

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

- Berrino F, Capocaccia R, Esteve J et al, eds. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-2study. Lyon: IARC Sci Publ 1999;151:1-569.
- Engeland A, Haldorsen T, Tretli S et al. Prediction of cancer mortality in the Nordic countries up to the year 2000 and 2010. APMIS Suppl 1995;49:1-161.
- Richards MA, Westcombe AM, Love SB et al. The influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. Lancet 1999; 353:1119-26.
- Antonovsky A, Hartman H. Delay in the detection of cancer: a review of the literature. Health Educ Monogr 1974;2:98-128.
- Christensen ED, Harvald TB, Jendresen M et al. Sammenhæng mellem forsinket diagnose af lungecancer og stadium på operationstidspunktet. Ugeskr Læger 1999;161:1762-5.
- Caplan LS. Patient delay in seeking help for potential breast cancer. Public Health Reviews 1995;23:263-74.
- Krige JEJ. Delay in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. Cancer 1991;68:2074-86.
- Brunswick N, Wardle J, Jarvis MJ. Public awareness of warning signs for cancer in Britain. Cancer Causes Control 2001;2:33-7.
- Østerlind A, Stender IM. What do Danes know about naevi, skin cancer and melanoma? Experience from a dermatological out-patient clinic. Melanoma Res 1997;7:69-73.
- Maunsbach M, Lunde IM. Udvælgelse i kvalitativ forskning. I: Lunde IM, Ramhøj P, eds. Humanistisk forskning indenfor sundhedsvidenskab. København: Akademisk Forlag, 1995:142-53.
- Strauss A, Corbin J. Basics of qualitative research. Newbury Park: SAGE Publications, 1990.
- Breslow RA, Sorkin JD, Frey CM. Americans knowledge of cancer risk and survival. Prev Med 1997;26:170-7.
- Yardley C, Glover C, Allen-Mersh TG. Demographic factors associated with knowledge of colorectal cancer symptoms in a UK population-based survey. Ann R Coll Surg Engl 2000;82:205-9.
- Camilleri-Brennan J, Steele RJ. A comparative study of knowledge and awareness of colorectal and breast cancer. Eur J Surg Oncol 1999;25:580-3.
- Mor V. Pre-diagnostic symptom recognition and help seeking among cancer patient. J Community Health 1990;15:253-66.
- Maunsbach M, Dehlholm-Lambertsen B. Kvalitative metoder i empirisk sundhedsforskning II: Gyldighedskriterier. Nord Med 1997;112:63-5.

## Ropinirol i behandling af rastløse ben

Læge Einar Kinge, læge Morten Ingvar Lossius & cand.scient. Petter Mowinckel

Sandvika Nevrologpraksis og  
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Oslo

### Resumé

**Introduktion:** I den farmakologiske behandling af rastløse ben giver dopaminerge medikamenter de bedste resultater. Resultaterne af nyere studier kan tyde på, at dopaminagonister frem for levodopa kan blive førstevalg i behandlingen. Vi præsenterer kliniske erfaringer med dopaminagonisten ropinirol.

**Materiale og metoder:** Atten patienter med rastløse ben blev fulgt i gennemsnitlig 8,2 måneder i en åben prospektiv undersøgelse. Gennemsnitsdosis af ropinirol var 1,9 mg.

**Resultater:** I gennemsnit havde patienterne 47,7% forbedring af *restless legs syndrome* (RLS)-score baseret på et spørgeskema udviklet af International Restless Legs Study Group. Seks patienter (33,3%) opgav bivirkninger (kvalme og træthed). Hos fire patienter (22,2%) blev ropinirol seponeret på grund af bivirkninger, manglende effekt og for høj pris.

**Diskussion:** Vores undersøgelse viser, at patienterne angav at have opnået forbedring af symptomerne under behandling med ropinirol, men at bivirkninger, især kvalme, var et problem.

Syndromet rastløse ben er en hyppigt forekommende tilstand, der kendetegnes af et intenst og uimodståeligt behov for at bevæge underekstremiteterne. Patienterne har også sensoriske symptomer (paræstesier eller dysæstesier) og motorisk uro [1]. Symptomerne forværres i ro, lindres under bevægelse og optræder for det meste om aftenen eller om natten [1]. Det

er vist, at ca. 94% af patienterne med rastløse ben lider af søvnproblemer, og at 80% har periodiske benbevægelser (*periodic limb movement*) under søvn [2]. Rastløse ben eksisterer i en primær ofte autosomal dominant [3] form og i en sekundær form. Sidstnævnte er hyppigst beskrevet ved graviditet, dialyse, neuropati og jernmangelanæmi [4]. Patofysiologien er ukendt, men dopaminerge mekanismer spiller sandsynligvis en afgørende rolle [5].

I den farmakologiske behandlingen er dopaminerge præparater mest studeret og giver de bedste resultater [6]. Det hævdes [5], at resultaterne af nyere studier tyder på, at dopaminagonisterne har fordele frem for levodopa og bør være førstevalg i behandlingen. Den vigtigste årsag er, at levodopa efter nogen tids behandling ofte giver anledning til augmentation. Det vil sige, at patienterne umiddelbart oplever effekt af præparaterne, men får mere udtalte symptomer, som melder sig tidligere på dagen [7]. I Danmark er dopaminagonisterne bromokriptin, cabergolin, pergolid, pramipexol og ropinirol registreret til brug ved Parkinsons sygdom. Ropinirol er en ikkeergolin D2-receptor dopamin-agonist, der også stimulerer D3- og D4-receptorerne. Plasmahalveringstiden er ca. seks timer med metabolisering hovedsageligt via cytochrom P450-CYP1A2 [8].

I artiklen præsenterer vi resultater fra vores systematiserede opfølgning af patienter behandlet med ropinirol for rastløse ben.

### Materiale og metoder

Atten patienter, der havde deltaget i to placebokontrollerede kliniske multicenterstudier ved Sandvika Nevrologpraksis med afprøvning af ropinirol i doser fra 0,5 mg til 4 mg mod

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

placebo, ønskede efter studiets afslutning og to uger efter endt behandling med studiemedikation at forsøge behandling med ropinirol mod rastløse ben. Patienterne var ikke blevet oplyst om, hvorvidt de havde fået studiemedicin eller placebo i det forudgående studie. Patienterne tilfredsstillede de diagnostiske kriterier for rastløse ben udarbejdet af The International Restless Legs Syndrome Group (IRLSSG) (Figur 1) [1]. Demografiske og kliniske data fremgår af Tabel 1. Samtlige havde den primære form for rastløse ben. Ingen havde anden neurologisk sygdom, og der var normale fund ved relevante laboratorieanalyser før behandlingsstart. Vi anvendte et spørgeskema, der var udviklet af IRLSSG, før behandlingsstart og ved opfølgning for at måle graden af symptomer før og efter behandling (Figur 2) [9]. Doseringen af ropinirol blev individualiseret med startdosis fra 0,25 mg til 0,5 mg stigende med 0,25-0,5 mg ugentlig, indtil patienterne oplevede tilfredsstillende effekt eller fik bivirkninger. Højeste dosis blev sat til 4 mg. Dosering og titrering blev fastlagt på baggrund af tidligere studier [10, 11] og egne erfaringer med ropinirol i behandlingen af rastløse ben. Opfølgningstiden blev defineret fra behandlingsstart til sidste kontakt eller til seponering af præparatet. Opfølgningen blev foretaget efter behov.

Den gennemsnitlige observationstid var 8,2 måneder (1-12 måneder). Gennemsnitsdosen var 1,9 mg (0,5-4,0 mg). Tre patienter havde behov for to doser indtaget om eftermiddagen og om aftenen. Hos de øvrige 15 var det tilstrækkeligt med en enkelt aftendosis.

T-test blev anvendt til at sammenligne *restless legs syndrome* (RLS)-score før og efter behandling med ropinirol. En p-værdi på 0,05 blev brugt som øvre grænse for signifikans.

## Resultater

Ændringer af RLS-score ved brug af ropinirol er vist i

Tabel 2. Fjorten patienter havde forbedret RLS-score.

### Obligatoriske kriterier

1. Behov for at bevæge benene ledsages normalt af paræstesier
2. Motorisk rastløshed  
Karakteriseret ved fleksions/ekstensjonsbevægelser
3. Forværring i hvile  
Lindring ved bevægelse
4. Forværring i løbet af natten

### Tillægskriterier

5. Søvnvanskeligheder  
Problemer med indsovning, opvågning og træthed om dagen
6. Ufrivillige bevægelser  
Periodiske benbevægelser under søvn  
Periodiske ekstremitetsbevægelser i vågen tilstand
7. Neurologisk status  
Normal ved idiopatisk rastløse ben
8. Klinisk forløb  
Kan debutere i alle aldre, men er hyppigst hos midaldrende og ældre  
Forløbet er normalt kronisk progressivt
9. Familieanamnese  
Autosomal dominant arvegang er til stede hos en tredjedel

Figur 1. Diagnostiske kriterier for rastløse ben [1].

Tre patienter havde uforandret og en patient forværret RLS-score.

Elleve patienter med høj RLS-score (en meget alvorlig og ti alvorlige) før behandling angav forbedring af symptomerne til ingen (tre), milde (seks) eller moderate (to) plager efter påbegyndelse af ropinirolbehandling. Alle, som angav bedring (14), beskrev forbedret søvn. I gennemsnit havde patienterne 47,7% forbedring af RLS-score.

Seks patienter (33,3%) opgav pga. bivirkninger. Kvalme forekom hos fire patienter og træthed hos to. I løbet af opfølgningen blev ropinirol seponeret hos fire patienter (22,2%), en på grund af bivirkning (træthed), to på grund af manglende subjektiv effekt og en på grund af for dyr medicin.

## Diskussion

Vores undersøgelse viser en klar forbedring af RLS-scoren under ropinirolbehandling, hvilket kan tyde på, at ropinirol kan være effektiv i behandlingen af rastløse ben. Vores resultater er i overensstemmelse med resultaterne af de få studier, som er blevet publiceret [10, 11]. I et åbent studie, som blev gennemført af 13 patienter, fandt man en positiv effekt af ropinirol på samtlige patienter og markeret effekt hos ti patienter [10]. I et senere åbent studie med ti patienter, hvor der blev udført polysomnografi, fandt man meget god effekt på otte patienter og god effekt på to [11]. Den gennemsnitlige dosis

### I løbet af seneste uge

0 = ingen, 1 = svagt, 2 = moderat, 3 = stærkt, 4 = meget stærkt

Hvordan vil du vurdere ubehaget, du har haft i arme eller ben på grund af rastløse ben?

Hvordan vil du vurdere dit behov for at bevæge dig omkring på grund af symptomer fra rastløse ben?

Hvor stor lindring af ubehaget fra rastløse ben fik du ved at bevæge dig?

0 = havde ingen symptomer fra rastløse ben, som måtte lindres

1 = enten fuldstændig eller næsten fuldstændig lindring

2 = moderat lindring

3 = lidt lindring

4 = ingen lindring

Hvor udtalte søvnforstyrrelser har du haft på grund af symptomer fra rastløse ben?

I hvor høj grad har du været træt eller søvngig om dagen på grund af symptomer fra rastløse ben?

Hvor udtalte symptomer fra rastløse ben har du haft, samlet set?

Hvor ofte har du haft symptomer fra rastløse ben?

0 = sjældent, 1 = nu og da, 2 = nogle gange, 3 = ofte, 4 = meget ofte

Når du har haft symptomer fra rastløse ben, hvor udtalte har de da været i gennemsnit?

Hvordan har dine symptomer fra rastløse ben påvirket din evne til at udføre daglige gøremål, som at have et tilfredsstillende forhold til familie, hjem, socialt samvær, skole eller arbejde?

Hvordan har dine symptomer fra rastløse ben påvirket din sindsstemning, således at du for eksempel er blevet vred, ked af det, trist, ængstelig eller irriteret?

Mild: 1-10

Moderat: 11-20

Alvorlig: 21-36

Meget alvorlig: 31-40

Figur 2. *Restless legs syndrome* (RLS)-rating scale [9].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Demografisk og klinisk beskrivelse af materialet (n = 18).

	n (%)	År (spændvidde)
Kvinder	11 (61,1)	
Mænd	7 (38,9)	
Gennemsnitsalder		59,2 (46-74)
Gennemsnitsvarighed af rastløse ben		28,6 (5-50)
Tidligere behandlet for rastløse ben	2 (11,1)	

Tabel 2. Effekt på *restless legs syndrome* (RLS)-score (n = 18).

Rastløse ben	Gennemsnit (SD)
Før behandling	21,6 (6,6)
Efter behandling	11,3 (6,8)
Difference	-10,3 (9,4), p = 0,001

af ropinirol var 3,2 mg  $\pm$  0,5 mg. I samme studie viste man en tydelig reduktion af natlige benbevægelser under søvn og forbedret søvnkvalitet. I et andet studie med polysomnografi, hvor akutteffekten af ropinirol blev undersøgt, fandt man positiv effekt af ropinirol på både søvn og periodiske benbevægelser under søvn [12, 13].

Åbne studier som vores har begrænsninger, og resultaterne må tolkes med forsigtighed. Vores materiale er lille, og der er stor variation i opfølgningstiden. Materialet kan alligevel være repræsentativt for de patienter, der har et behandlingsbehov. Vores udvalgte patienter havde for nylig deltaget i et placebokontrolleret studie med ropinirol mod rastløse ben og ønskede derfor at forsøge netop dette præparat og ikke andre dopaminagonister. Der kan derfor være problemer med selektionsbias i vores materiale. Det er vigtigt at understrege, at forskning og erfaring foreløbig ikke har vist forskel i effekt mellem dopaminagonisterne. Vores observationstid er relativ lang, men enkelte af patienterne har en noget kort opfølgningstid. Alle, der oplevede effekt, angav bedring af søvn. Om dette skyldtes ropinirols effekt på rastløse ben eller på periodiske benbevægelser under søvn eller en kombination af begge dele, er uafklaret.

Som i andre studier [10, 11] fandt vi, at ropinirol blev tålt godt, men at kvalme var en hyppig bivirkning. Det er udført flere mindre studier, åbne og placebokontrollerede, med andre dopaminagonister til behandling af rastløse ben [14-19]. Resultaterne er jævnt gode. Flere større kontrollerede multicenterstudier er i gang. Resultaterne af disse vil sandsynligvis afgøre ropinirols og de øvrige dopaminagonisternes plads i behandling af rastløse ben.

Efter at det oprindelige manuskript blev indsendt, er resultaterne af en større placebokontrolleret multicenterundersøgelse blevet publiceret [20]. I alt 284 patienter fik i 12 uger enten placebo eller ropinirol. Den gennemsnitlige dosis var

1,9 mg pr. døgn. Ropinirolgruppen opnåede en signifikant større forbedring af RLS-score og søvn end placebogruppen gjorde. Kvalme og hovedpine var hyppige bivirkninger i ropinirolgruppen, men førte sjældent til seponering.

Korrespondance: *Einar Kinge*, Sandvika Neurologpraksis, Brodtkorbogsgate 7, N-1338 Sandvika.

E-mail: [einar.kinge.sandneur@as.online.no](mailto:einar.kinge.sandneur@as.online.no)

Antaget: 16. maj 2004

Interessekonflikter: *Einar Kinge* har deltaget i kliniske prøver hos GlaxoSmithKline og har modtaget konsulentonorar fra samme firma. *Morten Ingvar Lossius* har deltaget i kliniske prøver hos GlaxoSmithKline og modtaget foredrags- og konsulentonorar fra samme firma.

Taksigelse: Tak til *Ole Morten Rønning*, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, for nyttige kommentarer og til *Christina Frellsen* for sproglig assistance.

#### Litteratur

- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;10:634-42.
- Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome. *Neurology* 1996;47:1435-41.
- Allen RP, Early CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiological features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47.
- Earley CJ. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2103-9.
- Comella CL. Restless legs syndrome. *Neurology* 2002;58:87-92.
- Chesson AL, Wise M, Davila D et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep medicine. *Sleep* 1999;22:961-8.
- Allen RP, Picchietti D, Hening WA et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special consideration, and epidemiology: a report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-19.
- Tulloch IF. Pharmacologic profile of ropinirole: a nonergoline dopamine. *Neurology* 1997;94:58-62.
- Hening WA, Walters AS, Rosen R et al. The International RLS Study Group Rating Scale: a reliable and valid instrument for assessing severity of the restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56(suppl. 3):A4.
- Ondo W. Ropinirol for restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14:138-40.
- Ahmed I. Ropinirol in restless leg syndrome. *Mo Med* 2002;99:500-1.
- Saletu B, Gruber G, Saletu M et al. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirol I. *Neuropsychobiology* 2000;41:181-9.
- Saletu M, Anderer P, Saletu B et al. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirol II. *Neuropsychobiology* 2000;41:190-9.
- Walters AS, Hening WA, Kavey N et al. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1996;24:445-58.
- Stiasny K, Wetter TC, Winkelmann J et al. Long-term effects of pergolide in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology* 2001;46:1399-402.
- Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938-43.
- Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2000;7:27-31.
- Stiasny K, Robbecke J, Schuler P et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with the D2-agonist cabergoline - an open clinical trial. *Sleep* 2000;23:349-54.
- Stiasny K. Clinical data on restless legs syndrome: a dose-finding study with cabergoline. *Eur Neurol* 2001;46 (suppl 1):24-6.
- Trenkwalder C, Garcia-Borreguero C, Montagna P et al. Ropinirol in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:92-7.