



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 01 64 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

[www.relis.no](http://www.relis.no)

*Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.*

# Augmentasjon ved behandling

Pasienter med rastløse ben (restless legs) rapporterer ofte om augmentasjon/økende symptomtrykk og «rebound»-effekter under nedtrapping av behandling med legemidler som pramipreksol (Sifrol), ropinirol (Adartrel) og levodopa (Sinemet). RELIS omtaler her aktuelle retningslinjer for behandling av denne pasientgruppen og strategier for håndtering av augmentasjon og tilbakefallssymptomer.

I følge norsk elektronisk legehåndbok (NEL) betraktes dopaminerge stoffer som pramipreksol, ropinirol og levodopa som førstevalg ved behov for medikamentell behandling av rastløse ben. Det angis at disse gir god symptomlindring hos en stor andel av pasientene. Bivirkningsrisikoen tilsier likevel noe tilbakeholdenhet. Alle medikamentene kan føre til forsterkning av symptomer og spredning av symptomene til andre kroppsdeler. Dette fenomenet kalles augmentasjon - og er en viktig grunn til kritisk indikasjonsstilling og lavest mulig dose. Augmentasjon defineres i UpToDate som generell symptomforverring med symptomer som debutterer tidligere på dagen etter inntak av kveldsdose av et dopaminergt legemiddel, kortere latenstid ved hvile, økt intensitet og spredning av symptomer til andre kroppsdeler, som armer eller bryst. Risikoen for augmentasjon ser ut til å være høyere for levodopa enn for dopaminagonistene, men også for pramipreksol er det rapportert at opp til en tredjedel av pasientene opplever augmentasjon i løpet av to års behandling. Risikoen øker med høyere daglige doser og lengre tids bruk. Intermitterende bruk av dopaminerge legemidler gir kanskje lavere risiko for augmentasjon enn fast bruk, men dette er mangelfullt undersøkt (1, 2). Seponering gir tilbakefallssymptomer som ofte er verst de første 48 timene for så å avta over fire til syv dager (1).

Dersom man ikke kommer til målet med dopaminerge midler er opioidanalgetika, alternativt antiepileptika aktuelt. I Norsk legehåndbok foreslås både kodein og tramadol i lave doser. Det advares mot tilvenningsfaren (1). Generelle ulemper ved bruk av kodeinpreparater er tidligere omtalt i Tidsskrift for Den norske lægeforening og tilsier at disse preparatene ikke bør anbefales på den aktuelle indikasjonen (3). Av antiepileptika kan forsøkes karbamazepin i en startdose på 100

mg om kvelden, dosen økes etter terapeutisk respons med dagers mellomrom inntil 400 mg, ved behov for høyere dose bør halve dosen gis på ettermiddagen. Gabapentin er også et alternativ (1).

Strategier for håndtering av augmentasjon er ikke systematisk studert, men følgende alternativer foreslås (2):

En ekstra dose legemiddel tidligere på dagen kan redusere intensiteten av plagene, men det er da viktig å påse at den totale døgn-dosen ikke blir for høy.

Enkelte pasienter kan ha nytte av å skifte legemiddel, for eksempel fra pramipreksol til ropinirol eller motsatt, ettersom utvikling av augmentasjon på en dopaminagonist ikke nødvendigvis predikerer augmentasjon på en annen. Likeledes kan også et bytte til rotigotinplaster vurderes.

Om augmentasjon oppstår på to ulike dopaminagonister bør man vurdere en annen legemiddelgruppe eksempelvis et antiepileptikum.

Den internasjonale studiegruppen for rastløse ben (IRLSSG) publiserte i juli 2013 evidensbaserte retningslinjer og klinisk konsensus anbefalinger for langvarig behandling av rastløse ben (4). Disse retningslinjene åpner i noe større grad for at alfa-2-delta-kalsiumkanalligander som gabapentin også kan benyttes som førstevalgsmidler. Dette begrunnes nettopp med at augmentasjonsproblemene ved langtids bruk av dopaminerge legemidler er så store. Alfa-2-delta-kalsiumkanalligander bør først og fremst vurderes hos pasienter med komorbiditet som også kan dra nytte av slik behandling, for eksempel søvnforstyrrelser, angst- og smertetilstander. Retningslinjene antyder også at lengre virkende dopaminreseptoragonister som rotigotin kan være mindre assosiert med augmentasjon, og således et alternativ til de mer korttidsvirkende agonistene pramipreksol og ropinirol.



# for rastløse ben

## Benzodiazepiner

UpToDate angir at benzodiazepiner kan ha en plass i behandling av rastløse ben. Diazepam har vært brukt på denne indikasjonen i en årrekke, men det foreligger ingen kontrollerte studier. De fleste studier er blitt gjort med klonazepam. Begge disse legemidlene har imidlertid lang virketid og medfører derfor større risiko for sløvhets- og «hang-over»-effekter neste dag. Det er i utgangspunktet ingen grunn til å anta at effekten på rastløse ben skulle være forskjellig mellom ulike benzodiazepiner forutsatt at de gis i ekvipotente doser. Toleranseutvikling gjør benzodiazepiner uegnet for lang tids vedlikeholdsbehandling, og benzodiazepiner er derfor forbeholdt pasienter som klarer seg med intermitterende behandling, eller som kortvarig tilleggshandling hos pasienter med refraktære plager (2).

## Opioider

UpToDate angir at også opioider kan være effektiv behandling, spesielt hos pasienter som ikke responderer på annen terapi. En lang rekke ulike opioider har vært forsøkt, og som for benzodiazepiner er det i utgangspunktet ingen grunn til å anta at effekten på rastløse ben skulle være forskjellig mellom ulike opioider forutsatt at de gis i ekvipotente doser. Toleranseutvikling og tilvenningsfare gjør også opioider lite egnet for lang tids vedlikeholdsbehandling og opioider er derfor gjerne forbeholdt pasienter som

klarar seg med intermitterende behandling, eller ikke responderer på verken dopaminerge legemidler eller benzodiazepiner (2). I rapporten fra IRLSSG angis forøvrig at augmentasjon også er rapportert ved bruk av tramadol (4).

## Konklusjon

Både augmentasjon og tilbakefallssymptomer ved seponering er vanlige bivirkninger ved bruk av dopaminerge stoffer. Risikoen øker ved høye doser og lang tids bruk. Ved augmentasjon på en dopaminagonist kan man forsøke bytte til et annet legemiddel i samme gruppe. Ved augmentasjon på to ulike dopaminagonister anbefales bytte til en annen legemiddelgruppe, for eksempel et antiepileptikum som karbamazepin eller gabapentin. Kombinasjon av en dopaminagonist og en alfa-2-delta kalsiumkanal ligand kan også overveies hos pasienter som ikke oppnår symptomlindring ved monoterapi av en av legemiddelgruppene. Benzodiazepiner og opioider kan være effektive hos pasienter med refraktære plager, men toleranseutvikling og tilvenningsfare gjør preparatene lite egnet for langtidsbehandling. Tilbakefallssymptomer etter seponering av en dopaminagonist er gjerne verst de første

48 timene, men avtar så over fire til syv dager. Intermitterende bruk av andre legemiddelgrupper i denne fasen kan kanskje dempe symptomene, men dette er ikke systematisk undersøkt.

## REFERANSER

1. Norsk elektronisk legehåndbok. Rastløse ben. <http://www.legehandboka.no/> (Sist revidert: 10. september 2012).
2. Tarsy D. Treatment of restless legs syndrome in adults. In: UpToDate. <http://www.uptodate.com/> (Sist oppdatert: 23. juli 2013)
3. Helland A, Spigset O et al. Problem forte – er kombinasjonen paracetamol og kodein rasjonell? Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2084–7.
4. Garcia-Borreguero D, Kohnen R et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. Sleep Med 2013; 14(7): 675–84.

**Erlend Aa**, cand. pharm  
**Arne Reimers**, overlege  
 RELIS Midt-Norge,  
 Avdeling for klinisk farmakologi,  
 St. Olavs Hospital

