

# Läkemedelsbehandling av restless legs syndrom – RLS

## – Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

## Sömnstörning vid restless legs syndrom – RLS och dess behandling

Jan Ulfberg

### Abstract

I kliniken av restless legs syndrom (RLS) ingår som en betydande ingrediens att patienter som är drabbade av detta tillstånd lider av en påtagligt störd sömn. Symtomen vid RLS har en stark koppling till människans cirkadiska rytm, vilket bland annat innebär att den som är drabbad av detta tillstånd kan få insomningssvårigheter, problem med att upprätthålla sömnen liksom någon som kan störa sömnens arktektur, periodiska benrörelser under sömnen (Periodic limb movements during sleep, PLMS).

Visserligen finns viss dokumenterad god effekt vid RLS och dess olika sömnparametrar vid tillförsel av läkemedel som levodopa, rotigotin, opioider och gabapentin, men i dag finns enbart tillräckligt omfattande och övertygande evidens över att tillförsel av dopaminagonisterna pramipexol och ropinirol förbättrar olika variabler kopplade till RLS och sömn.

Restless legs är starkt förknippat med störd sömn (1–9). Sömn är något som de flesta som är drabbade av RLS önskar sig mer än allt annat.

### Något om sömnbehov

Den vuxna individen behöver sova mellan sex till nio timmar per natt. I medeltal bör en vuxen man sova minst sju timmar per natt, och en kvinna minst 7,5 timmar. Vi sover med andra ord cirka 30 % av dygnet. Det förklarar detta med ”25–30 års sömn” av en normal livstid!

Varje typ av störning som negativt påverkar sömnens längd eller dess kvalitet innebär att individen får en sömnbrist. RLS är ett viktigt exempel på en sömnstörning som leder till för kort sovtid liksom en splittrad sömn. En av konsekvenserna av sömnstörningen är ofta den reducerade livskvaliteten som är en realitet för den som lider av RLS.

### Sömnens beståndsdelar

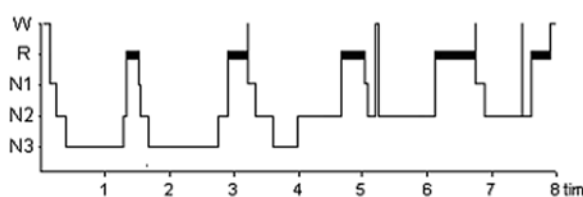
För att direkt kunna mäta sömnen behöver man undersöka hjärnans elektriska aktivitet med hjälp av polysomnografi (poly = mångfald, somno = sömn, grafi = att mäta något), med vilket man bland annat mäter elektroencefalografi (EEG), ögonens rörelser med elektrookulografi (EOG) och muskelspänningen, som mätes i submental muskulatur med hjälp elektromyografi (EMG).

Sömnens indelas i REM-sömn eller stadium R, och non-REM-sömn, som indelas utifrån sömndjupet i tre stadier, N1, N2 och N3.

Vi behöver sova på ett visst, optimalt, sätt för att vi skall må bra och fungera i livet som vi vill. Varje individ har ett behov av en viss andel djupsömn (N3) och REM-sömn i samband med sin soverperiod. I stadium N3 bör man befinna sig under cirka 20–25 % av sömntiden. Sömnens bör även bestå av 20–25 % REM-sömn. Övrig tid, det vill säga ungefär hälften av sömnen, består huvudsakligen av ett ”melan stadium”, stadium N2.

Sömnens normala uppbyggnad är identiskt för alla medelålders individer. Man talar om sömnens ”arkitektur” som man kan åskådliggöra med ett så kallat ”hypnogram” (efter grekiskans ”Hypnos”, sömnens gud).

Figur 1.



I hypnogrammet ses även att sömnstadierna uppträder enligt ett visst mönster i cykler, på vardera ungefär 90 minuter, en så kallad cyklicitet. I första tredjedelen av sömnen finns ett ökat inslag av stadium N3, medan det i sista tredjedelen finns ett ökat inslag av stadium R. En del kortare uppvaknanden under natten är helt normala och oftast minns man dem inte på morgonen när man vaknat (10).

En signal, som är speciellt viktig att studera under sömn hos den som lider av restless legs, är den som mäter spänningstillståndet i underbenens muskulatur, EMG. Man placerar elektroder med hjälp av hudvänliga häftor på huden ovanför de stora musklerna på utsidan av underbenen.

## Restless legs och sömn

RLS är en mycket vanlig bakomliggande orsak vid sömnproblem.

Thomas Wills, var sannolikt den förste läkare/forskare, som i en fallbeskrivning från senare delen av 1600-talet, beskrev en kvinna med typiska RLS-symtom, och som också led av svåra sömnbesvär (11). Karl-Axel Ekblom beskrev i sin avhandling från 1945 att ett flertal av hans patienter led av besvär med att somna och att upprätthålla en god sömn (1).

Ett mycket typiskt symtom vid RLS är att besvären är kraftigare på kvällen eller under natten. I vilket fall så upplevs en försämring av symtomen kvällstid, även om de kan ha debuterat tidigare under dagen. Detta anses bero på att symtomen vid RLS är beroende av människans biologiska rytm, den så kallade cirkadiska rytmen. På morgonen är de flesta med RLS helt symtomfria. Besvären i ben av restless legs och kanske armar försvårar således möjligheten till insomnande avsevärt.

Att vara uppe på nätterna och "vandra" är mycket vanligt hos den som lider av stora besvär av RLS, eftersom symtomen vid RLS är som mest intensiva under den tiden på dygnet. Vissa patienter med RLS måste helt enkelt stiga ur sängen en eller flera gånger varje natt och vandra runt i bostaden. Detta är många gånger det enda sättet att kunna uppleva lindring av de besvärande symtomen. Att ligga kvar i sängen går bara inte. Enligt vissa undersökningar har minst 80 % av alla patienter med RLS sömnstörningar av just den här typen – patienten väcks av besvären i ben/armar (12).

Sömnen blir därmed kraftigt uppsplittrad. Detta beteende ger upphov till en avsevärd negativ påverkan på sömnens cyklicitet och arkitektur.

## PLMS

Det finns även en tredje orsak till att sömnen blir uppsplittrad vid RLS. Mer än 80 % av patienter med RLS har rapporterat lida av "Periodic Limb Movements during Sleep", förkortat PLMS (13). Någon etablerad svensk översättning på det begreppet finns inte, ett förslag är "periodiska benrörelser under sömnen".

PLMS innebär att den som är drabbad under sin sömn rör på ett eller bägge benen eller armarna på ett karaktäristiskt sätt. Ofta handlar det om en ganska långsam böjning eller en sträckning av fot- och eller knäleder. Armarna böjes eventuellt i armbågsleder och/eller handleder. Rörelserna kan uppträda flera hundra gånger varje natt. Framför allt uppträ-

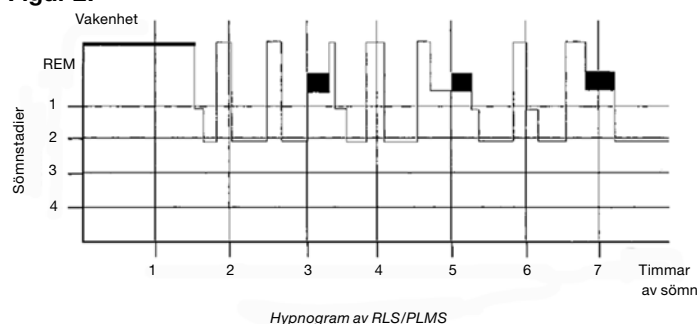
der dessa rörelser i början av natten. PLMS följer således den så kallade cirkadiska rytmen på ett sätt som är likartat symptomatologin vid RLS. Tillståndet kan också förekomma hos en helt frisk person och hos dem som har PLMS kan rörelserna öka kraftigt med stigande ålder. PLMS kan alltså hos vissa betraktas som en naturlig del av åldrandet.

PLMS kan ge upphov till så kallade "microarousals", det vill säga mikrouppvaknanden. Det innebär uppvaknanden som endast kan observeras med hjälp av EEG. De varar i cirka tre till sex sekunder och personen som undersöks är själv inte medveten om vad som sker. Om PLMS är kopplade till ett stort antal mikrouppvaknanden, kan sömnens uppbyggnad bli störd hos den som är drabbad, så att bland annat andelen djupsömn minskar betydligt. Djupsömnen kan i värsta fall försvinna helt.

Antal PLMS uppmäts också med hjälp av polysomnografi. Man har därmed möjlighet att mäta en parameter, om är starkt knuten till RLS. Ett objektiva mått på antal PLMS är PLMS-index, som anger antal PLM per timme sömn.

Den som lider av RLS kan således drabbas av bristfällig sömn av minst tre skäl; *insomningssvårigheter, "nattvandring" och PLMS.*

Figur 2.



## Följder av sömnstörning vid RLS

Eftersom ett överskuggande problem av effekterna av att den som lider av RLS inte får tillräckligt med sömn och ofta får en låg sömnkvalitet, saknar den RLS-drabbade flera viktiga komponenter för att kunna ladda batterierna och fungera bra under det innevarande dygnet. Följden blir att RLS-patienter ofta är trötta på dagen och ibland inte kan fortsätta arbeta. De kan hamna i sjukskrivningsprocesser eller blir förtidspensionerade (7,14). För den som har ett arbete, som innebär stora krav på koncentration och inläring, kan det också bli problem (6,7).

RLS/PLMS-patienten stör sin egen sömn och ofta även sömnen för den som ligger i sängen vid sidan om. Det kan ibland medföra svåra påfrestningar på samlivet och harmonin. Depressioner och självmordstankar är inte ovanliga för den drabbas av RLS (6–9,15,16). För lite sömn bidrar till detta. Det finns också rapporter om nedsatt libido (6,7). Sannolikt spelar sömnbristen och tröttheten in här. Andra symtom på sömnbrist är även minnessvårigheter som i en del i kognitiv dysfunktion, vilket även kan uppträda vid RLS, en följd av sömnbristen (17).

## RLS/sömnstörning och läkemedelsbehandling

Ett viktigt mål vid tillförsel av läkemedel till patienter med RLS är att behandlingen medför en förbättring av sömnens längd och kvalitet.

Dopaminerga läkemedel är mest studerade i detta sammanhang. Levodopa var först ut på den banan (18). Enligt en sammanställning av Conti och medarbetare över samtliga (nio) publicerade randomiserade dubbelblindade studier kring effekten av levodopa vid RLS, har enbart vissa studier visat en positiv effekt på sömnlängd och sömnkvalitet av levodopabehandling vid RLS, medan huvudparten av studierna påvisade att levodopa minskade antal PLMS signifikant (19).

Dopaminagonisters effekter på sömn vid RLS är de i särklass mest studerade. Vid ett antal studier där man undersökt effekten av pramipexol (Sifrol) vid RLS har även ett antal sömnparametrar varit föremål för intresse från undersökarens sida. Först (1999) att visa att pramipexol hade en positiv effekt på bland annat PLMS-index var Montplaisir och medarbetare (20). Detta arbete har därefter följts av ett antal studier, där samtliga pekar i samma riktning, att tillförsel av pramipexol förbättrar subjektiv sömnlängd och kvalitet, och även reducerar PLMS-index signifikant (21–23).

Ropinirol (Requip, Adartrel), en annan dopaminagonist, som tillsammans med pramipexol har godkänd indikation svår RLS, har även studerats extensivt avseende bland annat effekt på sömnen. Ropinirol visar sig ha positiva effekter på upplevd sömnkvalitet och längd, liksom att man ser en förbättring av sömnarkitektur tillsammans med en reduktion av PLMS-index (24–26).

Rotigotin (Neupro), även det en non-ergotderiverat dopaminagonist, som administreras i form av ett plåster, har utöver effekt på sedvanliga RLS-parametrar även positiv effekt på sömnen (27). Ännu finns dock få publicerade studier över rotigotinetts effekt vid RLS.

Opioder, som redan användes av Willis vid sömnproblem och restless legs, har dokumenterad positiv effekt på sömnen, men antalet studier i detta sammanhang är få, och utförda för ett ganska stort antal år sedan (28).

Gabapentin (Neurontin) och dess påverkan på sömn vid RLS har varit föremål för studier av en spansk och en tysk forskargrupp. De publikationer som finns i detta sammanhang, som även här är få, har visat att effekten på sömn av gabapentin vid RLS är god (29,30).

Klonazepam (Iktorivil) är egentligen inget RLS-läkemedel. Det finns förvisso några få studier att klonazepam reducerar antal PLMS och även förbättrar sömnen hos patienter med RLS (31). Klonazepam kan möjligen ha en plats som hypnotikum hos de patienter, som trots behandling med en dopaminagonist, har kvar sina sömnsvårigheter.

### Referenser

1. Ekblom KA. Restless legs: a clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1945;158:1–123.
2. Hening W, Walters A, Allen R, et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5(3):237–46.
3. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 2005;6(4):307–12.

4. Tison F, Crochard A, Leger D, et al. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults. A nationwide survey. The INSTANT Study. *Neurology* 2005;65:239–46.
5. Allen R, Walters A, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact. REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286–92.
6. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, et al. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18–64 years: An association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001;16:1159–63.
7. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, et al. Restless legs syndrome among working-aged women. *Eur Neurol* 2001;46:17–19.
8. Broman JE, Mallon L, Hetta J. Restless legs syndrome and its relationship with insomnia symptoms and daytime distress: Epidemiological survey in Sweden. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:472–5.
9. Westström J, Nilsson S, Sundström-Poromaa I, et al. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric* 2008;11:422–8.
10. Broman JE. Den normala sömnen. Kapitel i; Ulfberg J (Ed.) SÖMN 2009. *Circad Bok* 2009.
11. Willis T. *The London Practice of Physick*. London: Basset & Crooke, 1685.
12. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597–602.
13. Montplaisir J, Boucher S, Poirer 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.
14. Gorman CA, Dyck PJ, Pearson JS. Symptoms of restless legs. *Arch Intern Med* 1965;115:155–60.
15. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and morbidity in Augsburg elderly. *Neurology* 2000;54:1064–8.
16. Winkelmann JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006;7:545–52.
17. Pearson VE, Allen RP, Dean T, et al. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2006;7:25–30.
18. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
19. Conti CF, de Oliveira MM, Andriolo RB, et al. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord* 2007;22:1943–51.
20. Montplaisir J, Nicolas A, Denesic R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938–43.
21. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz 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.
22. Winkelmann JW, Sethi KD, Kushida CA, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006;67:1034–9.
23. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study—the PRELUDE study. *Sleep Med* 2006;7:407–17.
24. Allen R, Becker PM, Bogan R, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:907–14.
25. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, et al. 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.
26. Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, et al. A 52-week open-label study on the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:742–52.
27. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, et al. One year open-label safety and efficacy trial with rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008; Aug 25.
28. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001;16:1105–9.
29. Happe S, Sauter C, Klösch G, et al. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003;48:82–6.
30. 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.
31. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:153–61.

# Behandling med dopaminerga medel

Håkan Widner

## Dopaminerga medel

Med dopaminerga medel avses levodopa med perifer aromatisk dopadekarboxylashämmare (benserazid eller carbidopa), och tillägg med katekolamin-O-metyltransferashämmare (entakapon), samt dopaminagonister av ergotamintyp och icke ergotamintyp.

Levodopa är en prekursor för dopamin och tas upp via specifika transportprotein i dopaminnervändar och ombildas däri till dopamin som frisätts via normala synapsfunktioner. Några kemiska bristtillstånd eller anatomiska defekter i de dopaminerga nervcellerna har inte kunnat påvisas vid RLS. Tillfört levodopa till ett intakt dopaminsystem ger ett ökat dopamininnehåll och högre frisättning (1).

Dopaminagonister verkar genom direkt inbindning till dopaminreceptorer. Dopamin som binder till D1-typen av receptorer har en inhiberande effekt på det post-synaptiska neuronet, medan D2-typen av receptorer har en excitorisk effekt på såväl pre-synaptiskt som post-synaptiskt neuron. På den svenska marknaden finns de ergotaminbaserade dopaminagonisterna bromokriptin, kabergolin och icke ergota medelen pramipexol, ropinirol och rotigotin. Dopaminagonisterna har en relativt likartad RSL-symtomlindrande effekt, men de kliniska effekterna och biverkningarna skiljer sig mellan olika preparat och individer, eventuellt genom olika receptoraffinitet. Rotigotin tillförs med plåster percutant, övriga agonister ges peroralt.

**Tabell I. Preparat översikt, dopaminerga medel.**

| Preparat  | Receptorprofil                   | t ½ (h)                         | Typ av medel |
|---|----------------------------------|---------------------------------|--------------|
| L-dopa + perifer dekarboxylashämmare            | Alla Dopaminreceptorer (D1/D2)   | 1,5                             | Prekursor    |
| + entakapon (katekol-O-metyltransferas)         | Alla Dopaminreceptorer (D1/D2)   | 2,5                             | Prekursor    |
| Bromokriptin                                    | Svag D1-antagonist<br>D2-agonist | 6                               | Ergot        |
| Kabergolin (andrahandsmedel pga. restriktioner) | D2-agonist                       | 68–112                          | Ergot        |
| Pramipexol                                      | D2-agonist, med D3-övervikt      | 8–12                            | Non-ergot    |
| Ropinirol                                       | D2-agonist, med D3-övervikt      | 6                               | Non-ergot    |
| Ropinirol (depot)                               | D2-agonist, med D3-övervikt      | 6, men med fördröjd frisättning | Non-ergot    |
| Rotigotin                                       | D2-agonist med D3-övervikt       | 6–8 (percutan administration)   | Non-ergot    |

## Symtomutveckling

Symtom vid primär RLS är ofta oscillerande och kan variera i svårighetsgrad över tiden, men har en allmän tendens att öka med tiden. Naturalförloppets symtomökningen gäller

såväl intensitet, tid under dygnet med symtom som anatomisk utbredning.

## Augmentation – symtomförstärkning

Begreppet augmentation – som kan översättas med ”symtomförstärkning” avser att RLS-symtomen på olika sätt påverkas av en given behandling, och omfattar dels symtomökning, dels ett paradoxalt svar på behandlingen (2). Augmentation yttrar sig i form av en ökad frekvens av symtomen, t.ex. med fler antal dagar per månad med RLS-symtom, längre duration av symtomen, genom fler timmar per dygn med symtom, förändrad dygnsutbredning av symtomen, utökning av den anatomiska utbredningen, samt ökad intensitet av symtom. Augmentation leder till doseskalering, det vill säga att högre doser av medlen som har gett symtomlindring krävs för att få effekt. Detta kan motsvara en toleransutveckling. Augmentation är främst kopplad till behandlingar med dopaminerga medel. Det är också beskrivet för opioida medel, främst tramadol, som har återupptagshämmande effekt på katekolaminer. Mekanismerna för augmentation är oklara. Ett samband finns mellan kort halveringstid och högre tendens att utveckla symtomförstärkning. Augmentation är också korrelerat till låga ferritinvärden som är en riskfaktor (3). I djurmodeller har mekanismer som liknar de postsynaptiska gen- och second-messengersförändringarna som har karakteriserats vid ofrivilliga rörelser (dyskinesier) vid behandling av Parkinsons sjukdom (Paulus and Trenkwalder 2008). En vetenskaplig, operativ definition av augmentation finns liksom en utvärderingsskala, men dessa är relativt nya och i studiesammanhang har deras tillämpning ännu inte fått genomslag (4,5).

## Levodopa

I början av 1980-talet visades empiriskt att levodopa har god klinisk effekt vid behandling av RLS (6,7). Levodopa är inte registrerat för RLS i Sverige. Levodopa har använts utanför huvudindikationen innan moderna randomiserade kontrollerade studier kommit tillstånd, men det finns bred klinisk erfarenhet. Levodopa har en kliniskt relativt snabb effekt och bör tas någon timme före sänggåendet eller då symtomen brukar börja. Man kan också få en relativt snabb kompletterande effekt med levodopaberedningen som kan lösas upp i vatten och som kan ges som tilläggsbehandling vid behov för att moderera och komplettera symtomeffekterna av andra behandlingar.

I diagnosdefinitionerna av RLS finns ett tilläggsriterium, dopaminergbehandlingseffekt. Det har anförts att ett behandlingstest med 100–150 mg levodopa under ett par nätter kan bekräfta diagnosen och förutsäga ett behandlingssvar. Detta test är inte i klinisk praxis och har inte validerats.

Den vetenskapliga dokumentationen är inte omfattande för RLS och levodopabehandling och det finns endast en



studie som sträckt sig över fyra veckor. Studierna har också varit små, med totalt under 500 patienter studerade (8–17).

Begränsningen med levodopa är de initiala oönskade effekterna såsom interaktioner, samt risk för en rekyleffekt (rebound) på morgonen och augmentation (symtomförstärkning).

Levodopa och samtidig per oral järnmedicinering leder till kemisk komplexbildning och lågt upptag av levodopa, och i en okänd andel av populationen är upptaget påverkat av förekomst av aminosyror i födan. Rekyleffekten av symtom under efternatten och morgonen kan vara en effekt av den korta halveringstiden. Augmentation främst förknippad med levodopabehandling, och kan leda till betydande kliniska symtom. Mycket höga doser av levodopa förekommer vid RLS-behandling och augmentering. Den vetenskapliga dokumentation om levodopas tendens att utveckla augmentation är emellertid inte omfattande, i relation till den kliniska erfarenheten.

### Rekommendation

För mildare former av RLS, enligt IRLSSG  $\leq 10$ , och i första hand när intermittent behandlingsbehov föreligger kan levodopa provas.

Inget levodopapreparat har indikationen RLS, och dokumentationen är inte omfattande vad gäller effekter, och vad gäller effekter över tid, men det finns en relativt omfattande klinisk empirisk erfarenhet.

Risken för augmentering med levodopa är reell och kontinuerlig behandling bör undvikas. Uppmärksamhet bör ske på om behovet av levodopa ökar, med fler doser respektive högre enskilda doser, då augmentation bör misstänkas och tidiga åtgärder bör vidtas.

Levodopa kan också ges vid tillfälliga mera uttalade besvär som komplettering till annan behandling.

En rimlig behandlingsnivå är vid behovsmedicinering: en till två doser om 50–100 mg – någon eller några kvällar per vecka (18).

### Dopaminagonister

Två medel är registrerade för behandling av måttlig till svår RLS på den svenska marknaden, pramipexol och ropinorol. Det senare medlet finns i två beredningsformer med reguljär och fördröjd frisättning, där det är den reguljära beredningsformen som har indikation RLS. För de övriga agonisterna på den svenska marknaden är det endast kabergolin som har använts i någon utsträckning vid RLS.

Under senare år har en rad modernt designade, stora placebokontrollerade dubbelblindstudier av primär RLS gjorts med dopaminagonisterna pramipexol, kabergolin, ropinirol och rotigotin. Doserna vad gäller RLS-behandling med dopaminagonister skiljer sig från dem som ges vid Parkinsons sjukdom, och i studier vid RLS förekommer inte rapporter om hallucinos, ortostatism eller dopamin dysregleringssyndromutveckling. Om det är så i praktiken utanför studier är dock oklart. Dopaminagonisternas effekt på sömn och sömnrkitektur respektive dagtrötthet är studerat och det finns dokumenterade gynnsamma effekter på nattsömn. Det finns inga rapporter som talar för att agonisterna ger upphov till dagtrötthet, men förbättringen av nattsömn har inte i alla studier minskat dagtröttheten.

Ergotderiverade dopaminagonter har i flera fall bevisats ha goda effekter på RLS men kan ha svåra biverkningar. Dokumentationen vad avser behandlingseffekter på RLS-symtom för kabergolin är relativt omfattande, med 125 patienter över fem veckor och 360 patienter över 30 veckor och har en säkerställd och god behandlingseffekt som kan överstiga effekten av levodopa (15,19,20).

Trots den goda effekten har kabergolin blivit inaktuellt som behandlingsalternativ sedan hjärtklaffspåverkan rapporterats. Karbergolin kan fortfarande övervägas i terapiresistenta fall om följande restriktioner iakttas: kabergolin är ett andrahandsmedel; maximal daglig dos 3 mg; kontraindikation vid tidigare fibrotiska förändringar, och när ekokardiografi före planerad behandlingsstart visat förändringar på någon hjärtklaff; krav på regelbundna obligatoriska ekokardiografiska undersökningar, före respektive inom tre månader efter behandlingsstart och därefter var sjätte till tolfte månad.

Det finns bara en studie med sex patienter över 30 dagar för bromokriptin som påvisade effekt på RLS-symtom, men då lungfibros är en känd biverkan av bromokriptin, är detta preparat olämpligt på grund av RLS-sjukdomens benigna karaktär.

### Icke-ergotbaserade (se Björn Holmbergs avsnitt).

#### Rekommendation

Dopaminerg transmission är implicerad i patofysiologin för RLS, oavsett om det är en primär eller sekundär form, och behandlingseffekter är väl dokumenterade för bägge former.

Pramipexol och ropinorol är de enda två läkemedel som är registrerade vid måttlig till svår RLS (enlig symtom graderingskala IRLSSG  $> 11$ ). Dokumentationen är modern och det finns flera studier med högt evidensvärde. Behandlingseffekten är dokumenterad också över tid, men som längst 30 veckor för blindade studier. Inga oväntade biverkningar har observerats, och frekvensen för augmentation är lägre för agonister jämfört med levodopa. Det finns inget som säkert talar för dagtidshypersomnolens vid RLS-behandling med dessa medel, men patienter bör informeras om risken.

**Tabell II. Primär eller sekundär RLS efter kausal behandling med kvarvarande symtom. Intermittenta eller frekventa, måttliga till svåra besvär (IRLSSG  $> 11$ ).**

| Förstahandsmedel  |                         |
|---|-------------------------|
| Dopaminagonister  |                         |
| Pramipexol  | 0,18–0,54 mg på kvällen |
| Ropinirol   | 0,25–2 mg på kvällen    |
| Andrahandsmedel (utan gällande indikation)              |                         |
| Rotigotin plåster                                       | 2 mg till kvällen       |
| Andrahandsmedel med restriktioner (regelbundna UKG mm.) |                         |
| Kabergolin  | 0,25–3 mg på kvällen    |

## Referenser

- Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic therapy related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005;5:878–86.
- Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1:11–9.
- Trenkwalder C, et al. Augmentation associated with low ferritin. *Sleep Medicine* 2008.
- García-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, et al. Diagnostic Standards for Dopaminergic Augmentation of Restless Legs Syndrome. *Sleep Medicine* 2007;8:520–530.
- García-Borreguero D, Kohnen R, Högl B, et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:455–63.
- Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
- von Scheele C. Levodopa in restless legs. *Lancet* 1986;2:426–7.
- Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic leg movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988;12:1845–8.
- Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18:681–8.
- Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-Dopa/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep* 1996;19:214–8.
- 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. *JNeural Transm* 1997;104:461–8.
- Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999;52:285–90.
- Benes H, Kurella B, Kummer J, et al. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep* 1999;22:1073–81.
- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004;251:579–83.
- Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, et al. Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail* 2004;26:393–7.
- Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:696–703.
- Polo O, Ylä-Sahra R, Hirvonen K, et al. Entacapone prolongs the reduction of PLM by levodopa/carbidopa in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(6):335–44.
- Ekbom K, Leissner L, Ohlsson J, et al. Restless legs vanligt sjukdomstillstånd som ofta missas. *Läkartidningen* 2006;103:207–11.
- Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2004;63:2272–9.
- Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, et al. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 2006;67:1040–6.

# Dopaminagonister vid primär RLS

## Björn Holmberg

Under senare år har en rad placebokontrollerade dubbelblindstudier av primär RLS gjorts med dopaminagonisterna pramipexol, kabergolin, ropinirol och rotigotin. Doseringen av dopaminagonister vid RLS är lägre än den som ges vid Parkinsons sjukdom, och i studier av RLS förekommer inte rapporter om hallucinos, ortostatism eller utveckling av dopamin dysregleringsyndrom. Observationstiderna i studierna är dock relativt korta med tanke på sjukdomens mångåriga förlopp vilket gör bedömningen av långtidseffekt, förekomst av augmentation och eventuella senkomplikationer osäker.

Två dopaminagonister, pramipexol och ropinirol, är registrerade för behandling av måttlig till svår RLS på den svenska marknaden. Ropinirol finns i två beredningsformer, en med reguljär och en med fördröjd frisättning, där den reguljära formen har indikation RLS.

### Pramipexol

Fem dubbelblinda placebokontrollerade studier finns publicerade med pramipexol, en icke ergotderiverad dopaminagonist med effekt på D1- och D3-receptorer. Läkemedlet gavs i studierna i engångsdoser på 0,18–0,54 mg och i enskilda fall upp till 1,08 mg till relativt stora grupper av patienter med medelsvår till svår RLS.

J Winkelman och medarbetare (1) publicerade 2006 en amerikansk multicenterstudie där effekten var tydlig trots att också placeboeffekten var stor. Läkemedlet titrerades till någon av tre angivna fixa doser under tre veckor och därefter

gavs fixerad dos under nio veckor. Reduktion av symptom (IRLS-poäng) var i genomsnitt 5,2 i den pramipexolbehandlade gruppen jämfört med placebogruppen och på den högsta dosen var reduktionen av IRLS 14 poäng. Andelen kraftigt förbättrade ("very much improved" på Clinical Global Impression Scale: CGI) var i genomsnitt 79 % jämfört med 56 % i placebogruppen.

W Oertel och medarbetare (2) publicerade 2007 en europeisk multicenterstudie där en optimal effektiv dos pramipexol utprovades till varje patient under fem veckor. Under den sista sjätte veckan var dosen fixerad, varvid mediansdosen i hela gruppen hamnade på 0,45 mg per dag. Förbättringen i IRLS blev i genomsnitt 6,6 poäng större för den pramipexolbehandlade gruppen jämfört med den placebobehandlade gruppen. Andelen kraftigt förbättrade på CGI-skalan blev i genomsnitt 63 % för pramipexolbehandlade och 32 % för placebo.

Två polysomnografiska studier har publicerats. Partinen och medarbetare (3) visade signifikant sänkta nivåer av PLMS-rörelser och IRLS-nivåer hos pramipexolbehandlade. Montplaisir och medarbetare (4) visade på liknande resultat i en liten pilotstudie med dubbelblind crossover design 1999.

### Ropinirol

Sju dubbelblinda placebokontrollerade studier av medel till svåra fall av RLS har publicerats med ropinirol, en icke ergotderiverad dopaminagonist med D2- och D3-effekt. Läke-

medlet ges i engångsdoser upp till 4 mg före sänggåendet.

R Bogan med medarbetare (5) publicerade 2006 en amerikansk multicenterstudie där ropiniroidosen utprovades individuellt under tio veckor varefter dosen var fixerad under de på följande två. IRLS-nivån skiljde sig vid studiens slut i genomsnitt med 3,6 poäng till fördel för ropinirol jämfört med placebo. Sjuttiotre procent blev förbättrade på CGI-skalan i ropinirolgruppen medan 56 % blev förbättrade i placebogruppen. Effekter på sömnkvalitet uppmättes också som andrahandsvariabler och befanns signifikant förbättrade av ropinirol jämfört med placebo.

C Trenkwalter och medarbetare (6) publicerade en europeisk multicenterstudie 2004, också med flexibel dosinställning upp till maximalt 4 mg under de första sju veckorna. Därefter fixerades dosen i sex veckor. Skillnaden i registrerad IRLS-nivå under sjätte veckan var 4,6 poäng till fördel för ropinirol och andelen kraftigt förbättrade på CGI-skalan var 12,1 % fler i ropinirolgruppen.

A Walters och medarbetare (7) publicerade 2004 en identiskt upplagd multicenterstudie från USA och Australien där resultaten i Trenkwalders studie i stort kunde reproduceras (IRLS minskade med 2,5 poäng och andelen förbättrade på CGI med 19 %).

Ytterligare två studier med polysomnografiska registreringar har publicerats (8,9) som båda visar signifikant reducerade PLM-rörelser parallellt med sänkta IRLS-nivåer hos patienter som fått ropinirol.

## Rotigotin

Transdermal tillförsel av den icke ergotderiverade D2- och D3-dopaminagonisten rotigotin är för närvarande ej registrerat som behandling av RLS i Sverige. Två randomiserade kontrollerade multicenterstudier finns publicerade, varav den första visade bäst effekt vid doser mellan 1 mg och 3 mg/24 timmar medan den andra visade på signifikanta effekter under sex månaders behandlingstid jämfört med placebo. Bortfallet i denna studie var ovanligt högt vilket delvis kan ha berott på den relativt långa behandlingstiden.

*Kabergolin* är en ergotderiverad dopaminagonist som har en säkerställd och god behandlingseffekt som kan överstiga effekten av levodopa (10–14). Trots den goda effekten har kabergolin blivit ett andrahandsmedel sedan hjärtklaffspåverkan rapporterats. Karbergolin bör numera endast övervägas i terapiresistenta fall om följande restriktioner iakttas: maximal daglig dos 3 mg; kontraindikation vid tidigare hjärtklaffspåverkan, ekokardiografi före planerad behandlingsstart, krav på regelbundna obligatoriska ekokardiografiska undersökningar, före respektive inom tre månader efter behandlingsstart och därefter var sjätte till tolfte månad.

Det finns bara en studie med sex patienter över 30 dagar för den ergotderiverade dopaminagonisten *bromokriptin*. Man påvisade effekt på RLS-symtom, men då lungfibros är en känd biverkan av bromokriptin, är detta preparat olämpligt på grund av RLS-sjukdomens benigna karaktär.

## Konklusion

Pramipexol och ropinirol har den bäst dokumenterade effekten av alla behandlingar av patienter med medelsvår till svår RLS. I de publicerade studierna finns inga andra biverkningar rapporterade än de som redan är kända för dopaminagonister.

## Referenser

1. Winkelman K, Sethi C, Kushida P, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006;67:1034–9.
2. Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergthodt B, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: A six week Multicenter, randomized, Double-blind study (Effect RLS study). *Mov Disord* 2007;22:213–9.
3. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Efficacy and Safety of Pramipexole in idiopathic Restless Legs syndrome: A polysomnographic dose-finding study The PRELUDE Study. *Sleep Medicin* 2006;7:407–17.
4. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole: A double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52(5):938–43.
5. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, et al. 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.
6. Trenkwalter C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomized, placebocontrolled study in 10 European countries. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004;75:92–7.
7. Walters A, Ondo W, Dreykluft T, et al. Ropinirole is effective in the treatment of RLS syndrome. TREAT RLS 2: A 12 week double blind, Randomized, Parallell group, Placebo controlled Study. *Mov disord* 2004;19:1414–23.
8. Allen R, Becker M, Bogan R, et al. Ropinirole Decreases Periodic Leg Movements and Improves sleep Parameters in Patients with Restless Legs Syndrome. *Sleep* 2004;27:907–14.
9. Bliwise DL, Freeman A, Ingram CD, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, sort term trial of ropinirole in restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2005;6:141–7.
10. Oertel WH, Benes H, Garcia-Burregouero G, et al. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled, six week dose finding trial in Europe. *Sleep Medicine* 2008;9:228–39.
11. Stiasny-Kolster K, Kohlen R, Schollmayer E, et al. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: A double blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004;12:1432–510.
12. Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2004;63:2272–9.
13. Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, et al. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 2006;67:1040–6.
14. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:696–703.

# RLS – icke-dopaminerga läkemedel

Jonas Lind

Inget icke-dopaminergt läkemedel är godkänt för behandling av RLS. Det vetenskapliga stödet för att använda samtliga preparat vid RLS är relativt svagt, möjligen med undantag för gabapentin. Av den anledningen är dessa preparat att betrakta som andra- eller tredjehandsalternativ.

## Antiepileptika

Det finns rapporter om användning av flera olika antiepileptika (karbamazepin, gabapentin, pregabalin, lamotrigin, topiramid, levetiracetam och valproat). Den första placebokontrollerade studien i världen som gjordes på patienter med RLS gjordes i Sverige med karbamazepin med lyckat resultat i tre av sex patienter mot ingen med placebo (1). Effektiviteten för karbamazepin bekräftades senare i en dubbelblind placebokontrollerad studie med 174 patienter med primär RLS (2). 100–300 mg karbamazepin (median dos 236 mg) vid sänggående förbättrar frekvensen av RLS-symtom genom att minska antalet attacker från i genomsnitt 2,9 till 1,5 per vecka vid långtidsuppföljning (fem veckor) (2).

En dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie med 24 patienter visade att gabapentin i doser av 1 800 mg dagligen (en tredjedel av totala dosen klockan 12.00 och två tredjedelar klockan 20.00) jämfört med placebo reducerar RLS-symtom med 8,4 poäng på International RLS Rating Scale (IRLSS), förbättrar sömneffektivitet och reducerar PLMS-I (Periodic Limb Movements in Sleep Index) efter sex veckor (3). Terapeutisk effekt sågs från 1 391 mg medan den genomsnittligt effektiva dosen var 1 855 mg. Biverkningar var vanligare med gabapentin (48 % mot 20,8 %), de vanligaste inkluderade illamående, somnolens och gastrointestinala symtom. Inga biverkningar ledde till att behandlingen avbröts. I en jämförande studie med medeldoser på 800 mg gabapentin och 0,78 mg ropinirol hade preparaten en jämförbart god effekt. Efter sex till tio månaders uppföljning hade samtliga i gabapentingruppen kvar sin behandling medan enbart 3/8 i ropinirolgruppen fullföljde behandlingen (4).

Pregabalinbehandling har enbart rapporterats i en observationsstudie med 16 fall av sekundär RLS (framför allt till neuropati) och tre fall av primär RLS. Tre av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar medan övriga uppgav god symtomlindring enligt självskattning med en genomsnittlig dos av 305 mg (5).

I en placebokontrollerad studie med 20 patienter användes 600 mg valproat i slow release-beredning mot placebo och visade signifikant reducerad RLS-symtom intensitet med 1,7 poäng enligt en icke-validerad skala och RLS-symtom duration minskade med 92,3 minuter/dygn, men påverkade inte PLMS-I och PLMS-A (Periodic Limb Movements in Sleep with Arousal) efter tre veckor (6).

Vid sekundär RLS hos hemodialyspatienter gav gabapentin vid doser på 200–300 mg efter varje hemodialys jämfört med placebo en reduktion av RLS-symtom med 2,8 poäng

enligt en icke-validerad skala efter sex veckor. Två patienter av sexton avbröt på grund av trötthet av gabapentin (7).

## Rekommendation

Gabapentin kan anses effektivt i doser på 800–2 400 mg/dag vid primär RLS och sannolikt effektivt vid sekundär RLS efter hemodialys. Gabapentin kan betraktas som förstahandspreparat vid RLS med samtidig neuropatisk smärta och om RLS är sekundärt till uremi hos dialyspatienter. Gabapentin ges fördelat på en eller två doser. Om dosen delas upp ges en tredjedel på sen eftermiddag och resten före sänggående. Successiv upptrappning rekommenderas med högst 300 mg åt gången får att undvika somnolens och ostadig gång, särskilt hos äldre (8). Biverkningar är vanligen milda och reversibla. De vanligaste biverkningarna är yrsel, illamående, trötthet, huvudvärk, muntorrhet, perifera ödem, viktuppgång, dubbelseende, nervositet och tremor. 100–300 mg karbamazepin och 600 mg valproat slow release kan betraktas som möjligen effektivt vid primär RLS. Enligt klinisk erfarenhet kan valproat och karbamazepin användas vid RLS men är mindre effektiva än gabapentin (8). Det finns otillräckligt med evidens för att göra rekommendationer om övriga antiepileptika. Zonisamid (9,10) och topiramid (11) har i fallrapporter uppgivits inducera restless legs-besvär. Den eventuella risken för augmentation vid behandling med antiepileptika är inte känd.

## Bensodiazepiner

Den första rapporten om användning av bensodiazepiner mot RLS kom redan på 60-talet. Det finns många rapporter om bensodiazepiner (alprazolam, klonazepam, diazepam, nitrazepam, oxazepam, triazolam och zolpidem), de flesta är dock okontrollerade.

Vid primär RLS finns det motstridande evidens om klonazepam 0,5–2 mg minskar parestesier/reducerar dysestesier jämfört med placebo (en skillnad som möjligen beror på olika administreringsscheman: före sänggående alternativt fyra doser fördelade under dagen) (12,13). Vad gäller polysomnografiindex så rapporterades en 22 procentig förbättring i sömneffektivitet i en enkelblindad korttidsstudie med klonazepam 1 mg före sänggående samtidigt som antalet PLM/timme ej förbättrades (14). Klonazepam har en lång halveringstid och kan resultera i ostadighet nattetid med ökad risk för fall.

Det finns små studier med triazolam (0,125–0,50 mg) som visade förbättrad sömneffektivitet och dagtrötthet utan några effekter på PLMS vid korttidsuppföljning (15,16).

## Rekommendation

Klonazepam ska betraktas som sannolikt effektivt på att förbättra symtom vid primär RLS när man ger 1 mg till natten, men sannolikt ineffektivt om man ger det i fyra doser fördelat under dagen. Triazolam (0,125–0,50 mg) är san



nolikt effektivt på att förbättra sömneffektivitet och sannolikt ineffektivt på att reducera PLMS. Biverkningar med bensodiazepiner (morgon sederig, minnesdysfunktion, dagtrötthet och muskelsvaghet) var vanligen lindriga, dosberoende och reversibla. Stor restriktivitet vid behandling hos äldre bör dock finnas med tanke på risken för konfusion och nattliga fall. Det finns otillräckligt med evidens för att göra rekommendationer om övriga bensodiazepiner eller behandling med bensodiazepiner vid sekundär RLS. Sammanfattningsvis bör bensodiazepiner användas först när andra behandlingar har otillfredsställande effekt och bör i första hand begränsas till kortare perioder i första hand för att underlätta insomnande.

## Opioider

Opioider har visat sig effektiva vid RLS och deras smärtlindrande och sederande effekt kan vara av fördel hos individuella patienter, men tillgången till placebokontrollerade studier är mycket begränsade och finns bara för oxykodon. Det finns även rapporter om användning av kodein, metadon, morfin, oxykodon, propoxyfen och tramadol.

För primär RLS har en dubbelblind randomiserad cross-over studie med elva patienter under två veckor med oxykodon med en medeldos på 11,4 mg dagligen visat en 52 % förbättring i subjektiva skattningsskalor på RLS-symtom (17). I denna studie reducerade oxykodon också signifikant PLMS-I (med 34 %) och PLMS-A (med 23 %) samtidigt som sömneffektiviteten förbättrades med 25 %. Biverkningar var lindrig förstoppning hos två av elva patienter och dagtrötthet hos en av elva patienter. En långtidsuppföljning av opioidbehandling upp till 15 år visade att effekten kvarstod med begränsad risk för beroende (18).

I en öppen studie med tolv patienter visade sig tramadol tagen till natten lindra RLS-symtom hos elva av patienterna (19). Behandling med tramadol har i flera fall uppgivits kunna ge upphov till augmentation (20,21).

För primär RLS kan oxykodon i en genomsnittlig dos på 11,4 mg anses som sannolikt effektiv på att förbättra RLS-symtom och PLMS-I, PLMS-A och sömneffektivitet vid korttidsbehandling. Biverkningar (mild sederig och sällsynt ökning av nattliga apnéer vid långtidsbehandling) var vanligen milda och reversibla. Problem med missbruk observerades enbart i enstaka fall. Enligt klinisk praxis i Sverige används istället kodein, framför allt i form av Citodon. Det finns otillräcklig evidens för att göra rekommendationer om övriga opioider och om intratekal administrering. Det finns också otillräckligt med evidens för att göra rekommendationer om användning av opioider vid sekundär RLS.

Klinisk erfarenhet säger att opioider kan vara mycket effektiva särskilt vid avancerade och svåra former av RLS och ska inte undanhållas patienter på grund av en potentiell utveckling av tolerans eller beroende (8). Opioider är dock andrahandspreparat och patienterna måste följas noga. Upptäppning av doser är sällsynt och beroende är ovanligt i avsaknad av anamnes på tidigare missbruk (18). Om opioider används ska de hanteras som vid kroniska smärtsyndrom. Risken för utveckling av sömnapné syndrom måste övervägas.

## Järn, magnesium, kinin

Järn anses som den kanske vanligaste orsaken till sekundär RLS och anses vara involverat i patogenesen till RLS. Järntillförsel har visat sig förbättra RLS-symtom hos patienter med järnbrist (22–24), men inte hos patienter med normala järnivåer (25,26). Serumferritin-värden under 50 µmol/L har associerats med en ökad risk att utveckla augmentation med dopaminerg terapi (27). Behandling med järn kan enligt klinisk erfarenhet provas på patienter med värden under 50. För att uppnå klinisk effekt krävs oftast behandling med järn intravenöst med dosering enligt FASS. Studier som kan klarlägga indikationerna för både peroral och intravenös järnbehandling rapporteras vara på väg. 12,4 mmol magnesium på kvällen var effektivt i en öppen studie (28), men resultatet kunde inte verifieras i en placebokontrollerad studie från samma författare (29). De finns inga studier som har visat positiva effekter med tillskott av zink, vitamin B1, vitamin B12, vitamin E eller vitamin C (8). Det finns inte heller något stöd för att använda kinin mot RLS.

## Referenser

- Lundvall O, Åbom PE, Holm R. Carbamazepine in restless legs. A controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25(3):323–4.
- Telstad W, Sorensen O, Larsen S, et al. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6415):444–6.
- 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(10):1573–9.
- Happe S, Sauter C, Klosch G, et al. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003;48(2):82–6.
- Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, et al. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007;115(5):347–50.
- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004;251(5):579–83.
- Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(1):104–8.
- Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22(Suppl 18):466–75.
- Chen JT, Garcia PA, Alldredge BK. Zonisamide-induced restless legs syndrome. *Neurology* 2003;60(1):147.
- Velasco PE, Goiburu JA, Pinel RS. Restless legs syndrome induced by zonisamide. *Mov Disord* 2007;22(10):1517–8.
- Romigi A, Izzi F, Placidi F, et al. Topiramate-induced restless legs syndrome: a report of two cases. *J Neurol* 2007;254(8):1120–1.
- Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, et al. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984;69(6):428–30.
- Boghen D, Lamothe L, Elie R, et al. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci* 1986;13(3):245–7.
- Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(2):153–61.
- Doghranjji K, Browman CP, Gaddy JR, et al. Triazolam diminishes daytime sleepiness and sleep fragmentation in patients with periodic leg movements in sleep. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11(5):284–90.
- Bonnet MH, Arand DL. Chronic use of triazolam in patients with periodic leg movements, fragmented sleep and daytime sleepiness. *Aging (Milano)* 1991;3(4):313–24.

17. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16(4):327–32.
18. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001;16(6):1105–9.
19. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):241–4.
20. Earley CJ, Allen RP. Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol. *Sleep Med* 2006;7(7):592–3.
21. Vetrugno R, La Morgia C, D'Angelo R, et al. Augmentation of restless legs syndrome with long-term tramadol treatment. *Movement Disorders* 2007;22(3):424–7.
22. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004;5(3):231–5.
23. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5(4):385–91.
24. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004;43(4):663–70.
25. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23(3):200–3.
26. 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(2):70–5.
27. Trenkwalder C, Hogl B, Benes H, et al. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 2008;9(5):572–4.
28. 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(5):501–5.
29. Hornyak M, Riemann D, Voderholzer U. Magnesium therapy in restless legs syndrome: result of a placebo-controlled, randomized double-blind study. *Somnologie* 2006;10(Suppl 1):22.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket  
2001–2009 finns på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

