

Sedan tre dopaminagonister har erhållit godkännande för behandling av restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS/WED) har förskrivningen i landet skjutit fart, men nu uppmärksammas alltmer en bekymmersam biverkan, nämligen augmentation eller överdoserings-RLS/WED. Om detta skriver här **Jan Ulfberg, Sten Sevborn** och **Lena Leissner**.

**Dopaminerg behandling** av RLS/WED beskrevs först 1982 av neurologen Sevket Akpinar i Ankara.<sup>1</sup> Akpinar var uppenbarligen en doktor som begrundade vad hans patienter berättade för honom. Det var helt enkelt så att han ofta hörde från sina patienter med Parkinsons sjukdom, som han behandlade efter introduktionen av L-dopabehandlingen, att de även berättade att deras ”kryp i benen och medföljande sömnrörning” förbättrades av behandlingen!

Därmed fanns det för första gången tillgång till en verksam läkemedelsbehandling mot RLS/WED. Karl-Axel Ekbom, neurologen som myntade namnet på sjukdomen, restless legs syndrome, i sin klassiska avhandling från 1945,<sup>2</sup> och numera tillsammans med den engelske 1600-talsläkaren Thomas Willis<sup>3</sup>, hedrats med det alternativa sjukdomsnamnet Willis-Ekbom disease, fick däremot inte uppleva Akpinars upptäckt. Ekbom avled 1977. Han var aldrig riktigt inne på att RLS/WED har en stark patogenes inom nervsystemet, utan stödde ”järnhypotesen”, som

hade introducerats i större sammanhang av Uppsalaläkaren Nils-Brage Nordlander 1953.<sup>4</sup> Karl-Axel Ekbom framlade även tankar på en koppling mellan RLS/WED och en dysfunktion inom mikrocirkulationen. Sentida forskning har visat att han säkert hade rätt, i alla fall delvis, i det avseendet.<sup>5</sup> Dopaminet

finns även i spel inom de perifera kärlen genom sina dopaminreceptorer i kärnväggen. De dopaminerga läkemedlen har ju även en kärnvidgande effekt. Det kan vi exempelvis se genom den kända biverkningen blodtryckssänkning.

Dopaminagonisterna dök upp på marknaden som ett effektivt medel vid



## Augmentation, behandlingen



# *en tickande bomb i av RLS/WED?*

*”Dopaminagonisterna dök upp på marknaden som ett effektivt medel vid RLS/WED först i början av detta sekel.”*

RLS/WED först i början av detta sekel. Off-label-förskrivningen i landet var sannolikt betydande ett antal år innan läkemedelsmyndigheten godkände de tre agonister som används i dag vid RLS/WED: pramipexol, ropinirol och rotigotin. Dopaminagonisten bromokriptin användes däremot betydligt tidi-

gare i sammanhanget. Akpinar omnämner att han förskrivit bromokriptin vid RLS i sin publikation från 1982.<sup>1</sup>

#### BEHANDLINGSREKOMMENDATIONER AV I DAG

Tyvärr har inte läkemedelsindustrin arbetat med att erhålla godkännande av FDA respektive EMA för behandling av RLS/WED annat än för ett litet antal läkemedel. Rent allmänt förefaller det så att efter att ett patent för det enskilda läkemedlet utgått, försvinner även intresset för vidareutveckling och information kring den substans det aktuella läkemedelsföretaget tagit fram. Läkarkåren går därmed miste om viktig information om modern behandling av exempelvis RLS/WED, som däremot bland annat tagits fram av International RLS Study Group (IRLSSG) och European RLS Study Group (EURLSSG). För den som är intresserad går det däremot lätt att erhålla den information man söker. Bland annat finns på Internetmedicin.se en bra uppdatering av ämnet, författat av med. dr Romana Stehlik, Smärtenheten, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Vid ställningstagande till symtomatisk farmakologisk behandling av RLS/WED är det mycket viktigt att **först** ha uteslutit sekundära former av sjukdomen, oftast orsakade av bristtillstånd av järn och vitaminer, njursvikt eller läkemedelsutlöst (framför allt SSRI, SNRI, fentiaziner och andra dopaminantagonistiskt verkande läkemedel samt Propavan®).

**Golden standard** för RLS/WED är i dag låga doser av någon av de tre dopaminagonisterna pramipexol (Sifrol®), ropinirol (Adartrel®) och rotigotin (Neupro®). Samtliga är godkända av läkemedelsmyndigheterna för behandling av måttlig till svår idiopatisk RLS/WED. Godkänd behandling vid svår idiopatisk RLS/WED, där en dopaminagonist inte fungerar fullt ut, eller ger besvärande biverkningar är även opioiden Targiniq® (oxikodon/naloxon). Att en opioid fungerar utmärkt vid RLS/WED beskrevs av Willis redan på 1600-talet.<sup>3</sup> Ekbom beskrev i sin avhandling mycket svåra fall av den smärtsamma typen av RLS/WED, och poängterade att hos dessa kan en opioid, typ morfin, vara av livräddande betydelse, eftersom suicid-

riskan är stor i den här patientgruppen.<sup>2</sup>

Vid svårare fall kan en kombination av dopaminagonister och  $\alpha$ -2- $\delta$ -ligander och/eller opioider vara en lösning som oftast har synergieffekter. Även olika former av järnterapi kan vara ett betydelsefullt behandlingsalternativ.

*”Vid svårare fall kan en kombination av dopaminagonister och  $\alpha$ -2- $\delta$ -ligander och/eller opioider vara en lösning som oftast har synergieffekter.”*

#### $\alpha$ -2- $\delta$ -ligander

Två läkemedel, som båda är  $\alpha$ -2- $\delta$ -ligander, gabapentin och pregabalin, har i flera omfattande studier klart visat att de är effektiva vid behandling av RLS/WED.<sup>6,7</sup> De är inte godkända för behandling av RLS/WED och kommer sannolikt inte att bli det heller, eftersom patenterna på båda preparaten har gått ut. Således finns inget ekonomiskt incitament längre att bekosta den process som erfordras för att erhålla ett officiellt godkännande för behandling av diagnosen RLS/WED. Däremot är gabapentin-enacarbil godkänt i USA och Japan för behandling av RLS/WED; godkännande här i Europa väntar vi på, eventuellt kommer det inte att ske om patentet på läkemedlet hinner gå ut.

#### Opioider

Opioider är andra eller tredje val. I Europa är sedan 2016 oxikodon/naloxon (Targiniq®) godkänt för behandling av svår RLS/WED.<sup>8</sup>

#### Järn

Omfattande forskning har visat att järn är en viktig faktor i sammanhanget, vilket Nordlander i Uppsala påpekade redan för 65 år sedan. En internationell expertgrupp inom IRLSSG har i början av 2018 publicerat en omfattande genomgång av all litteratur på området, och drar slutsatsen att om ferritin ligger under 100  $\mu$ g/l och transferrinmättnad <45%, skall järn substitueras med behandling med till exempel järnkarboxymaltos (Ferinject®) intravenöst.<sup>9</sup>

#### HUR FUNGERAR DOPAMINERGA LÄKEMEDEL VID RLS/WED?

Dopaminagonister som är godkända för behandling av RLS/WED påverkar i första hand postsynaptiska  $D_2/D_3$ -receptorer.

Stimulering av  $D_1$ -receptorer leder till mer och svårare symtom.

Dopaminagonister i hög dos har en högre affinitet till  $D_1$ -receptorer, medan en låg dos även har en stimulerande effekt på presynaptiska  $D_2/D_3$ -autoreceptorer som resorberar 95 procent av det synaptiska dopaminet och därigenom reducerar trycket på  $D_1$ -receptorer.<sup>10</sup>

#### ”LESS IS MORE”

En stor fara vid behandling av RLS/WED är en biverkan som de flesta inte känner till – **augmentation** eller med det nya namnet **överdoserings-RLS/WED**. Det är en paradoxal biverkan som till att börja med verkar helt ologisk. Om man vid behandling av RLS/WED med dopaminerga läkemedel upplever en avtagande behandlingseffekt så har det visat sig vara fullständigt fel att öka dosen. Det leder bara till ännu fler och svårare symtom som kommer tidigare på dygnet och involverar fler kroppsdelar och kräver högre dos för att ge samma effekt. Bland flera av de läkare som behandlar RLS/WED-patienter tycks denna kunskap ännu vara okänd. Vi har själva upplevt ett skrämmande vittnesmål från en patient som behandlades med en dosökning av ropinirol, upp till 24 mg dagligen vid RLS/WED! Hon hade sålunda förskrivits den maxdos man ger vid Parkinsons sjukdom. Det gav henne ett svårt lidande dygnet runt av sin RLS/WED. Det tog 6 veckor i anspråk att smyga ut ropinirol, och nu klarar hon sig hyggligt med Targiniq®.

”Less is more”, ett begrepp som myntades i sammanhanget av de världsledande RLS/WED-forskarna Trenkwalder och Paulus, är ett begrepp som

används då och då och som just vid dopaminerg behandling av RLS/WED är mycket viktig.<sup>10</sup>

De båda forskarna och klinikerna Richard Allen och Christopher Earley vid Johns Hopkins University i Baltimore, skrev om detta problem redan 1996.<sup>11</sup> Då för 22 år sedan, var det levodopa/carbidopa som förskrevs vid RLS/WED. Detta preparat, Sinemet, har en halveringstid på 1 timme och bör liksom levodopa/benserazid, Madopark, undvikas vid behov av kontinuerlig medicinerings på grund av hög risk för överdosering-RLS/WED.

Om man drabbas av överdosering-RLS/WED vid behandling med pramipexol eller ropinirol, skall man reducera dosen genom att ta mindre mängd totalt eller att dela upp det dagliga intaget i flera mindre doser. Om det inte fungerar kan man byta till en låg dos av ett annat dopaminergt läkemedel, helst rotigotin. Kort effektid/halveringstid tros ge högre risk för och grad av överdosering-RLS/WED. Rotigotin (Neu-

pro<sup>®</sup>) har en längre halveringstid än pramipexol och ropinirol, augmentationsrisken anses därför lägre vid behandling av RLS/WED med detta läkemedel.<sup>12</sup> Halveringstiden för substansen rotigotin är 5–7 timmar och genom den galeniska utformningen får plåstret en effektid på 24 timmar. Ett observandum är dock att rotigotin inte ingår i läkemedelsförmånen vid diagnosen RLS/WED.

Om detta inte leder fram till förbättring, är det aktuellt att byta till en  $\alpha$ -2- $\delta$ -ligand eller opioid. Risken för augmentation vid behandling av RLS/WED med opioider eller  $\alpha$ -2- $\delta$ -ligander anses vara liten.<sup>10,12</sup>

#### DIAGNOS AV ÖVERDOSERING-RLS/WED

Ju snabbare man kan diagnostisera överdosering-RLS/WED, desto snabbare kan man korrigera ett eventuellt felaktigt användande av dopaminagonister. IRLSSG har lagt fram diagnosförslag på överdosering-RLS/WED. Det är mycket viktigt att patienterna blir info-

merade eftersom de direkt märker ett eventuellt problem och själva kan korrigera doseringen.

Inom IRLSSG har forskare och kliniker definierat begreppet augmentation av RLS/WED. Det är fyra frågor som behöver ställas:<sup>12</sup>

1. Kommer symtomen tidigare på dagen än innan läkemedlet började användas?
2. Används nu högre doser för att kontrollera symtomen, än när läkemedlet började användas?
3. Har symtomens intensitet ökat sedan läkemedlet började användas?
4. Har symtomen spridit sig till andra kroppsdelar sedan läkemedlet började användas?

#### BEHANDLING AV ÖVERDOSERING-RLS/WED

Om överdosering-RLS/WED fastställts måste snabbt en ändring genomföras. IRLSSG har även skrivit en anvisning om hur man ska behandla överdo-

**TOGETHER IN SMA™**  
with Biogen



**IN SMA,  
NO ONE IS ALONE.**

Varje person som lider av spinal muskeltrofik (SMA) stöts av ett team med engagerade människor som bryr sig om dem: familjen, läkare, sjuksköterskor och många andra specialister. Var och en i teamet bidrar med sitt perspektiv och unika kunskande.

Biogen är engagerade inom SMA och vill bidra med stöd till varje person som lider av SMA samt deras vårdteam. Besök gärna [www.togetherinsma.se](http://www.togetherinsma.se) för att lära dig mer om vårt utbildningsprogram inom SMA.

Vi hoppas att 'Together in SMA' - genom att tillhandahålla undervisningsmaterial och kunskap - blir ett värdefullt verktyg för patienterna, familjerna och vårdpersonalen, som möter olika utmaningar med SMA.

Biogen Sweden AB  
Kanalvägen 10A, 7tr 19461 Upplands Väsby Sweden, [www.biogen.se](http://www.biogen.se)  
© 2017 Biogen. All rights reserved. NS-SMA-0160, NS-SWE-0055. April 2018

 **Biogen.**

serings-RLS/WED. Beroende på svårighetsgraden av problemet har man olika förslag.<sup>12</sup>

öväger att starta behandling av järnbrist vid RLS/WED med järnkarboxymaltos i.v.

*”En stor fara vid behandling av RLS/WED är en biverkan som de flesta inte känner till – augmentation eller med det nya namnet överdoserings-RLS/WED.”*

### 1. ELIMINERING AV FÖRVÄRRANDE FAKTORER.

Korriger järnbrist, reducera alkohol och nikotin, mer fysisk aktivitet, ändra andra läkemedel om de interagerar negativt.

### 2. LÄTTARE SYMTOM PÅ AUGMENTATION

- Behåll den fungerande dopaminagonistterapi. Behåll behandlingen men dela upp dygnsdosen på flera olika intag eller reducera intaget om möjligt.
- Total ändring av läkemedel. Om behandlingsregimen inte fungerar måste större ändringar genomföras. Byte från dopaminagonister till en opioid och/eller en  $\alpha$ -2- $\delta$ -ligand i små försiktiga steg. Eventuellt ändra dopaminagonisten till rotigotin (Neupro®).

### 3. SVÅRA SYMTOM PÅ AUGMENTATION

- Ropinirol eller pramipexol bör smygas ut snarast möjligt, och byte av terapi till en opioid, exempelvis Targiniq® och/eller en  $\alpha$ -2- $\delta$ -ligand i små försiktiga steg. Eventuellt ändra dopaminagonisten till Neupro®.

- Järnbehandling. Om ferritin ligger under 100  $\mu\text{g/l}$  och transferrinmättnaden <45% bör man överväga järnsupplementering. Att ge järnsulfat per os rekommenderas i första hand i USA vid ferritin <75  $\mu\text{g/l}$ , och därefter järnkarboxymaltos i.v. upp till 100  $\mu\text{g/l}$ .<sup>9</sup> Enligt vår erfarenhet kräver behandling med järntabletter en lång behandlingstid och hög dos för att uppnå behandlingsmålet. Behandling med järntabletter ger upphov till risk för gastrointestinala biverkningar. Vi rekommenderar därför att man

Vi har ett starkt intryck av, efter flertal års arbete med RLS/WED-patienter och kontakter med kollegor kring detta, att utbildningen för blivande läkare vid universiteten i det här ämnesområdet är mer eller mindre obefintlig. Det är tyvärr så i de flesta länder. Detta måste snarast ändras! Rätta oss gärna om vi har fel! Vi hade ju både Ekbom och Nordlander hos oss i vårt land, stora pionjärer på området.

### REFERENSER

1. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. Arch Neurol 1982; 39:739.
2. Ekbom KA. Restless legs syndrome. Acta Med Scand 1945;158 :1-123.
3. Willis T. The London Practice of Physick. London: Basset&Crooke, 1685.
4. Nordlander NB. Iron therapy in restless legs. Acta Med Scand 1953; 145: 453-57.
5. Wählin Larsson B, Ulfberg J, Piehl Aulin K, Kadi F. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. Muscle Nerve 2009; 40:556-61.
6. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. N Engl J Med 2014; 370:621-31.
7. Iftikhar IH, Alghothani L, Trotti LM. Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative metaanalysis. Eur J Neurol 2017; 24:1446-56.

8. Trenkwalder C, Benes H, Grote L et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with an open-label extension. Lancet Neurol 2013; 12:1141-50.

9. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, et al. 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. Sleep Med 2018; 41:27-44.

10. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. Lancet Neurology 2006; 5:878-86.

11. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of restless leg syndrome with carbidopa/levodopa. Sleep 1996; 19(3):205-15.

12. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, et al. 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. Sleep Med 2016; 21:1-11.



**JAN ULFBERG**  
Specialistläkare, docent,  
Circad Hälsa, Nora  
jan.ulfberg@circadbok.se



**STEN SEVBÖRN**  
Styrelseledamot,  
WED-förbundet  
sten.sevbörn@wedforbundet.se



**LENA LEISSNER**  
Överläkare, Sömnheten,  
Neuro- och rehabiliteringskliniken,  
Universitetssjukhuset, Örebro  
lena.leissner@regionorebrolan.se