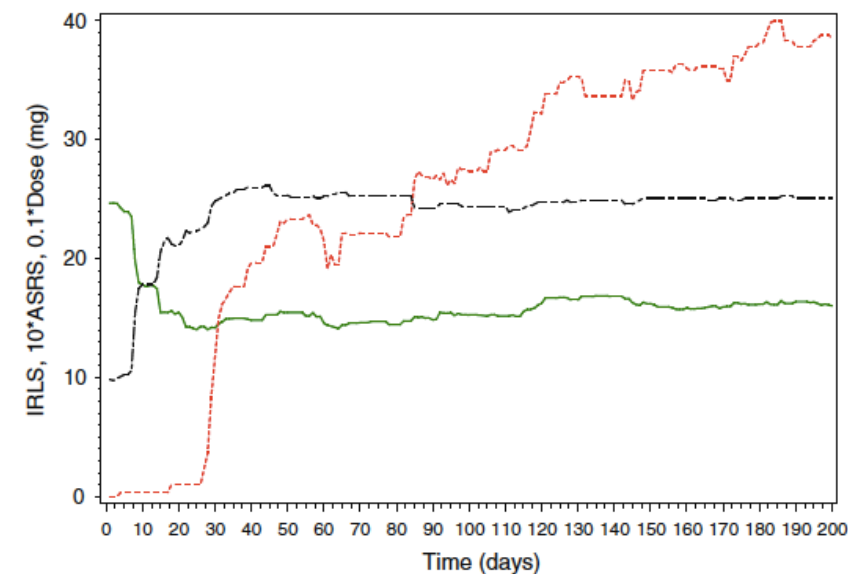


Fig. 2 IRLS (*green line*): original values, levodopa dose (*black line*) $\times 0.1$. ASRS total score (*red line*) $\times 10$ to achieve comparable scale level for all three variables. Values were carried forward for all patients until a change in either variable occurred. In dropouts, the last observed value was carried forward for all three variables

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



Diego Garcia-Borreguero ^{a,*}, Michael H. Silber ^b, John W. Winkelman ^{c,d}, Birgit Högl ^e,
Jacquelyn Bainbridge ^f, Mark Buchfuhrer ^{g,h}, Georgios Hadjigeorgiou ⁱ, Yuichi Inoue ^{j,k},
Mauro Manconi ^l, Wolfgang Oertel ^m, William Ondo ⁿ, Juliane Winkelmann ^{o,p,q}, Richard P. Allen ^{r,s}

Diagnose-Kriterien der Augmentation:

- o Vorverlagerung des Symptombeginns der RLS Beschwerden um ca. 2 Stunden
 - o mögliche Ausbreitung der Symptome auf andere Körperteile
 - o eine Zunahme der Intensität der Beschwerden seit dem Beginn der Therapie
 - o eine Abnahme der Wirkung der dopaminergen Medikation
 - o Mimics müssen ausgeschlossen werden
-
- o Ebenso, sollte eine Opioid induzierte Hyperalgesie ausgeschlossen werden

Differentialdiagnosen der Augmentation

	Augmentation	End of Dose Wirkungsverlust	Toleranzentwicklung	Natürlicher Krankheitsverlauf	Exazerbierende Faktoren
Schlechter als vor Beginn der Behandlung	Ja	Ja, am frühen Morgen	Nein	Ja	Ja
Früherer Symptombeginn	Ja	Ja, am frühen Morgen	Nein	Ja	Ja
Ausbreitung der Beschwerden auf die Arme	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
Nächtliche Zunahme der Beschwerden	Ja	Ja, am frühe Morgen	Ja	Ja	Ja
Verschlechterung durch Dosissteigerung	Ja, aber nicht sofort	Nein	Nein	Nein	Nein
Verbesserung durch Dosisreduktion	Ja, aber nicht immer	Nein	Nein	Nein	Nein

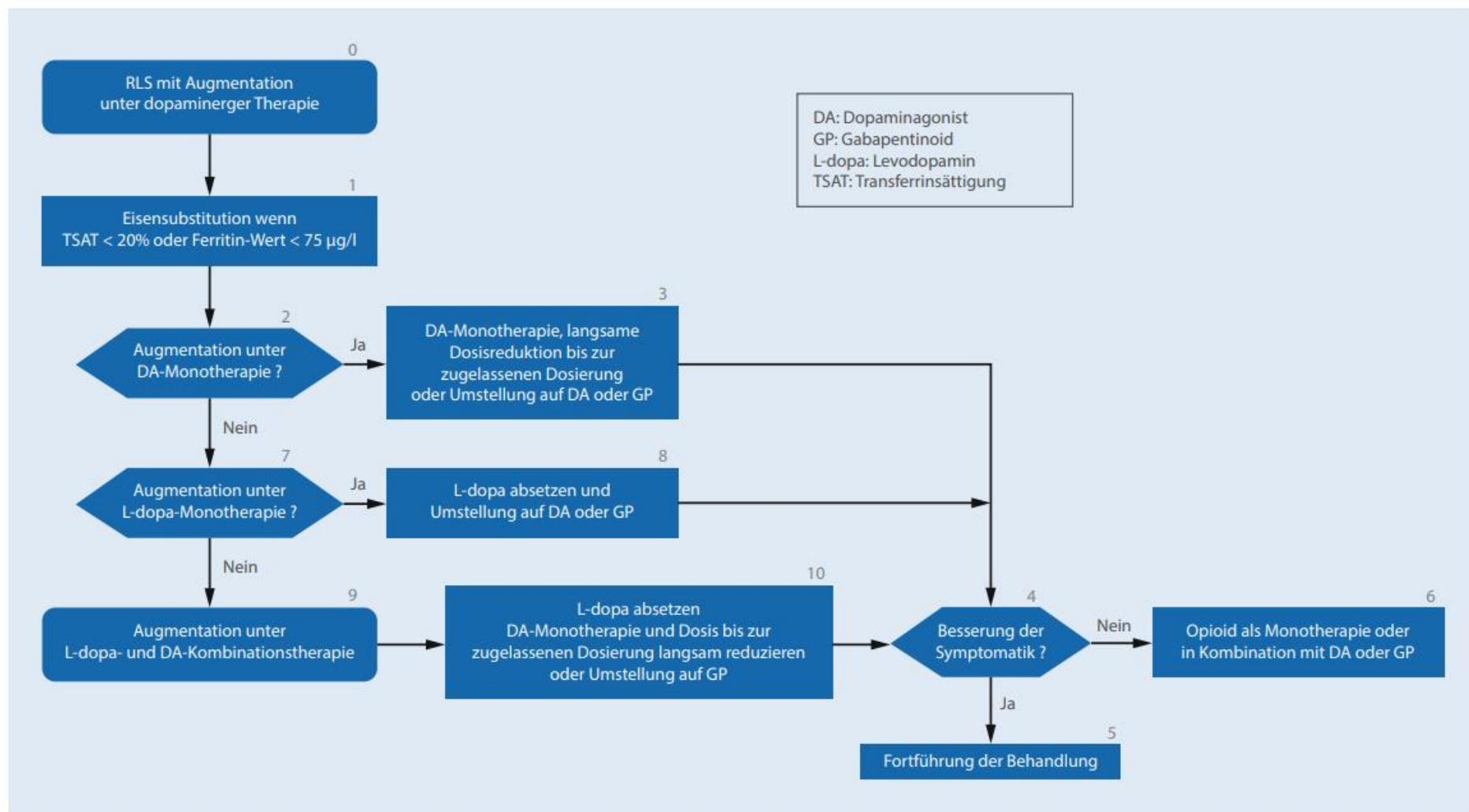


Abb. 3 ▲ Therapiealgorithmus der Augmentation

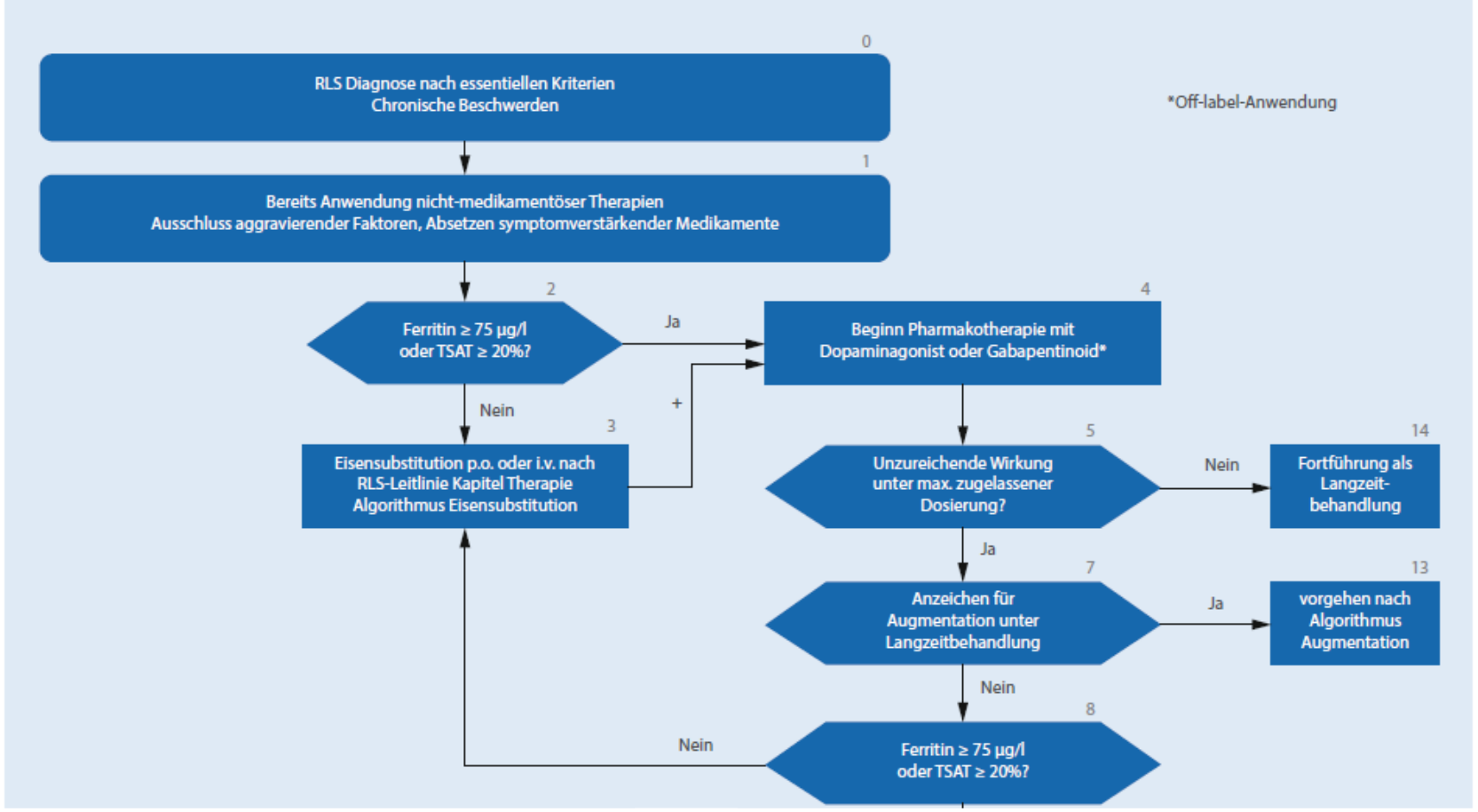
Somnologie 2023 · 27:3–35

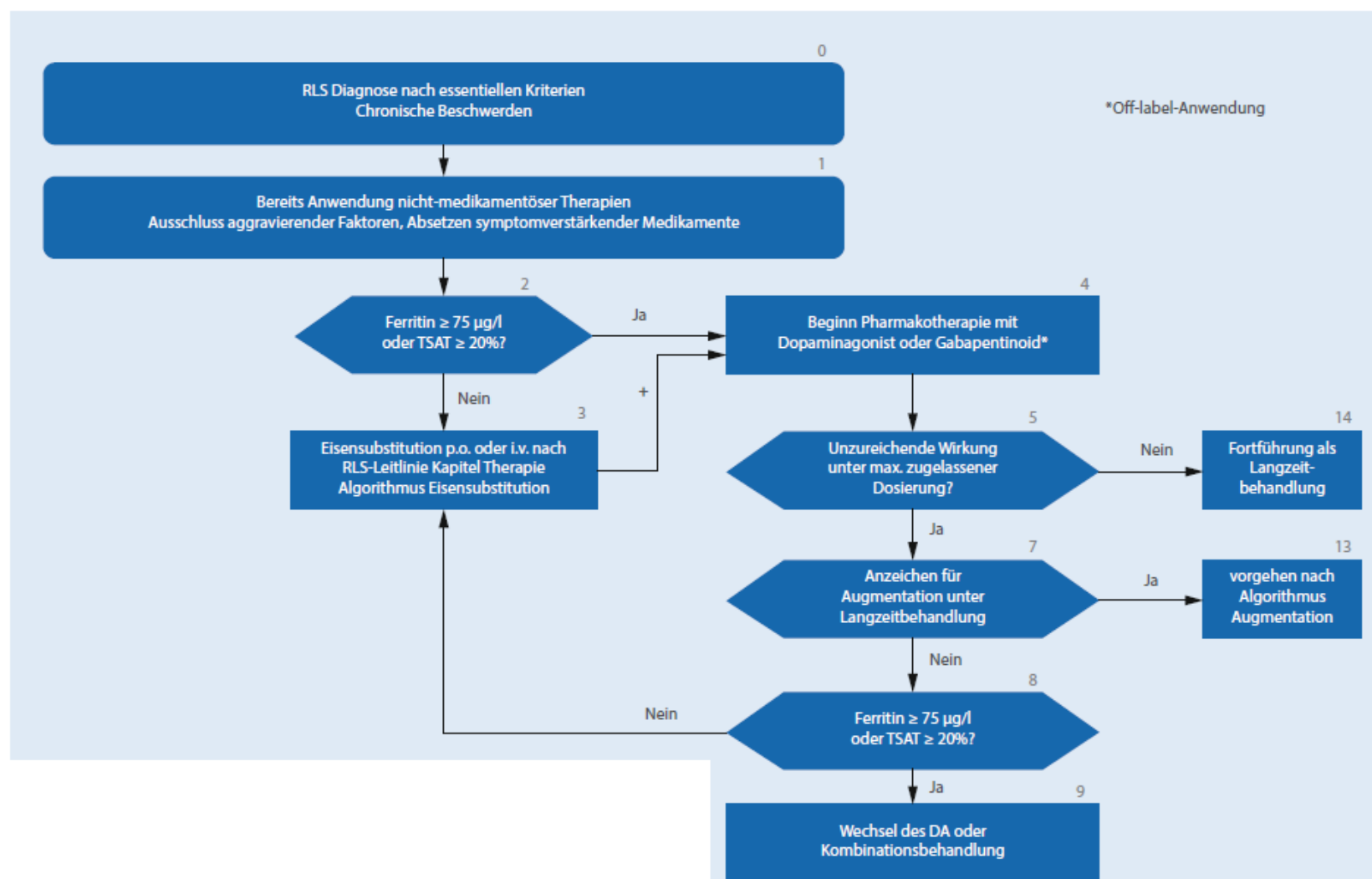
<https://doi.org/10.1007/s11818-023-00399-3>

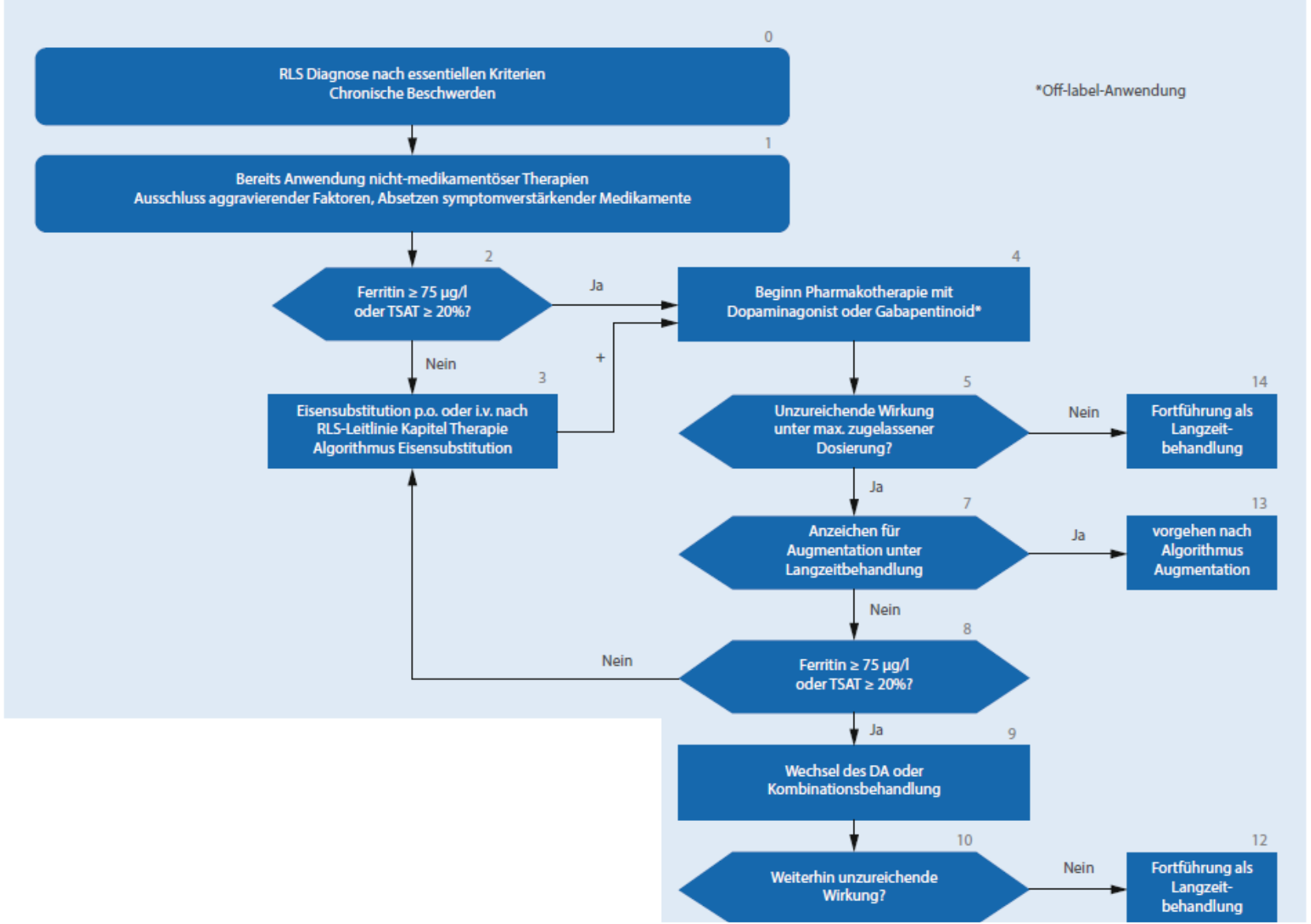
Angenommen: 23. Januar 2023

Online publiziert: 17. Februar 2023

© DGN 2023

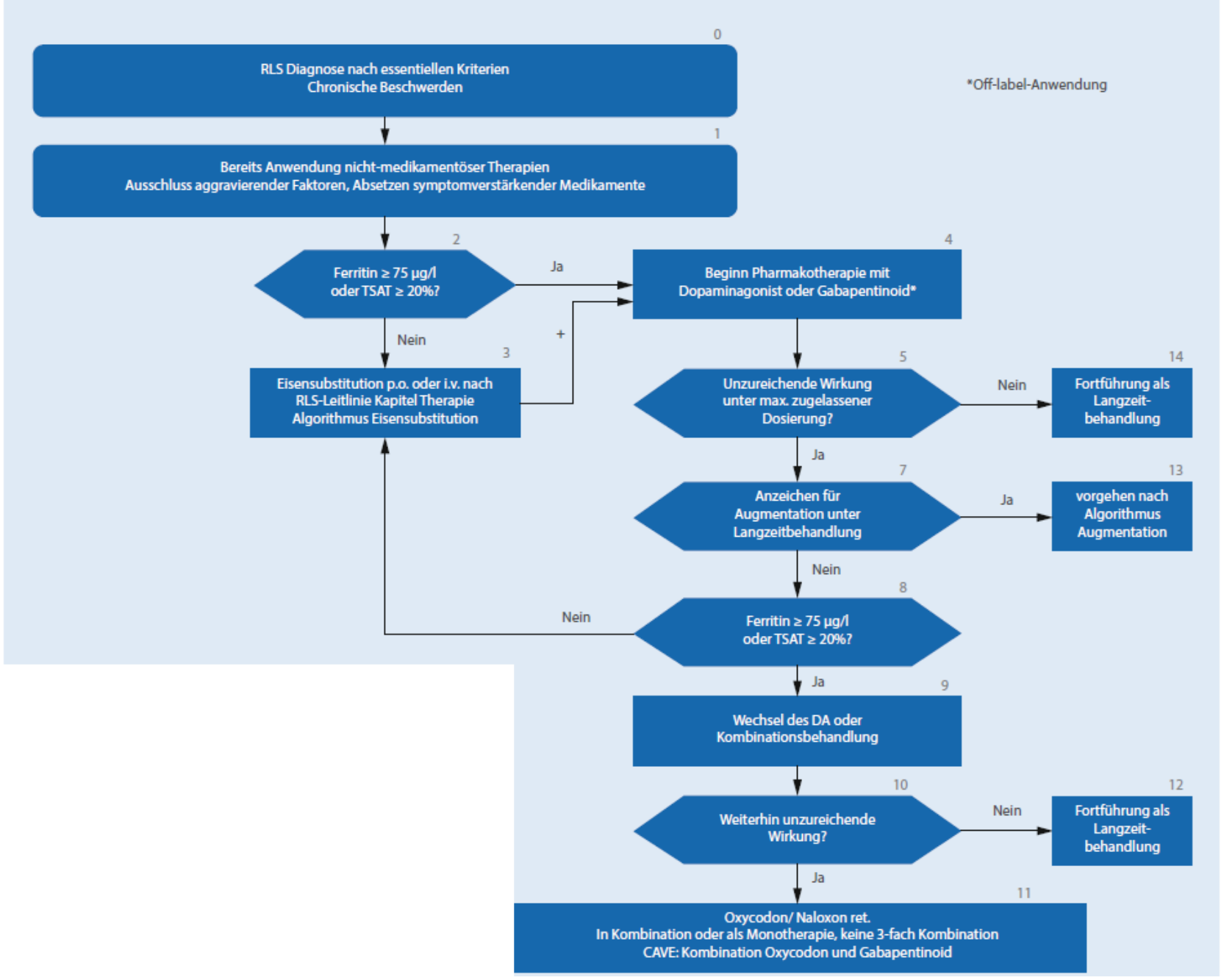






Somnologie 2023 · 27:3–35
<https://doi.org/10.1007/s11818-023-00399-3>
 Angenommen: 23. Januar 2023
 Online publiziert: 17. Februar 2023
 © DGN 2023





Somnologie 2023 · 27:3–35
<https://doi.org/10.1007/s11818-023-00399-3>
 Angenommen: 23. Januar 2023
 Online publiziert: 17. Februar 2023
 © DGN 2023

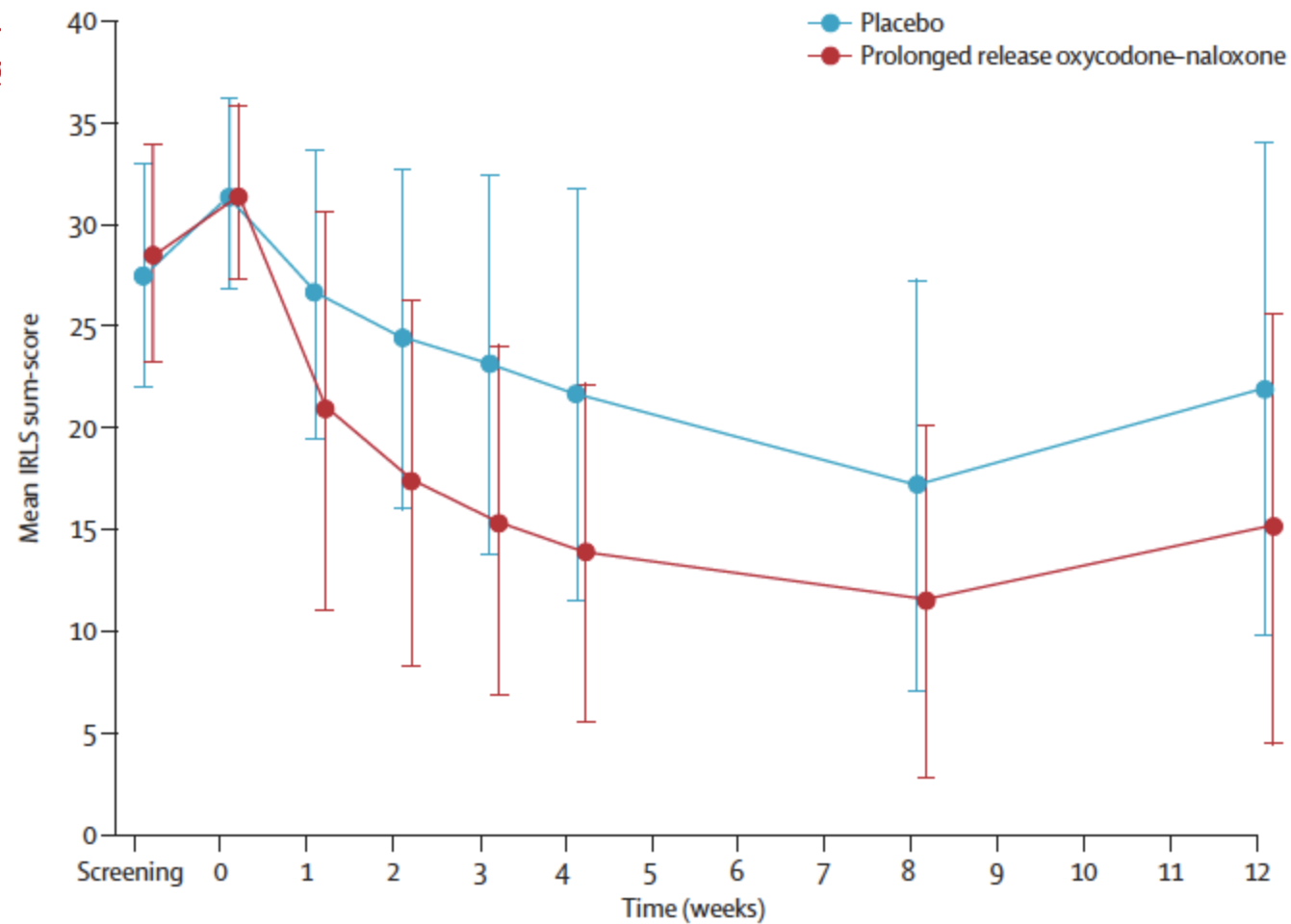


Opiate

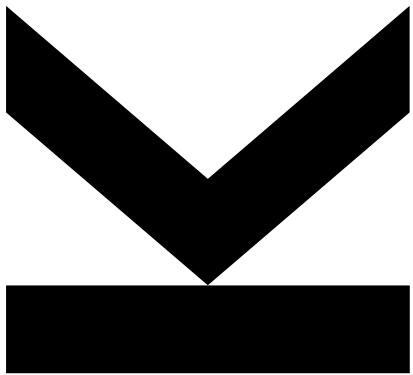
Prolonged release oxycodone–naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension

©

*Claudia Trenkwalder, Heike Beneš, Ludger Grote, Diego García-Borreguero, Birgit Högl, Michael Hopp, Björn Bosse, Alexander Oksche, Karen Reimer, Juliane Winkelmann, Richard P Allen, Ralf Kohnen, for the RELOXYN Study Group**



Was lernen wir daraus?



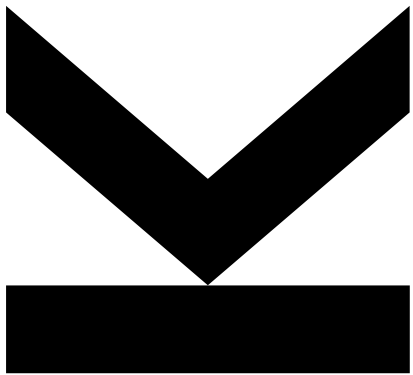
Fazit

- RLS ist eine **klinische Diagnose**
- Mimics und Differentialdiagnosen des RLS müssen erkannt werden
- **Eisen** spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie und Therapie im RLS
- L-Dopa ist eine **NO-GO!**
- **individualisierte/personalisierte** Therapie
- **Augmentation vermeiden!**



Somnologie 2023 · 27:3–35
<https://doi.org/10.1007/s11818-023-00399-3>
Angenommen: 23. Januar 2023
Online publiziert: 17. Februar 2023
© DGN 2023

Universitätsklinik für Neurologie



Neurologie@kepleruniklinikum.at

Anna.Heidbreder@kepleruniklinikum.at