

BLICKPUNKT MEDIZIN

Aktuelle Neurologie



Restless Legs Syndrom

Neue Evidenz: Leitlinie überholt?

Workshop Restless Legs Syndrom,
13. Dezember 2017, Stuttgart.

Restless Legs Syndrom – Neue Evidenz: Leitlinie überholt?

Der Leidensdruck von Menschen mit Restless Legs Syndrom (RLS) ist groß. Dennoch wird die Erkrankung oftmals unterschätzt und die Patienten stoßen nur auf eine geringe Akzeptanz. Darüber hinaus herrscht Unsicherheit bezüglich der adäquaten Behandlung: Die letzte deutsche RLS-Leitlinie stammt aus dem Jahre 2012. Inzwischen gibt es zahlreiche neue Studien, die in der Leitlinie nicht berücksichtigt wurden. So weichen z. B. die Expertenmeinungen bei dem Einsatz von L-Dopa ganz klar von der DGN-Leitlinie ab. Ist die Leitlinie also überholt? Bei einem Workshop in Stuttgart beantworteten 4 renommierte RLS-Expertinnen diese Frage und diskutierten aktuelle Therapieoptionen sowie Herausforderungen in der RLS-Behandlung vor dem Hintergrund aktueller Studiendaten.

Prof. Dr. Juliane Winkelmann, München, konstatierte: „2 bis 3 % der Bevölkerung leiden an moderaten bis schweren Missempfindungen der Extremitäten, die in Ruhesituationen auftreten und sich nur durch Bewegung lindern lassen. Sie haben ein behandlungsbedürftiges Restless Legs Syndrom [1].“ Studien zeigen, dass die Lebensqualität bei RLS ähnlich eingeschränkt ist wie bei Morbus Parkinson oder nach Schlaganfall [2].

RLS beeinträchtigt den gesamten Tagesverlauf

„Ein- und Durchschlafen sowie Schlafqualität sind bei RLS gestört“, erklärte PD Dr. Heike Beneš, Schwerin. Die Folgen sind u. a. Tagesmüdigkeit und -schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, beeinträchtigt Erinnerungsvermögen und Leistungsabfall [3, 4]. „Das gesamte Berufs- und Privatleben der Patienten wird hierdurch beeinträchtigt“, so die Expertin. Angst und Depression

sind häufige Begleiterkrankungen, die ebenfalls den Schlaf stören (► **Abb. 1**) [3]. Auch das Abwehrsystem und der Stoffwechsel leiden unter der RLS-assoziierten Insomnie [4]. „Zudem verdoppelt der nachhaltige Schlafentzug das kardiovaskuläre Risiko“, bemerkte Beneš [5, 6].

RLS – eine 24h Erkrankung

Nicht nur die Auswirkungen der nächtlichen Schlafstörungen belasten das Leben der Patienten tagsüber. Auch die Symptome per se können nach einiger Zeit immer früher im Tagesverlauf auftreten. RLS wird zwar den Schlafstörungen zugerechnet, ist jedoch oft rund um die Uhr präsent. Dabei verstärken sich die Symptome in einem Circulus Vitiosus gegenseitig [7, 8]. „Es ist wichtig, diesen Teufelskreis durch eine adäquate medikamentöse Behandlung einmal richtig zu durchbrechen“, betonte Prof. Claudia Trenkwalder, Kassel.

49 neue Studien – Leitlinie überholt

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Diagnose und Therapie des RLS, die solche adäquaten Therapien empfehlen sollte, stammt noch von 2012 [3]. „49 neue randomisierte, kontrollierte Studien wurden seitdem publiziert, ein Update wird dringend benötigt“, betonte Winkelmann. In einem evidenzbasierten Review unter ihrer Leitung wurde die aktuelle Studienlage zusammengefasst. Das Papier soll demnächst veröffentlicht werden und kann als Basis für neue Leitlinien eine wichtige Hilfestellung sein.

Levodopa sollte in der täglichen RLS-Therapie keine Rolle mehr spielen

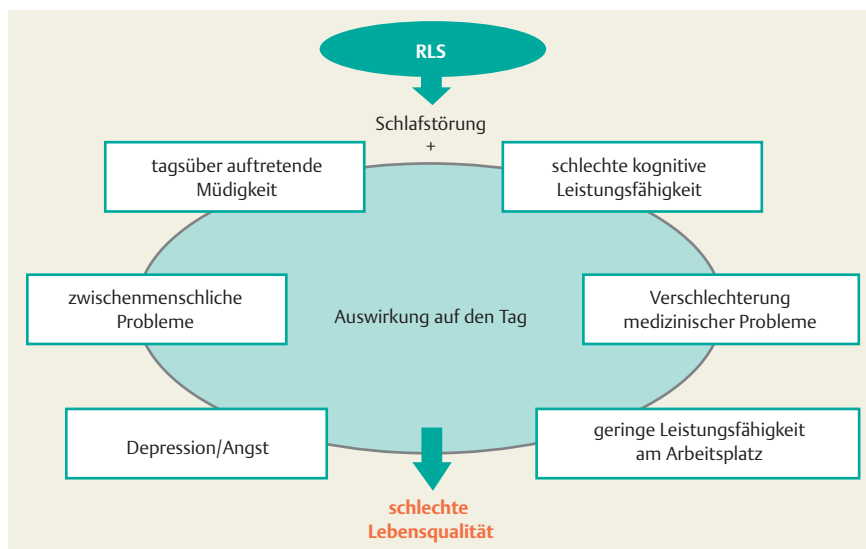
„Zur RLS-Therapie mit Levodopa (L-Dopa) gibt es keine neue Evidenz“, so Trenkwalder. Die Erfahrung im Praxisalltag zeige jedoch ein besonders hohes Augmentationsrisiko. Im neuen evidenzbasierten Review und in aktuellen internationalen Leitlinien hat L-Dopa daher nur noch einen sehr nachrangigen Stellenwert [9, 10].

Die Expertinnen waren sich einig: Für eine intermittierende Monotherapie in Ausnahmesituationen kann die L-Dopa-Gabe noch sinnvoll sein (etwa vor Reisen, höchstens 2-mal pro Woche). „Ansonsten setze ich L-Dopa bei RLS heute im Prinzip nicht mehr ein“, so Trenkwalder. In keinem Fall solle eine Tagesdosis von 200 mg überschritten werden, sonst droht verstärkt Augmentation.

Langzeitdaten zu Rotigotin über bis zu 5 Jahre

Trenkwalder stellte einige der aktuellen Studien im Detail vor, welche in den RLS-DGN-Leitlinien von 2012 noch keine Berücksichtigung fanden. So verwies sie auf die 1. Langzeitstudie zur RLS-Therapie mit einem Dopaminagonisten – Rotigotin transdermales System (z. B. Neupro®) – über 5 Jahre: „Es war in der zugelassenen Dosis bis 3 mg täglich effektiv, und es war nur in 5 % der Fälle mit einer klinisch signifikanten Augmentation verbunden“, berichtete die Expertin [11, 12].

Eine Augmentation wird als paradoxe Verschlechterung der Symptome unter beste-



► **Abb. 1** Auswirkungen des RLS auf die Lebensqualität; mod. nach [7 und 8].

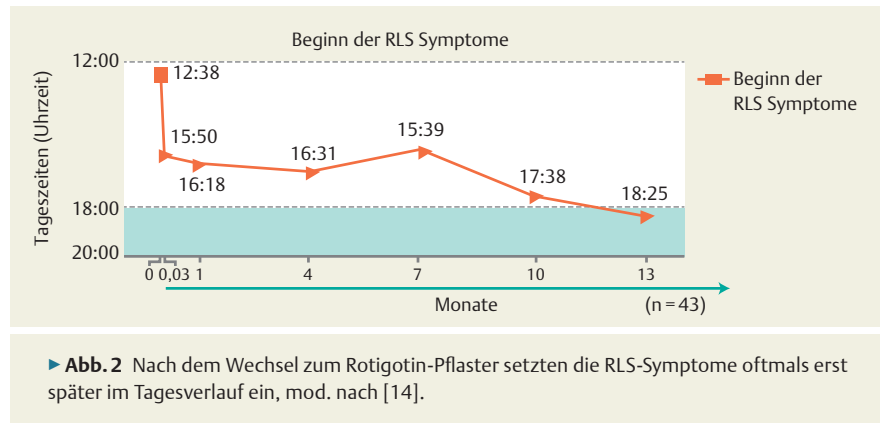
hender dopaminergem Therapie beschrieben. Typische Merkmale einer Augmentation sind: eine Verstärkung der RLS-Symptomatik, ein rascheres Einsetzen der Beschwerden in Ruhesituationen, das frühere Auftreten der Symptome im Tagesverlauf oder die Ausdehnung der Symptome auf weitere Körperregionen [13]. Dabei könne eine Augmentation insbesondere auf eine zu hohe therapeutische Dosis zurückgeführt werden, so Beneš.

Therapiewechsel bei Augmentation erwägen

Die AURORA-Studie, die 1. prospektive Beobachtungsstudie zum Problem der Augmentation, schloss 99 Patienten ein, die von einem kurzwirksamen Dopaminagonisten auf das über 24 h wirksame Rotigotin-Pflaster umgestellt wurden. Die Beobachtungszeit umfasste 13 Monate. In dieser Zeit verringerten sich die RLS-Symptome der behandelten Teilnehmer um mehr als 50%. Zudem verschob sich der Symptombeginn wieder in Richtung Abend; viele Patienten blieben nun tagsüber beschwerdefrei. Die Augmentation wurde also deutlich vermindert (► **Abb. 2**) [14]. Das Nebenwirkungsprofil war typisch für eine dopaminerge Stimulation sowie eine transdermale Anwendung und deckte sich mit den Ergebnissen anderer Interventionsstudien zu Rotigotin in der RLS-Therapie [14].

Symptome tagsüber nicht vernachlässigen

Studien und Umfragen haben gezeigt, dass bei etwa 70% der Patienten auch am Tag in Ruhesituationen RLS-Beschwerden auftreten und 40% der Patienten täglich unter einer ausgeprägten Tagessymptomatik leiden [15, 16]. Prädiktive Marker gäbe es dafür noch nicht, von entscheidender Bedeutung sei daher auch der



► **Abb. 2** Nach dem Wechsel zum Rotigotin-Pflaster setzten die RLS-Symptome oftmals erst später im Tagesverlauf ein, mod. nach [14].

Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme, betonte Beneš.

Die Einnahme kurzwirksamer Dopaminagonisten „nach Bedarf“ ist keine Lösung: Ein Dosissplitting ist für diese Präparate nicht zugelassen, und die Empfehlung zusätzlicher Tabletteneinnahmen „im Notfall“ gerät rasch außer Kontrolle, wie die Expertinnen berichteten.

Einen möglichen Ansatz bietet das über 24 Stunden wirksame Rotigotin-Pflaster, das aufgrund seiner kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung auch die Tagessymptomatik mit abdecken kann, so Beneš [11]. Damit lassen sich die Beschwerden zulassungskonform und effektiv behandeln; das Augmentationsrisiko ist gering [11, 12].

In einer Studie von Takahashi et al. wies fast jeder 3. RLS-Patient auch Tagessymptome auf, diese begannen meist schon gegen 6 oder 7 Uhr morgens. Durch Anwendung des Rotigotin-Pflasters über 3 Monate konnte die Beschwerdedauer tagsüber im Vergleich zu Placebo deutlich reduziert werden [17].

Wirkstoffe mit kürzlich gezeigter Evidenz

Die 1. prospektive Studie zum Vergleich der RLS-Behandlung mit Pregabalin (300 mg)

vs. Pramipexol (0,25 und 0,5 mg) zeigte die Effektivität beider Substanzen. Die Augmentationsraten lagen bei 2,1 vs. 5,3 vs. 7,7% [18]. „Allerdings traten unter der recht hohen Pregabalindosis vermehrt andere unerwünschte Wirkungen auf und es gab viele Studienabbrüche“, erläuterte Trenkwalder.

Seit 2014 ist die Behandlung des RLS mit Oxycodon in Kombination mit Naloxon zugelassen. In der zulassungsrelevanten Studie besserte sich die Symptomatik deutlich [19]. „Die Behandlung mit Oxycodon/Naloxon ist sehr wirksam“, konstatierte Trenkwalder. Die Opiatgabe sei allerdings eine „Therapie 2. Wahl“.

Eine von Trenkwalder geleitete Studie zur intravenösen Gabe von Eisencarboxymaltose (i. v. FCM) zeigte nach 4 Wochen einen nichtsignifikanten, nach 12 Wochen einen deutlichen Vorteil für i. v. FCM vs. Placebo. Der Effekt war unabhängig davon, ob die Patienten zuvor an Eisenmangel gelitten hatten [20].

Nichtmedikamentöse Maßnahmen: Skeptisch bleiben bei hohen Kosten

Nur wenige Allgemeinmaßnahmen haben einen belegten Nutzen bei RLS. Prof. Dr. Birgit Högl, Innsbruck, verwies auf die AAN-Leitlinie, in der neben i. v. FCM noch die pneumatische Kompression als „wahrscheinlich effektiv“ bewertet wird [9]. Wenn nichtmedikamentöse Maßnahmen mit hohen Kosten für die Betroffenen verbunden sind, rät Högl zur Zurückhaltung. „Da sich das RLS mit zunehmender Anzahl an Komorbiditäten verschlechtert, wirken sich eine gesunde Lebensweise und moderate Bewegung vermutlich günstig aus“, so Högl. Eine begleitende Schlafapnoe soll optimal behandelt werden, und evtl. not-

AUGMENTATION VERMEIDEN UND BEHANDELN

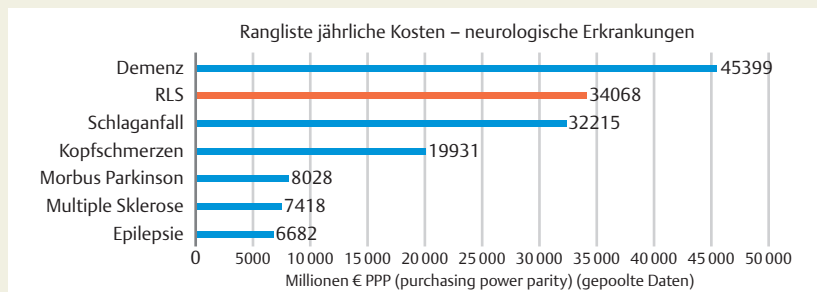
Als Maßnahmen zur Prävention oder Behandlung einer Augmentation nannte Beneš:

- Vermeidung von L-Dopa,
- dopaminerge Therapie niedrig dosieren, nie über Maximaldosis,
- Umstellung von kurzwirksamen Dopaminagonisten (wie Pramipexol, Ropinirol) auf längerwirksame Dopaminagonisten (Rotigotin-Pflaster),
- bedarfsgerechtes Splitten der Dosis, etwa auf den frühen Abend und die Nacht,
- Umstellung auf Opiate oder Pregabalin, Gabapentin (teils Off-Label),
- Kombination niedrig dosierter Dopaminagonisten mit Opiaten (etwa Rotigotin-Pflaster plus Oxycodon/Naloxon; hierfür fehlen noch Studien) [10].

VOT – DER NUTZEN FRÜHZEITIGER, ADÄQUATER THERAPIE

An der Value-of-Treatment (VOT) Studie waren mehrere Arbeitsgruppen unter dem Dach des European Brain Council (EBC) beteiligt. Sie eruierten anhand negativer (realer) und positiver (fiktiver) Patientenbeispiele die Bedürfnisse der Patienten, die Lücken in der medizinischen Versorgung sowie direkte und indirekte Kosten bei suboptimaler Betreuung für 9 neurologisch-psychiatrische Erkrankungen, darunter das RLS.

„Wir fanden bei RLS 3 wichtige Problemfelder“, so Winkelmann: „Fehl Diagnosen, unzureichendes Therapieansprechen sowie Augmentation, oft bei ein und derselben Person.“ Als Folge unnötiger Diagnostik und falscher Therapien können sich hohe direkte Gesundheitskosten aufsummieren, so das Studienergebnis. Durch Fehlzeiten und Leistungseinbußen im Job können bei den oftmals jungen Patienten noch Arbeitslosigkeit und Frühberentung hinzukommen, dann fallen auch hohe indirekte Kosten an (► **Abb. 3**) [22].



► **Abb. 3** RLS verursacht sehr hohe Gesundheitskosten – vergleichbar etwa dem Schlaganfall; mod. nach [22].

wendige Antidepressiva sollen so ausgewählt werden, dass sie die RLS-Symptome nicht verstärken [9].

Unverzichtbar: Individualisierte Therapie und gründliche Aufklärung

Letztlich muss für jeden Patienten eine individuelle Lösung gefunden werden. So entwickeln Patienten mit Augmentation nicht selten einen „hyper-dopaminergen“ psychischen Status und neigen dazu, moderate bis minimale Restsymptome zu überinterpretieren, berichtete Trenkwalder.

„Manche Patienten fordern völlige Symptommfreiheit, das können die Therapien nicht immer leisten“, bestätigte Högl. Sie riet hier zu erneuter, gezielter Aufklärung über die chronische Krankheit RLS, deren Restsymptome ggf. akzeptiert werden müssten. Und sie empfahl auf das RLS zugeschnittene Verhaltenstherapien anzuwenden [21].

„Für viele Betroffene sind Selbsthilfegruppen hilfreich“, ergänzte sie. Informationen hierzu sind auf der Homepage der RLS e. V. zu finden (www.restless-legs.org).

Dringend benötigt: Neue Studien und Leitlinien, mehr Zentren

„Die DGN-Leitlinie sollte dringend aktualisiert werden“, wünschten sich abschließend die 4 Neurologinnen. Sie betonten nochmals die hohe Prävalenz des therapiebedürftigen RLS mit 2–3 % der Allgemeinbevölkerung sowie den hohen Leidensdruck, dem die Betroffenen ausgesetzt sind.

Sie forderten deshalb eine erhöhte Aufmerksamkeit für RLS in der Bevölkerung sowie in Politik, Industrie und Ärzteschaft. „Wir benötigen Studien zu medikamentösen Kombinationstherapien“, regten sie an. „Und dem drohenden Versorgungsdefizit müssen wir durch mehr Fachärzte, RLS-Ambulanzen, RLS-Schlafabläufe und weitere spezialisierte Zentren entgegenreten. Hier ist noch viel zu tun.“

Literatur

- [1] Allen RP et al. Arch Intern Med 2005; 165: 1286–1292
- [2] Happe S et al. Sleep Med 2009; 10: 295–305
- [3] Trenkwalder C et al. (2012): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG

- [4] Yoo SS et al. Curr Biol 2007; 17: R877–R878
- [5] Winkelmann JW et al. Neurology 2008; 70: 35–42
- [6] Cappuccio FP et al. Eur Heart J 2011; 32: 1484–1492
- [7] Montplaisir J et al. Mov Disord 1997; 12: 61–65
- [8] Wellberg CE. Am Fam Physician 2000; 62: 51–52
- [9] Winkelmann JW et al. Neurology 2016; 87: 2585–2593
- [10] Garcia-Borreguero D et al. Sleep Med 2016; 21: 1–11
- [11] Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H et al. Lancet Neurol 2011; 10: 710–720
- [12] Fachinformation Neupro®, Stand: Dezember 2017
- [13] Garcia-Borreguero D et al. Sleep Med 2007; 8: 520–530
- [14] Trenkwalder C et al. Sleep Med 2017; 30: 257–265
- [15] Tzonova D et al. Sleep Med 2012; 13: 151–155
- [16] Beneš H et al. Akt Neurol 2011; 38: 476–480
- [17] Takahashi M et al. Sleep Med 2015; 16: 871–876
- [18] Allen RP. N Engl J Med 2014; 370: 2050–2051
- [19] Trenkwalder C et al. Lancet Neurol 2013; 12: 1141–1150
- [20] Trenkwalder C et al. Mov Disord 2017; 32: 1478–82
- [21] Hornyak M et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 823–825
- [22] <http://www.braincouncil.eu/wp-content/uploads/2017/05/VoT-Posters-RLS.pdf>, zuletzt aufgerufen am 08.01.2018

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift
Aktuelle Neurologie
45. Jahrgang, Heft 4, Mai 2018

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Aktuelle Neurologie.

Berichterstattung: Simone Reisdorf, Erfurt
Redaktion: Lisa Rosenbecker, Stuttgart
Titelbild: fotolia

**Eine Sonderpublikation unterstützt von
UCB Pharma GmbH, Monheim.**

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2018 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart

Neupro® bei RLS: Machen Sie ruhige Momente wieder möglich



Bei mittelschwerem bis schwerem idiopathischen
Restless-Legs-Syndrom bei Erwachsenen

 **Neupro®**

- ▶ Symptomfreiheit bei 47 %
der RLS-Patienten¹
- ▶ Lang anhaltende Wirksamkeit¹
- ▶ Geringe Augmentationsrate²



Neupro® 1 mg/24 h • 2 mg/24 h • 3 mg/24 h • 4 mg/24 h • 6 mg/24 h • 8 mg/24 h transdermales Pflaster Wirkstoff: Rotigotin. **Zus.:** 1 transderm. Pflaster gibt 1 / 2 / 3 / 4 / 6 / 8 mg Rotigotin über 24 Stunden ab. Jedes 5 cm² / 10 cm² / 15 cm² / 20 cm² / 30 cm² / 40 cm²-Pflaster enth. 2,25 / 4,5 / 6,75 / 9,0 / 13,5 / 18,0 mg Rotigotin. Sonst. Bestandt.: Selbstkleb. Matrixschicht: Poly(dimethylsiloxan, trimethylsilylsilikat)-copolymerisat, Povidon K90, Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (E 223), Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.) (E 304), all-rac-alpha-Tocopherol (E 307). Trägerschicht: Polyesterfilm, silikonisiert, aluminisiert, farbbeschichtet m. Pigmentschicht (Titandioxid [E 171], Pigment gelb 95, Pigment rot 144, Pigment schwarz 7). Schutzfolie: Transparenter Polyesterfilm m. Fluoropolymerbeschichtung. **Anwend.:** Neupro® 2 / 4 / 6 / 8 mg/24 h: Monotherapie (d.h. ohne Levodopa) zur symptom. Behandl. b. idiopath. Parkinson-Erkrankung im Frühstadium od. in Kombi. mit Levodopa, d.h. während d. Krankheitsverlaufs, einschl. Spätstadien, wenn Wirksamkeit v. Levodopa nachlässt od. unbeständig ist u. es zu Schwankungen d. therapeut. Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls od. während „On-off“-Fluktuationen). Neupro® 1 / 2 / 3 mg/24 h: Symptom. Behandl. d. mittelschweren bis schweren idiopath. Restless-Legs-Syndroms (RLS) b. Erwachsenen. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt., MRT od. Kardioversion. Schwangerschaft u. Stillzeit: Keine Anwend. **Nebenw.:** Zu Therapiebeginn mögl. dopaminerge Nebenw. wie Übelkeit u. Erbrechen sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer u. vorübergehend, selbst unter Fortsetzung der Behandlung. Neupro® wurde m. Somnolenz, einschl. übermäßiger Tagesschläfrigkeit sowie plötzl. Schlafattacken in Verbindung gebracht. In vereinzelt Fällen kam es b. Führen eines Fahrzeugs zu „plötzlichem Einschlafen“ u. als Folge zu Autounfällen. Unter Behandl. mit Dopaminagonisten einschl. Neupro® können Spielzwang, verstärkte Libido, Hypersexualität, Kaufsucht u. zwanghaftes Geldausgeben, Essattacken u. zwanghaftes Essen auftreten. Es liegen Berichte über anomales Denken u. Verhalten vor. Enth. Natriummetabisulfit (E 223), das b. bes. empfindl. Personen allergieartige Reakt. einschl. anaphylaktischer Symptome u. lebensbedrohliche od. weniger schwer. asthm. Episoden hervorrufen kann. Sehr häufig bei Parkinson-Erkrankung: Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Übelk., Erbrechen, Reakt. an d. Applikations- u. Instillationsstelle (einschl. Erythem, Juckreiz, Reizung, Ausschlag, Dermatitis, Vesikel, Schmerzen, Ekzem, Entzündung, Schwellung, Verfärbung, Papeln, Exfoliation, Urtikaria, Überempfindl.). Sehr häufig bei RLS: Kopfschmerzen, Übelk., Reakt. an d. Applikations- u. Instillationsstelle (einschl. Erythem, Juckreiz, Reizung, Ausschlag, Dermatitis, Vesikel, Schmerzen, Ekzem, Entzündung, Schwellung, Verfärbung, Papeln, Exfoliation, Urtikaria, Überempfindl.), Schwächezustände (einschl. Müdigk., Asthenie, Unwohlsein). Häufig bei Parkinson-Erkrankung: Wahrnehmungsstör. (einschl. Halluzinationen, optischer/akustischer Halluzinationen, Illusionen), Schlaflosigkeit, Schlafstör., Alpträume, ungewöhnl. Träume, Impulskontrollstör. (einschl. Spielzwang, Stereotypie/Zwangshandlungen, Essattacken/Esstör., zwanghaftes Kaufverhalten), Bewusstseinsstör. (einschl. Synkope, vasovagale Synkope, Bewusstlosigkeit), Dyskinesie, orthostat. Schwindel, Lethargie, Drehschwindel, Palpitationen, orthostat. Hypotonie, Hypertonie, Schluckauf, Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erythem, Hyperhidrosis, Juckreiz, periph. Ödem, Schwächezustände (einschl. Müdigk., Asthenie, Unwohlsein), Gewichtsabnahme, Sturzneigung. Häufig bei RLS: Überempfindl., einschl. Angioödem, Zungen- u. Lippenödem, Schlafattacken, plötzl. Schlafanfälle, Stör. d. sexuellen Verlangens (einschl. Hypersexualität, gesteigerte Libido), Schlaflosigkeit, Schlafstör., ungewöhnl. Träume, Impulskontrollstör. (einschl. patholog. Spielen, Stereotypie/Zwangshandlungen, Essattacken/Esstör., zwanghaftes Kaufverhalten), Somnolenz, Hypertonie, Erbrechen, Dyspepsie, Juckreiz, Reizbar., periph. Ödeme. Gelegentlich bei Parkinson-Erkrankung: Überempfindl., einschl. Angioödem, Zungen- u. Lippenödem, Schlafattacken/plötzl. Schlafanfälle, Paranoia, Stör. d. sexuellen Verlangens (einschl. Hypersexualität, gesteigerte Libido), Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Agitiertheit, verschw. Sehen, Sehverschlechterung, Photopsie, Vorhofflimmern, Hypotonie, Bauchschmerzen, general. Juckreiz, Hautreizung, Kontaktdermatitis, erektil. Dysfunkt., erh. Leberenzyme (einschl. AST, ALT, GGT), Gewichtszunahme, erh. Herzfrequenz, erhöhte CPK-Werte b. Japan. Pat. Gelegentlich bei RLS: Obsessive Zwangsstör., Agitiertheit, orthostat. Hypotonie. Selten bei Parkinson-Erkrankung: Psychot. Stör., obsessive Zwangsstör., aggressives Verhalten/Aggression, Wahnvorstellung, Delirium, Krämpfe, supraventrikul. Tachykardie, general. Ausschlag, Reizbar. Selten bei RLS: Aggressives Verhalten/Aggression, Desorientiertheit. Häufig, nicht bekannt bei Parkinson-Erkrankung: Dopaminerges Dysregulations-Syndr., Dropped Head Syndrom, Diarrhoe. Häufig, nicht bekannt bei RLS: Dopaminerges Dysregulations-Syndr., Wahrnehmungsstör. (einschl. Halluzinationen, optischer/akustischer Halluzinationen, Illusionen), Alpträume, Paranoia, Verwirrheitszustände, psychot. Stör., Wahnvorstellung, Delirium, Schwindelgefühl, Bewusstseinsstör. (einschl. Synkope, vasovagale Synkope, Bewusstlosigkeit), Dyskinesie, orthostat. Schwindel, Lethargie, Krämpfe, verschw. Sehen, Sehverschlechterung, Photopsie, Drehschwindel, Palpitationen, Vorhofflimmern, supraventrikul. Tachykardie, Hypotonie, Schluckauf, Obstipation, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Erythem, Hyperhidrosis, general. Juckreiz, Hautreizung, Kontaktdermatitis, general. Ausschlag, erektil. Dysfunkt., Gewichtsabnahme, erh. Leberenzyme (einschl. AST, ALT, GGT), Gewichtszunahme, erh. Herzfrequenz, erhöhte CPK-Werte b. Japan. Pat., Sturzneigung. Bei Pat. m. RLS kann möglicherweise Augmentation auftreten. **Warnhinw.:** Arzneimittel f. Kinder unzugänglich aufbewahren. **Weit. Angaben s. Gebrauchs- u. Fachinformation. Verschreibungs-pflichtig.** Stand: Juni 2018. UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche, B-10117 Brüssel, Belgien. Deutscher Repräsentant: UCB Pharma GmbH, Alfred-Nobel-Straße 10, 40789 Monheim. www.ucb.de

¹ Dohin E, et al. Expert Opin Pharmacother. 2013 Jan;14(1):15-25.
² Garcia-Borreguero D, et al. Neurology 2009;72(Suppl. 3):A338.

