

## Restless legs syndrome

Sygdommen »Restless Legs Syndrome« (RLS), på dansk »lægekramper«, rastløse eller urolige ben har været kendt siden 1946, hvor sygdommen blev beskrevet af den svenske neurolog Ekbom. Derfor det alternative navn: Ekboms syndrom.

I de senere år er der kommet flere kontrollerede undersøgelser, der har vurderet den medicinske behandling af RLS. Denne gennemgang beskriver de forskellige nye behandlingsmuligheder med udgangspunkt i internationale anbefalinger.

### Klinik og definition

Diagnosen RLS stilles på symptomerne, karakteriseret ved ubehagelige, kriblende, smertefyldte fornemmelser eller følelser i benene – undertiden i armene – i hvile. Der er karakteristisk døgnvariation. Der er international enighed om, at fire diagnostiske kriterier skal være opfyldt (Tabel 1). En række kliniske

træk kan støtte diagnosen (Tabel 1). Det kliniske spektrum er bredt, hos nogle patienter dominerer RLS-symptomerne, mens søvnforstyrrelserne dominerer hos andre.

En række andre tilstande kan ligne RLS, men kræver anden udredning/behandling eller ingen behandling (Tabel 2). Hos cirka 80 % er der natlige motoriske fænomener med periodiske benbevægelser (PLM = Periodic Limb Movements), eventuelt natlige kramper. PLM forekommer også ved en lang række andre neurologiske sygdomme, først og fremmest Parkinsons sygdom, men også andre neurodegenerative og arvelige sygdomme. PLM kan også forekomme hos personer uden andre symptomer.

### Epidemiologi

RLS forekommer hyppigere hos kvinder end mænd. Hyppigheden af RLS varierer betydeligt imellem undersøgelserne. Der er nævnt

Tabel 1. Diagnostiske kriterier for RLS.

#### Essentielle diagnostiske kriterier for RLS

1. Et påtrængende behov for at bevæge benene sædvanligvis ledsaget af ubehagelige følelser i benene; undertiden kan arme eller andre legemsdele være involveret.
2. Symptomerne begynder eller forværres ved inaktivitet i liggende eller siddende position.
3. Symptomerne reduceres eller ophører ved bevægelse såsom gang eller stræk, i det mindste når aktiviteten er til stede.
4. Symptomerne er værre om aftenen eller om natten end om dagen. I nogle tilfælde kan symptomerne have været overset.

#### Kliniske træk der støtter diagnosen

1. Kan optræde familiært.
2. Effekt ved behandling med dopaminerge præparater. PLM under søvn eller hvile (vågen tilstand).
3. Kronisk forløb.
4. Søvnproblemer omfatter gennemsovningsproblemer og dagtræthed.
5. Normal somatisk og neurologisk undersøgelse ved primær RLS.

Juli 2005

Restless legs syndrome side 1

Udgivet af  
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21  
Man-tor 8.30-16.00  
Fre 8.30-15.30  
Fax: 44 88 91 22  
E-mail: IRF@dkma.dk  
<http://www.irf.dk>

Redaktion:  
Institut for Rationel Farmakoterapi  
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:  
Lars Bjerrum  
Hanne Rolighed Christensen  
Michael Dupont  
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:  
Lægeforeningens forlag  
Tryk:  
Scanprint, Viby J.  
ISSN 1600-2555

Tabel 2. Differentialdiagnoser til RLS.

- Perifer neuropati.
- PLM uden RLS.
- Spinal claudicatio.
- Lumbal rodpåvirkning.
- Claudicatio intermittens.
- Søvnrelaterede fænomener såsom benkramper, dystoni, søvnspjæt.
- Søvnforstyrrelser med fragmenteret søvn pga. aldersforandringer, nykturi, søvnapnø, natlig dyspnø og andre søvnrelaterede, neurologiske og medicinske sygdomme.
- Søvnforstyrrelser betinget af lægemidler.
- Attention deficit hyperactive disorder (ADHD) hos børn.
- Akatysi.

prævalenser mellem 5 % og 10 % af voksenbefolkningen. Sværere tilfælde forekommer hos cirka 2 %. RLS synes at være kronisk og debuterer ofte før 20 års-alderen. Forekomsten øges med alderen.

### Ætiologi

RLS forekommer dels i en primær form (idiopatisk) og dels sekundært til neurologisk eller medicinsk sygdom eller andre årsager herunder medicininduceret (Tabel 3). Årsagen til idiopatisk RLS omfatter arvelighed og endnu ukendte årsager. Familieanamnesen er særlig stærk hos patienter med RLS debuterende før 45-års-alderen.

### Patogenese

Det dopaminerge, især det striatonigralt system synes at være involveret i udvikling af RLS. Dette understøttes af farmakologiske undersøgelser, der generelt viser, at dopaminagonister reducerer symptomerne og reducerer antal PLM.

Jernmangel og jernmangelanæmi er hyppigt associeret med RLS. Der er fundet nedsat ferritin-koncentration i blod og cerebrospinalvæske hos patienter med RLS, og der er association mellem nedsættelsen af ferritin og sværhedsgraden af symptomerne.

### Behandling

Behandling af RLS er symptomatisk. Behandling omfatter ikke-medikamentel eller medikamentel behandling.

Ikke-medikamentel behandling omfatter:

1. Regelmæssig fysisk aktivitet.
2. Undgå kaffe, nikotin og alkohol.
3. Undgå eller reducer lægemidler, der kan forværre RLS (antidepressiva, antipsykotika, dopaminblokerende og kvalmestillende lægemidler eller sederende antihistaminer).
4. Eventuelt jerntilskud.
5. B-vitaminer.

Der foreligger ikke systematiske undersøgelser af disse anbefalinger, og rekommandationerne hviler på svag evidens. Vedrørende jerntilskud underkastes dette for tiden evaluering. Jerntilskud skal formentlig gives som i.v.-behandling.

Medicinsk behandling omfatter:

1. Dopaminagonister.
2. Antiepileptika.
3. Lavdosis-opioider.
4. Benzodiazepiner.
5. Andre, herunder kinin.

### Dopaminagonister

Dopaminerge lægemidler medfører reduktion af RLS, bedre gennemsovning og færre PLM (Tabel 4). Der

er muligvis også en reduktion af dagtræthed, men da nogle af lægemidlerne kan medføre øget dagtræthed, er denne effekt variabel.

Dokumentationen for Tabel 4 hviler på varierende evidens, idet der foreligger god evidens (flere randomiserede dobbeltblinde studier) for, at levodopa, ropinirol, pramipexol og pergolid er effektive ved RLS, mens der for bromokriptin kun er publiceret en dobbeltblindet undersøgelse. I Tabel 4 er angivet absolutte værdier for effektmålet PLM (Periodic Limb Movements in the sleep) per time fra udvalgte undersøgelser for gabapentin og dopaminagonisterne ropinirol, pergolid, pramipexol og bromokriptin. Dette mål vedrører alene målet for ændringer i natlige motoriske fænomener, men ikke subjektive ændringer i RLS-symptomerne. Det har ikke været muligt at ekstrahere effekt vurderet i NNT. Alle undersøgelserne er dog små og med kort behandlingsvarighed.

Der er ringe viden om kronisk behandling. En undersøgelse viser, at symptomerne aftager både under placebobehandling og aktiv behandling, og efter 2-3 måneders behandling nærmer scoringen for symptomer sig hinanden. Da RLS-symptomer varierer, kan man ikke udelukke, at noget af den kliniske effekt kan tillægges denne variation. I et nyligt publiceret arbejde har man dog fundet, at dopaminagonister generelt er effektive, men at der var højere forekomst af aug-

Tabel 3. Ætiologiske faktorer ved RLS.

#### Primær RLS

- Ukendt ætiologi, måske arv.

#### Sekundær RLS

- Graviditet.
- Jernmangel.
- Nyresygdom.
- Diabetes mellitus.
- Perifer neuropati.
- Reumatoid artrit.
- Neurodegenerative sygdomme som Parkinsons sygdom.
- Visse hereditære neurologiske sygdomme.
- Lægemiddelinduceret RLS: Antidopaminerge lægemidler især antipsykotika, SSRI-præparater, sederende antihistaminer, metoklopramid, litium. Calciumblokkere kan muligvis forværre RLS.

Præparat	PLM per time (aktivt stof)	PLM per time (placebo)	
Gabapentin (n= 22)	11,1±3,3	20,8±3,3	Placebokontrolleret, overkrydsning
Ropinirol (n=9)	19,8 (0-44,4)	76,4 (37,3-115,5)	Placebokontrolleret
Pergolid (n=29)	5,7±5,7	55,0±42,6	Placebokontrolleret, overkrydsning
Pramipexol (n=10)	1,7±3,1	68,0±39,7	Placebokontrolleret, overkrydsning
Bromocriptin (n=4)	37,8±27,5	85,5±65,7	Placebokontrolleret, overkrydsning

mentation (forstærkning) hos familiære og ikke-neurogene RLS.

Dette indikerer, at man må overveje at følge det spontane forløb i 2-3 måneder, før medicinsk behandling initieres, at behandlingen bør følges ved regelmæssig kontrol, og at der bør foretages seponeringsforsøg.

Der foreligger ikke undersøgelser, der har sammenlignet behandlingseffekten imellem de forskellige dopaminagonister. Præparaterne adskiller sig derimod på bivirkningssiden, hvor der optræder augmentation hos mere end 50 % af patienterne efter levodopa. Derfor bør der udvises tilbageholdenhed med anvendelse af levodopa, og man anbefaler ropinirol, pergolid, pramipexol eller bromokriptin som førstevalgspræparater. Forstærkning kan formentlig også ses ved de partielle dopaminagonister. Forstærkning er rapporteret for pramipexol hos cirka 8 %, men højere rate kan forekomme, især hvis patienter tidligere har haft dette symptom under levodopabehandling. Augmentation kan forekomme ved andre dopaminagonister, men er utilstrækkeligt undersøgt, da de udførte undersøgelser er af kortere varighed.

Bivirkningerne herudover omfatter de typiske dopaminerge bivirkninger i form af initial kvalme, opkastning, svimmelhed, hovedpine og træthed. Bivirkningerne karakteriseres som almindelige, dvs. de optræder hos mere end 1% af patienterne (efter placebo er fratrukket). Det er ikke undersøgt ved

direkte sammenlignende undersøgelser, om der er forskel i hyppighed af bivirkningerne mellem dopaminagonisterne. I højere doser kan optræde konfusion, livlig drømmeaktivitet og hallucinationer. Disse bivirkninger er sjældne ved behandling mod RLS, idet dosis almindeligvis er lav. Der er under pergolidbehandling hos parkinsonpatienter observeret hjerteklapfibrose hos op imod  $\frac{1}{3}$ , hvilket der bør tages hensyn til, når man behandler en trods alt benign lidelse som RLS.

#### Antiepileptika

Gabapentin er vist at være effektivt i dobbeltblinde kontrollerede undersøgelser medførende reduktion i RLS og natlig PLM. Lægemidlet har særlig indikation, hvor smerter også dominerer sygdomsbilledet. Bivirkningerne omfatter søvnighed, ataksi, svimmelhed, træthed, hovedpine, kvalme og opkastning.

Valproat og karbamazepin er også foreslået til behandling af RLS primært baseret på erfaringer fra ukontrollerede studier. I en undersøgelse af valproat versus levodopa fandtes valproat (dosis 600 mg) givet som slow release at reducere

RLS-symptomerne sammenlignet med levodopa; yderligere var antal arousals højere ved levodopa sammenlignet med valproat. I en ældre dobbeltblindet undersøgelse fandtes karbamazepin at have effekt sammenlignet med placebo. Der er ikke foretaget sammenligning imellem forskellige antiepileptika eller dopaminerge lægemidler.

#### Opioider

Evidensgrundlaget for anvendelsen af opioider mod RLS er ringe. Dextropropoxyfen i kombinationsbehandling med levodopa er i en enkelt kontrolleret undersøgelse fundet at reducere RLS og PLM.

#### Benzodiazepiner

Benzodiazepiner (triazoloam, temazepam, klonazepam) og benzodiazepinanaloger (zolpidem) har ingen effekt ved RLS eller PLM, men udelukkende symptomatisk temporær effekt på søvnforstyrrelserne. Undersøgelserne er primært baseret på case-series. Der bør udvises stor forsigtighed, idet der er risiko for bivirkninger og tilvæning. Der foreligger ikke undersøgelser, der dokumenterer varig effekt på RLS af benzodiazepiner.

#### Kinin og andre lægemidler

Kinin er foreslået til anvendelse af natlige lægkramper. Yderligere har barbiturater været anvendt. Der foreligger imidlertid ikke dokumentation for, at hverken kinin eller barbiturater har effekt ved RLS.

#### Forstærkning (augmentation)

Forstærkning er en plagsom sygdomstilstand, der ses hos op mod 70 % af levodopabehandlede og er

Præparat	Døgndosis	Pris pr døgndosis
Levodopa + dekarboxylasehæmmer	200-800 mg	2,50-10,00 kr.
Partielle dopaminagonister		
Ropinirol	0,25-2 mg	2,09-11,40 kr.
Pergolid	0,25-0,75 mg	2,68-8,04 kr.
Pramipexol (base)	0,088-0,35 mg	4,42-13,86 kr.
Bromokriptin	7,5 mg	9,15 kr.
Priser maj 2005.		

Adressemærkat er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8C, 1263 København K. (Benyt venligst ændringsmeddelelsen i Ugeskrift for Læger).

## Ordinerer du mere kinin end din kollega?

Få svaret på [www.ordiprax.dk](http://www.ordiprax.dk) (ATC-kode P01BC01).

Vælg DDD/1.000 pt. standardiseret (den blå kurve).

Se eventuelt vejledning i Rationel Farmakoterapi 2005/6.

relateret til dosis og behandlingsvarighed. RLS og de motoriske symptomer forværres under behandlingen:

1. Debuterer tidligere på dagen.
2. Hurtigere og sværere debut.
3. Øget sværhedsgrad af symptomer.
4. Kortere virkningsvarighed af lægemidlet.
5. Udvidelse af symptomer til andre legemsdele herunder overekstremiteterne.

De tilgrundliggende mekanismer er ukendte, men skyldes formentlig en kombination af receptorprofil, postsynaptisk receptordefekt (eller ændret regulering af receptor) og nedregulering af det dopaminerge system.

Forstærkning kan formentlig også udløses af de selektive dopaminerge agonister. Hyppigheden af forstærkning ved disse lægemidler er endnu ukendt, idet erfaringsgrundlaget for de selektive dopaminagonister er kortere end for levodopa. Fænomenet forekommer formentlig mindre hyppigt end for levodopa på grund af en kombination af selektiv receptorprofil, dosis og behandlingsvarighed.

### Behandlingsscenarier

Der findes ikke entydige kriterier for, hvem der skal forsøges medicinsk behandlet. Nedenfor angives behandlingsprincipperne for typiske scenarier.

#### Intermitterende RLS

Ved denne tilstand foreslås pri-

mært forsøgt ikke-medikamentelle behandlingsprincipper.

Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, kan medikamentel behandling overvejes, primært med dopaminagonister. Der foreligger ikke evidensbaserede undersøgelser, der afklarer, om man skal give behandlingen intermitterende eller kronisk til denne patientgruppe. Behandlingen må derfor individualiseres.

#### Daglig RLS

I lighed med intermitterende RLS forsøges primært med ikke-medikamentel behandling.

Ved manglende effekt forsøges dopaminagonister eller antiepileptika, eventuelt opioidagonister. Man tilstræber her daglig behandling.

#### Refraktær RLS

Her forekommer ingen respons på initial behandling, sekundært behandlingssvigt eller uacceptable bivirkninger.

Som udgangspunkt bør man overveje om RLS-diagnosen er korrekt. Hvis dette er tilfældet, kan følgende forsøges:

- Skift til gabapentin.
- Skift til anden dopaminagonist.
- Forsøg kombinationsbehandling, fx at addere gabapentin.
- Forsøg eventuelt opioid.

#### Behandling af gravide og børn

RLS hos gravide er hyppigt associeret til lavt ferritin og folat. Derfor anbefales tilskud af folat, jern og

cyanokobalamin (vitamin B<sub>12</sub>). Gravid anbefales ikke at bruge medicinsk behandling i øvrigt.

Der er ikke (eller svag) evidens for, at medicinsk behandling hos børn har effekt.

### Konklusion

Hvorvidt man vil vælge at behandle RLS medicinsk må ses i lyset af, at generne hos mange patienter reduceres spontant efter 2-3 måneders behandling, og at bivirkninger til behandlingen er almindelige. Partielle dopaminagonister har den bedst dokumenterede effekt ved RLS med de færreste bivirkninger. Levodopa er effektivt, men der foreligger stor risiko for udvikling af forstærkning. Antiepileptika kan reducere RLS, mens evidensen for, at svage opioider har effekt, er ringe. Der er ikke evidens for, at kinin, barbiturater eller benzodiazepiner har varig effekt ved RLS.

Poul Jennum

Center for søvnforstyrrelser  
Klinisk neurofysiologisk afdeling  
Amtssygehuset i Glostrup

IRF har i første halvår af 2005 anmeldt følgende nye præparater:

- Emend (aprepitant).
- Cymbalta (duloxetine).
- Erdotin (erdosteine).
- Olmetec (olmesartan).
- Kentera (oxybutynin).
- Flector (diclofenac).

Anmeldelserne findes på [www.irf.dk/dk/paeparatnyt/](http://www.irf.dk/dk/paeparatnyt/)

Dine patienter kan læse om lækkræmper på [www.medicinmedfornuft.dk](http://www.medicinmedfornuft.dk)