

# Restless legs syndrom

Fastställt april 2020 av Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen. Giltigt till april 2022.

## Huvudbudskap

Restless legs syndrom (RLS) kännetecknas av ett intensivt behov av att röra på benen, oftast kombinerat med stark obehagskänsla, och som förvärras av inaktivitet och lindras momentant under utförandet av rörelser. RLS är värre under kvällar och nätter.

- För diagnos krävs att samtliga symtomkriterier (Faktaruta 1) är uppfyllda
- De flesta som söker vård på grund av långvariga typiska besvär har primärt, idiopatiskt RLS. Basal utredning görs alltid för att hitta behandlingsbar orsak
- Sömnhygieniska åtgärder, undvikande av RLS-provocerande läkemedel, och korrigering av låga ferritinnivåer utgör basbehandling
- Intermittent RLS med uttalade besvär kan behandlas med låg dos dopaminagonist (t.ex. pramipexol) eller 50-100 mg levodopa vid behov
- Vid persisterande sömnstörande RLS ges i första hand daglig kvälldos av dopaminagonist. Observans på biverkningar, inklusive symtomförstärkning (augmentation)

## FAKTARUTA 1

### Diagnostiska kriterier för RLS

Samtliga kriterier 1-5 måste vara uppfyllda (International Restless Legs Syndrome Study Group 2012):

- 1 Ett starkt behov av att röra på benen, vanligen åtföljt av, eller upplevs som orsakat av, obehag i benen och som:
- 2 Uppstår eller förvärras under vila eller inaktivitet i liggande eller sittande
- 3 Lindras delvis eller fullständigt av att gå eller sträcka på benen, åtminstone så länge denna aktivitet pågår
- 4 Uppträder enbart eller är svårast under kvällen eller natten
- 5 Kan inte förklaras av annat tillstånd såsom muskelsmärta, venös stas, bensvullnad, ledinflammation, muskelkramp, obekväma kroppsställning eller vanemässigt fotvickande

Ytterligare stöd för diagnosen är frekventa/intensiva periodiska benrörelser under sömn eller vaken vila, besvärslindring av dopaminerga läkemedel liksom familjär RLS-förekomst.

## FAKTARUTA 2

### RLS Svårighetsgrad

Kliniskt betydelsefullt RLS definieras som att besvären medför signifikant lidande eller nedsatt funktion familjesocialt liksom i arbete eller skola, genom försämring av nattsömn, energi, humör, kognition eller stämningsläge. RLS svårighetsgrad korrelerar till hur ofta besvären uppträder. Intermittent RLS är därför oftast lindrigt medan långvarigt persisterande RLS oftast är medelsvårt till svårt, eller mycket svårt.

- **Intermittent RLS:** Symtom som utan behandling uppträtt i medeltal <2 gånger/vecka under senaste året och hittills i livet vid minst 5 tillfällen
- **Långvarigt persisterande RLS:** Symtom som utan behandling uppträtt i medeltal  $\geq 2$  gånger/vecka under senaste året

Dessa definitioner gäller inte barn eller RLS sekundärt till graviditet eller läkemedel.

## Bakgrund

Diagnosen RLS är klinisk och utgår från patientens besvärbeskrivning. Korrekt diagnos är absolut förutsättning för effektiv behandling, varför symtom och diagnostik poängteras i dessa riktlinjer. Riktlinjerna avser vuxna patienter. För utförlig bakgrund, se LVs behandlingsrekommendationer (Information från LV 3: 2009; [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

I populationsstudier uppgår 5-30% av vuxna att de upplevt symtom tydande på RLS. En mindre andel, 2-3%, uppgår typiska RLS-besvär två eller fler dagar per vecka och har därmed långvarigt persisterande RLS. RLS är ungefär dubbelt så vanligt hos kvinnor som hos män. RLS kan uppträda under begränsad tid som biverkning av läkemedel, under graviditet, vid järnbristtillstånd eller njurinsufficiens, vilket betecknas som sekundärt RLS. De flesta individer som söker vård enbart på grund av RLS-symtom beskriver långvariga besvär som allt mer kommit att hindra nattsömn och begränsa vardagsfunktioner. Typiska RLS-besvär som återkommit under minst ett års tid, och som inte förklaras endast av annan sjukdom eller läkemedelsbiverkan, betecknas som primärt

RLS. Primärt RLS benämns numera även Willis-Ekboms sjukdom (WED). Sjukdomen är livslång med periodvis varierande svårighetsgrad. RLS kan debutera i alla åldrar, vanligast vid 30-40 år. Etiologin är bristfälligt känd, men ärftliga faktorer har betydelse. Det finns vetenskapligt stöd för att järnomsättning/ferritinnivåer liksom central dopaminsignalerings är viktiga patofysiologiska faktorer. Brist på ferritin i dopaminerga nervceller som resulterar i försämrade dopaminsignalerings är en trolig gemensam mekanism. Denna teori, som bl.a. bygger på att ferritin är kofaktor i dopaminsyntesen, skulle kunna förklara RLS vid järnbrist liksom RLS-lindrande effekter av järntillförsel för vissa patienter med RLS.

## Symtom

Kännetecknet på RLS är ett obetingligt rörelsebehov tillsammans med sensoriska obehag (ofta beskrivna som krypningar, sällan smärta), som uppträder eller förvärras enbart under perioder av inaktivitet/vila (sittande eller liggande) och som momentant lindras av rörelser så länge rörelsen pågår.

Symtomen är mest intensiva i benen (speciellt underbenen) men kan engagera armar och i

sällsynta fall bål och ansikte. Det karakteristiska dygnsmönstret innebär att patienten har svårt att somna efter sänggående och kan vakna flera gånger under nattens första halva. Många beskriver sig som nattvandrare. Besvär även tidigare under kvällen är vanligt och kan hindra stillasittande. Nattsömnen förkortas och splittras av uppvaknanden, omedvetna mikro-uppvaknanden och periodiskt återkommande ryck- och sparkrörelser i sömnen, s k periodic limb movements (ett normalfysiologiskt fenomen som uppträder i ökad mängd vid RLS).

## Diagnos och utredning

### Diagnos

I avsaknad av diagnostisk biomarkör är patientens besvärbeskrivning avgörande. Diagnosen RLS får ställas endast om samtliga symtomkriterier enligt Faktaruta 1 är uppfyllda.

### Utredning

- Detaljerad besvärbeskrivning som belyser samtliga diagnoskriterier (Faktaruta 1)
- Intermittent eller långvarigt persisterande RLS? (Faktaruta 2)

- Vid behov frågeformulär för skattning av svårighetsgrad. Formuläret fylls i av patienten och hittas i LVs behandlingsrekommendationer (se Bakgrund)
- Används RLS-provocerande läkemedel? Exempel: Neuroleptika, litium, mirtazapin, venlafaxin, tricykliska, SSRI, sederande antihistaminer inkl. propiomazin, antiemetika (metoklopramid), antiepileptika (fenytoin, valproat)
- Neurologiskt status, särskilt motorik, muskelreflexer, känsel för smärta, beröring, vibration
- Perifer cirkulationsstatus
- Blodprover: Hb, S-ferritin, S-kreatinin, HbA1c, S-homocystein

#### Differentialdiagnostik – vad är inte RLS?

- Avvikelse i nervstatus hör inte till bilden vid primärt RLS
- Den RLS-specifika omedelbara lindringen under rörelseaktivitet uteblir vid smärtsamma tillstånd som artros, fibromyalgi och muskelkramp
- Symtom som delvis kan påminna om RLS är motorisk rastlöshet/akatisi, sömnrelaterade myoklonier, ospecifika nattliga obehag i benen, oro, ångest
- RLS-liknande symtom har beskrivits vid bl.a. B12-brist, folatbrist, polyneuropatier, myelopatier, MS, cancer. Sekundärt RLS förekommer vid Parkinsons sjukdom

## Behandling

Behandlingens syfte är att minimera symtomen och deras påverkan på nattsömn och vardagsfunktioner. Egenvård inklusive förbättrad sömnhygien är basbehandling som kan vara tillräcklig vid intermittent RLS. Vid sekundärt RLS behandlas bakomliggande orsak. Flertalet patienter som söker vård pga. idiopatiskt/primärt RLS är i behov av symtomlindrande läkemedel.

#### Icke-farmakologiska åtgärder

- Dosreducera/sätt ut besvärframkallande läkemedel (se Utredning)
- Förbättra sömnhygien
  - regelbundna sömnvanor
  - optimering av säng- och sovrumsmiljö
  - gå inte till sängs hungrig
  - undvik fysisk träning eller längre sitta-sittande 3-4 timmar före sänggående
  - undvik alkohol kväll och natt (ökar RLS-besvär och försämrar nattsömn)
- Prova varmt bad, kall avspolning, stretching, massage, TNS före sänggående
- Minimera koffein och tobak kvällstid (osäkert evidensstöd)
- Akupunktur saknar evidensstöd

## Läkemedel

#### Järn

Många (inte alla) patienter med primärt RLS får symtomlindring efter järntillförsel och ferritinnivåer bör kontrolleras vid basal utredning liksom vid försämring av symtom. Patienter med ferritinnivåer <75 µg/L och behandlingskrävande symtom kan erbjudas oral järnbehandling (50-100 mg/dag) tillsammans med C-vitamin (500 mg) med kontroll av S-ferritin efter

tre månader (målvärde >75 µg/L). Järnbehandling skall inte ges ex juvantibus p.g.a. risk för överbehandling vid hemokromatos. Intravenöst järntillskott aktualiseras endast i sällsynta fall, där oral behandling inte är genomförbar (framförlit vid tarmsjukdom).

#### Intermittent RLS med minst medelsvåra besvär

- Vid begynnande besvär, eller någon timme innan förväntade besvär, t.ex. vid flygresa/ annat långvarigt stillasittande antingen:
    - Låg dos dopaminagonist, t.ex. pramipexol (0,088-0,35 mg)
  - eller:
    - Låg dos levodopa, 50-100 mg. Löslig tablett (Madopark Quick) ger effekt inom 15-30 minuter
- Levodopa har mindre risk för illamående, men högre risk för augmentation än agonister (se nedan).

#### Långvarigt persisterande/medelsvårt till svårt RLS

- Förstahandsval är dopaminagonist i daglig dos 1-3 timmar före sänggående eller innan besvären brukar starta på kvällen
- Lägsta möjliga initialdos, som vid behov kan ökas i små steg med 1-2 veckors intervall
- Besvär både under kvällen och nätter kan motivera fler doser, eller användning av preparat med depotteffekt.
- Före behandling och dosökning informera om biverkningar
  - illamående (vanligen övergående)
  - trötthet, insomningsrisk
  - nedsatt impuls kontroll, t.ex. spelberoende, hetsättning, ökat intag av läkemedel/droger, ökat köpbeteende, ökad sexaktivitet
  - Symtomförstärkning, som kan utvecklas redan vid låg dygnsdos (se Augmentation)
- Vid biverkningar, reducera till tolererad dygnsdos eller sätt ut. Överväg icke-dopaminerg behandling (se Övriga läkemedel) eller annan dopaminagonist
- Pramipexol tablett rekommenderas i första hand. Initialdos en halv tablett 0,18 mg, max. dygnsdos 0,54 mg. Sifrol är originalprodukt. Generika finns till lägre kostnad men alla har dock inte indikationen RLS, vilket då innebär att information om RLS-behandling saknas i bipacksedeln.
- Ropinirol tablett är en alternativ dopaminagonist. Initialdos 0,25 mg, max. dygnsdos 4 mg. Adartrel är originalprodukt. För närvarande finns generika endast i depotberedning.
- Depottabletter med pramipexol respektive ropinirol är avsedda för dygnslång effekt vid Parkinsons sjukdom och är inte registrerade för RLS-behandling, men kan övervägas vid behov av behandling dagtid
- Rotigotin, en dopaminagonist i depotplåster (Neupro) som ger dygnslång kontinuerlig tillförsel, är godkänd för RLS men saknar läkemedelsförmån vid denna indikation

#### Augmentation

Med augmentation menas att RLS-besvär under läkemedelsbehandling börjar uppträda

tidigare under dygnet, med ökad intensitet och ibland ökad utbredning i kroppen. Lindringen efter dosintag blir kortvarig eller uteblir och dosökning ger endast tillfällig förbättring. Augmentation är ett välkänt problem vid daglig dosering av levodopa mot RLS, men förekommer även med dopamin-agonister. Risken, som generellt ökar med stigande dygnsdos (även inom ramen för godkänd dos), varierar individuellt. Troligen bidrar genetisk predisposition och lågt S-ferritin. Förebyggande åtgärder är att undvika dagligt intag av levodopa och alltid eftersträva lägsta möjliga dygnsdos av dopaminagonist. Vid tecken på augmentation bör levodopa sättas ut och dopaminagonist dosreduceras. Utsättning under några veckor-månader kan bli nödvändigt, varefter låg dos åter kan bli effektiv. Tillägg av kvällsdos pregabalin eller gabapentin kan provas. Peroral järntillförsel kan provas om patienten har lågt S-ferritin.

#### Övriga läkemedel vid medelsvårt till svårt RLS

##### Antiepileptika

Vid medelsvårt till svårt RLS finns numera evidens för symtomlindrande effekt av pregabalin och gabapentin. Båda är antiepileptika av typen kalciumjonkanal  $\alpha 2\delta$ -ligander. Inget av dem är registrerat för RLS i Europa, men de kan användas som alternativ eller tillägg till patienter med svåra besvär och otillräcklig effekt eller intolerabla biverkningar av dopamin-agonister. Upptitrerade kvällsdoser (dosnivå som vid neuropatisk smärta) kan i sådana fall provas jämsides med dosreduktion eller utsättning av dopaminagonist och eventuell korrigerande av ferritinnivåer.

##### Sömnläkemedel

Vid svår sömnstörning/sömnbrist trots dopaminerga läkemedel kan sederande läkemedel till natten övervägas. För klonazepam finns låggradigt evidensstöd vid RLS, men dess långa halveringstid (minst 40 timmar) och andra nackdelar med bensodiazepiner motiverar försiktighet. Zopiklon vid behov till natten, med undvikande av daglig dosering, kan fungera.

##### Opioider

Vid svårt till mycket svårt RLS med långvarigt terapieresistenta besvär, där dopaminerg läkemedelsbehandling misslyckats eller resulterat i ohållbar augmentation, kan peroral opioid till kvällsdos övervägas. Behandling med opioider vid RLS ges under begränsad tid och bör hanteras av läkare med erfarenhet av RLS-behandling.

## Vårdnivå

Patienter med RLS utreds och behandlas i första hand inom primärvården. I komplicerade behandlingsfall konsulteras neurolog eller sömnmedicinsk specialist.

#### FÖR TERAPIGRUPP NEUROLOGI

Mats Elm, ordförande

#### Kontakt:

Sekreterare i terapigrupp Neurologi  
Lena Stroud, lena.stroud@vgregion.se

Regionala Medicinska Riktlinjer (RMR) hittas på [www.vgregion.se/medicinskariktlinjer/lakemedel](http://www.vgregion.se/medicinskariktlinjer/lakemedel). Kan även beställas från Adress & Distributionscentrum; [adress.distributionscentrum@vgregion.se](mailto:adress.distributionscentrum@vgregion.se)