

RLS är inte bara symtom på kvällar och nätter. Oftast finns symtomen även under dagen, men aktiviteter maskerar dem. Långtidsbehandling med dopaminergika och dess dosering är två viktiga aspekter. Det finns idag mycket som tyder på att långtidsbehandling med dopaminergika producerar nya biverkningar.



## Artikelserie del II

# Aktuellt om sömnmedicin och RLS

– referat från möte om sömnstörningar och RLS i Quebec, Kanada

Sten Sevborn, styrelsemedlem i RLS Förbundet, refererar från den stora kongressen om sömnmedicin i Quebec, september 2011, där det mesta handlade om sömnstörningar och RLS.

**R**LS är inte bara symtom på kvällar och nätter. Oftast finns symtomen även under dagen, men aktiviteter maskerar dem. Långtidsbehandling med dopaminergika och dess dosering är två viktiga aspekter. Det finns idag mycket som tyder på att långtidsbehandling med dopaminergika producerar nya biverkningar. För att få klarhet behövs studier som löper över mer än fem år. Dosen måste hållas så låg som möjligt för att ge optimal effekt och undvika augmentation.

Överskriften på ett föredrag av Richard P. Allen var ”RLS är ett stadium med för mycket dopamin extracellulärt i hjärnan”. Detta betyder att många måste tänka om när det gäller behandling med dopaminergika.

Om det är förhöjda nivåer av extracellulärt dopamin i hjärnan:

- Varför fungerar då behandling med dopaminagonister?
- Vilka förändringar sker med dopaminbehandling när det redan finns för

mycket dopamin?

- Vilken typ av dopaminbehandling fungerar bäst?
- Är de presynaptiska effekterna signifikanta? Presynaptisk D2R och presynaptisk feedback.

Dopaminergika och andra behandlingsalternativ ger en dramatisk omedelbar effekt på RLS symtomen. RLS är en kronisk neurologisk sjukdom och behandlingen är oftast livslång. Långtidseffekten för orala dopaminagonister vid behandling visar att bara 25 procent av patienterna visar tillfredsställande resultat. Denna siffra sjunker förmodligen ytterligare med tiden. Depression, sömnstörningar, augmentation och liknöjdhet är några exempel.

Det händer ofta att symtomen startar 15 minuter efter det att man tagit sin medicin. Detta beror på att hjärnan märker att halten av dopamin har ökat och reglerar ner den endogena produktionen. Det blir mindre dopamin i hjärnan och vi får RLS symtom. Efter

en stund anpassar dopaminsystemet sig och symtomen försvinner. Det blir en obalans mellan pre- och postsynaptisk aktivitet.

Det finns en tanke att små mängder Sifrol (0,045 mg) kan starta upptaget av dopamin från synapsen till den presynaptiska D2/D3 receptorn. Följden blir mindre mängd synaptiskt dopamin och ett lägre tryck på den postsynaptiska D1 receptorn som ökar RLS symtomen.

Vilken dopaminbehandling fungerar bäst – ska vi ha kvar dopaminagonisterna? Många amerikanska forskare anser idag att dopaminagonisterna är farliga om de används i för hög dos under lång tid. Risken för beroende av dopaminagonisterna ökar. Ropinirol anses vara mer beroendeframkallande än andra. Det är mycket svårt att bryta detta beroende och få över patienterna på annan behandling. Svåra fall av överdosering av dopaminagonister behandlas i USA med snabb utsättning av dopaminagonisten och istället insättning av 5 mg metadon – en opioid. 5 – 10 mg metadon är bra vid RLS behandling beroende på sin långa halveringstid.

## *Många amerikanska forskare anser idag att dopaminagonisterna är farliga om de används i för hög dos under lång tid.*

RLS patienter i USA med en dygnsdos av 10 mg Sifrol eller 40 mg Adartrel är inte helt ovanligt. Tillåten maxdos för båda är 0,54 resp. 4,0 mg. Den första veckan är enligt professor C. Earley fruktansvärd. Efter tio dagar är dopaminsystemet normaliserat. Dopaminnivån extracellulärt varierar kraftigt över dygnet. Hos RLS patienter är variationen större och på en högre nivå. Detta kan leda till augmentation som är en följd av för mycket dopamin i synapsen. Följden blir RLS symtom i andra kroppsdelar på morgonen och förmiddagen. Kortverkande dopaminergika ger mer augmentation än långverkande. Den lägsta frekvensen för augmentation ses med Cabaser. Cabaser har andra biverkningar som gör att det används i endast mycket speciella fall. Som nummer två kommer Sifrol. L-Dopa ligger skyhögt i topp. 24 timmars dopaminstimulering, Neupro, möjliggör kanske en stabilare funktion av dopaminsystemet. Neupro har visat sig säkert och effektivt under en studie som pågått i fem år. Ingen annan dopaminagonist har studerats under så lång tid. För RLS patienter med medelsvår – svår RLS är det kanske bra att ta profylaktisk behandling som kan ske med Neupro. Sjukdomsbilden för RLS kan delas in i korttidseffekter – sömnstörningar, obehagskänslor och PLMS och i långtidseffekter – förlorad vitalitet, trötthet, svaghet och hjärt/kärl sjukdomar.

### **Augmentation**

Augmentation är troligtvis större vid järnbrist. Augmentationsrisken kan reduceras genom:

- högt serumferritin
- undvika SSRI och antihistaminer använda långverkande dopaminagonister
- hålla dosen så låg det går från början

kombinera vid behov dopaminagonisten med någon ickedopaminerg substans

Ju högre serumferritinhalt, desto lägre risk för augmentation. Riskfaktorer för augmentation är:

- familjär historia
- järnbrist
- tidigare augmentation med andra dopaminergika
- avsaknad av polyneuropati
- kumulativ dos och långtidsexposition av dopaminergika

Augmentation uppkommer i mer än 80 procent under de första två åren. Augmentationen gör symtomen ännu värre än de var i början och medför ett svårbehandlat tillstånd. Nya idéer för att mer effektivt behandla RLS i framtiden ska utarbetas.

### **Graviditet**

RLS förekommer i 40 – 60 procent av graviditeterna och speciellt under de sista tre månaderna. Oftast inträder en spontan förbättring vid barnets födelse. Det finns ingen behandling för RLS under graviditeten. Oralt järn ger inte tillräcklig lindring. Fallrapporter visar att intravenöst järn kan ge lindring. Järnkarboxymaltos – Ferinject – är godkänt för användning under graviditet och gav i en studie 50 procent reduktion av RLS symtomen enligt IRLSSG. Dessutom fick man en kraftig sänkning i frekvensen av PLMS. Den vanligaste biverkan var sänkt blodtryck under 15 – 20 minuter.

### **Generellt**

30 – 40 procent av COPD patienterna har RLS. Järnbrist kan leda till hypoxi. Halten av ferritin är hos RLS patienter förhöjd i mitokondrierna i substansia nigra.

En ny apparat har tagits fram mot smärta. Apparaten, som heter Anodyne, finns i form av en manschett som

fästs på baksidan av vaden direkt under knät och arbetar med en viss typ av ljus. Energin från apparaten gör att det frisätts kvävedioxid i vävnaderna. Detta ska förbättra genomblödningen och främja syntes av kroppens egna smärtmedel – endorfiner. Det finns en studie som visar effekt med apparaten även långt efter att testen upphört.

### **Posters**

Postern för den studie som EARLS gjort i nio europeiska länder presenterades av mig. WASM hade bjudit in mig för att presentera studien. Det var många som kom och informerade sig. Alla menade att resultaten var mycket intressanta. Vår studie ger resultat som tidigare aldrig visats. Vi får hoppas att det kan ge en skjuts för RLS.

Alla doser, 1 – 3 mg/24 timmar, av Neupro (rotigotin) visade bättre sömnkvalitet än placebo. Den positiva effekten kvarstod efter sex månader. Klart förhöjd risk för RLS patienter att drabbas av allvarliga kardiovaskulära sjukdomar. Det är viktigt att så tidigt som möjligt diagnostisera RLS patienter och sedan behandla dem för att minimera riskerna för kardiovaskulära sjukdomar. De flesta patienterna var inte nöjda med sin eller sina RLS medicin(er). Många patienter tog flera mediciner per dag och hade även symtom på dagtid, vilket visar att RLS inte bara är en sjukdom med symtom på kvällar och nätter.

Tidigare har läkemedelsföretagen sponsrat kongresser vilket medfört att deltagare inte behövt betala någonting för mat och dryck. Nu har de företagen dragit sig ur och deltagarna får själv betala. Jag finner det helt riktigt. Läkemedelsindustrin ska inte betala för detta. Det behöver emellertid inte bli som i Quebec att priserna i WASM's regi för lite mat och dryck blir ast-

*Generika företagen har inget intresse att hjälpa till. Deras enda intresse är att maximera vinsten med många gånger undermåliga produkter.*

ronomiska. WASM tog väl chansen att i hög grad förbättra sin kassa. Det negativa för oss som lider av RLS är att företagen inte längre sponsrar forskning och utveckling. Generika företagen har inget intresse att hjälpa till. Deras enda intresse är att maximera vinsten med många gånger undermåliga produkter. Ett forskande företag hade aldrig fått så dåliga farmaceutiska formuleringar godkända. Det är mycket viktigt att informationen från tillställningar som denna kommer ut till doktorn på vårdcentralen som ser patienterna men inte kan/får resa på liknande kongresser.

### Flyga med svår RLS

Flygresa Frankfurt am Main till Montreal (8 timmar över dagen till Montreal och 7 timmar på natten till Frankfurt) Hur gick det att sitta i en flygmaskin i åtta timmar när jag har svår RLS sedan jag var barn?

Jag startade min flygresa i Frankfurt am Main klockan 10.30 och landade i

Montreal 12.30. Resan tog åtta timmar och det är sex timmars tidsskillnad. Jag bokar alltid en plats i gången. Då kan jag gå upp när jag vill. Jag hade tur. Platsen vid sidan om mig var tom. Annars var planet, Boeing 777 med 350 platser, fullt. Jag läste och arbetade, åt och drack det vin som serverades på flygningen som genomfördes av Air Canada. Resan var helt utan problem. Jag tar ju min medicin vid 15.30, 18.30 och 22.00, så under flyget till Montreal tog jag ingen medicin. I Quebec levde jag som om jag vaknat där på morgonen och tog Sifrol som jag gjorde i Sverige. Första natten blir lång men det var inga problem. I Quebec sedan var det inte heller några problem med RLS. Ungefär som här i Sverige. Flyget hem gick från Quebec 17.30 den 14 september och landade i Frankfurt am Main den 15 september klockan 06.30. Jag tog min första dos 16.30 i Montreal och den andra 18.30 i flygmaskinen. Den tredje dosen tog jag inte eftersom det skulle blivit för tätt mellan doserna.

Jag satt i min stol hela tiden och läste och arbetade och åt och drack vin som hörde till resan. Jag var inte ens ur stolen för att gå på toa.

Professor Claudia Trenkwalder, som jag känner väl, är en av världens ledande forskare på RLS och satt snett bakom mig frågade mig ett par gånger hur det gick att sitta. INGA PROBLEM! Väl tillbaka i Tyskland blev det en lång dag naturligtvis. För att undgå ”jetlag” måste man även här leva som om jag vaknade i Tyskland på morgonen. Vid 23.30 på kvällen tog jag en insomningstablett och vaknade 09.30 nästa morgon pigg och utsövd! Bara att få sova en hel natt var en enormt skön upplevelse! Sten Sevborn



Postern för den studie som EARLS gjort i nio europeiska länder presenterades av Sten Sevborn. Studien ger resultat som tidigare aldrig visats. Alla doser, 1 – 3 mg/24 timmar, av Neupro (rotigotin) visade bättre sömnkvalitet än placebo. Den positiva effekten kvarstod efter sex månader.



**Sten Sevborn** medlem i styrelsen i RLS Förbundet, arbetar även inom Deutsche Restless Legs Vereinigung e.V. Ingår i styrelsen för EARLS European Alliance for Restless Legs Syndrome med ansvar för finans och kontrollring.