

Dopaminerga medel vid restless legs syndrome

SBU ALERT-RAPPORT NR 2009-04 • 2009-11-18 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Restless legs syndrome (RLS) är en neurologisk sjukdom som ger obehagliga och ibland smärtsamma krypningar i benen och/eller armarna. Beroende på uppkomstmekanism kan man dela in RLS i primär och sekundär sjukdomsform. Dopaminerga medel, som omfattar dopaminagonister¹ och levodopa, används för att lindra symtomen vid RLS.

- Hos personer med måttlig till svår primär RLS leder behandling med dopaminagonister på kort sikt till lindrigare symtom och bättre livskvalitet. Biverkningar förekommer dock och leder i vissa fall till att behandlingen avbryts. Nyttan och riskerna med behandlingen på längre sikt är inte klarlagda.
- Det finns ett visst stöd för att behandling med levodopa kan minska så kallade periodiska ben- och armrörelser under sömnen och förbättra patienternas sömn- och livskvalitet, men det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att dra slutsatser om risken för biverkningar av levodopa.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om läkemedlets kostnadseffektivitet.

¹ Slutsatserna om dopaminagonister gäller läkemedlen pramipexol, ropinirol och rotigotin.

Behandlingsmetod och målgrupp

De vanligaste symtomen vid RLS är krypningar i underbenen. Krypningarna uppkommer oftast under vila, kvälls- och nattetid, och medför att den drabbade känner ett kraftigt behov att röra på den påverkade kroppsdelen för att mildra symtomen.

Vid primär sjukdom tycks det finnas ett tydligt ärftligt samband och ett antal gener med sannolik koppling till RLS har identifierats. Den sekundära sjukdomsformen orsakas troligen av annan bakomliggande sjukdom, eller brist på vissa viktiga mineraler eller vitaminer.

Förekomsten av RLS, inkluderande alla former av sjukdomen, har beräknats till 5–10 procent i den vuxna befolkningen i Europa och Nordamerika. Uppskattningsvis omkrings en fjärdedel av personer med RLS har så mycket

besvär att de kan behöva medicinsk behandling, vilket motsvarar cirka 200 000 individer i Sverige. Dubbelt så många kvinnor som män drabbas, och sjukdomen är vanligare hos äldre än hos yngre.

Orsakerna till RLS är till stor del okända. Forskning tyder på att tillståndet delvis kan bero på en felfunktion i vissa dopaminfrisättande delar av centrala nervsystemet, vilket skulle kunna medföra en störning av kroppens rörelsefunktioner och därmed orsaka symtomen. Den dopaminerga aktiviteten kan förstärkas med dopaminreceptoraktiverande läkemedel (dopaminagonister) eller levodopa.

Dopaminagonister kan, beroende på sin kemiska struktur, delas in i två olika farmakologiska grupper, ergotaminbase- respektive icke-ergotaminbase-erade. Tre dopaminagonister av icke-ergotamintyp – pramipexol, ropinirol och rotigotin – är för närvarande godkända i Sverige för behandling av RLS. Behandling med dopaminagonister syftar till att mildra sjukdomssymtomen och är främst aktuell för patienter med måttlig till svår primär RLS. Levodopa används även vid lindrigare besvär och vid sekundär RLS. Levodopa är dock inte registrerat för behandling av RLS i Sverige.

Frågor

- Lindrar behandling med dopaminerga medel patient-skattade symtom vid RLS?
- Medför behandling med dopaminerga medel förbättrad sömn, mindre dagtrötthet och/eller bättre livskvalitet vid RLS?
- Vilka biverkningar är förknippade med behandlingen?
- Vad kostar behandling med dopaminerga medel? Är den kostnadseffektiv?

Patientnytta

Dopaminagonister

- Dopaminagonister lindrar symtomen² hos patienter med måttlig till svår primär RLS (Evidensstyrka 1)*. Effekten är måttlig i jämförelse med placebo och patienterna har i de flesta studier inte följts upp under längre tid än tre månader. Behandling med dopaminagonist medför även ökad sömntid och förbättrad sömnkvalitet samt

Fortsätter på nästa sida

² Bedömt med skattningsskalan IRLS (se Bilaga 1).

* För förklaring av evidensstyrka, se sidan 2.

leder till bättre livskvalitet (Evidensstyrka 2)*. Dopaminagonister ger dock biverkningar, vilket har lett till att en del patienter avbrutit studierna i förtid. Kunskapen om biverkningar på längre sikt vid RLS är begränsad.

SBU:s utvärdering bygger på tio randomiserade kontrollerade studier av behandling med dopaminagonister vid måttlig till svår primär RLS. Av dessa avsåg tre studier pramipexol, fyra ropinirol, två rotigotin och en kabergolin. De tre förstnämnda läkemedlen hör till gruppen icke-ergotaminbaserade dopaminagonister, medan det sistnämnda är ergotaminbaserat. Totalt omfattade studierna nära 4 000 patienter.

En metaanalys visar att den genomsnittliga symtomlindringen var drygt 50 procent efter behandling med icke-ergotaminbaserad dopaminagonist och 35 procent efter placebobehandling. Studierna visar vidare att behandling med dessa läkemedel medför förbättrad sömn, mindre dagtrötthet och bättre livskvalitet.

Den totala biverkningsfrekvensen i studierna var i genomsnitt 75 procent i behandlingsgruppen och 63 procent i placebogruppen. Biverkningarna var oftast milda till måttliga, men även svårare biverkningar förekom. Det var vanligare att de patienter som fick aktiv behandling avbröt studierna i förtid pga biverkningar (i medeltal 12 procent i behandlingsgruppen och 7 procent i placebogruppen).

Observationstiderna i studierna är relativt korta och få studier har mer än tre månaders uppföljning. Det innebär att kunskapen är begränsad om läkemedlens effekter på längre sikt vid RLS och om risken för sena biverkningar. Särskild försiktighet bör iaktas vid användning av ergotaminbaserade agonister pga risken för kardiella biverkningar.

Studieresultaten tyder på att de tre dopaminagonisterna pramipexol, ropinirol och rotigotin har likvärdiga effekter avseende såväl symtomlindring som biverkningar. Det saknas dock studier som jämfört dessa läkemedel med varandra.

Levodopa

□ Behandling med levodopa medför, i jämförelse med placebo, minskade så kallade periodiska ben- och armrörelser under sömnen hos patienter med primär eller sekundär RLS (Evidensstyrka 3)*. Behandling med levodopa har också positiva effekter på patienternas sömn- och livskvalitet (Evidensstyrka 3)*. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt* för slutsatser om biverkningar av levodopa.

Fyra randomiserade placebokontrollerade studier av behandling med levodopa har inkluderats i utvärderingen. Dessa studier är alla av äldre datum (publicerade 1988–1999) och har i första hand utvärderat surrogatmättet

periodiska ben- och/eller armrörelser (PLM, "periodic limb movements") under sömnen. Förutom patienter med primär RLS har även patienter med sekundär sjukdomsform ingått i studierna.

Resultaten talar för att antalet PLM per timme minskar vid behandling med levodopa jämfört med placebo. Dock har utgångsvärden vid studiestart enbart redovisats i något enstaka fall, vilket gör att relevansen av effekten är svår att bedöma. Vidare tyder resultaten på att behandling med levodopa har positiva effekter på patienternas sömn- och livskvalitet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av levodopabehandling på patient-skattade sensoriska symtom (krypningar).

Det är angeläget att ytterligare studier genomförs för att klargöra levodopas effektivitet och biverkningar vid RLS.

Etiska aspekter

Kunskapen om eventuella sena biverkningar av dopaminerga medel vid behandling av RLS är begränsad. För patienter med svårare RLS finns idag få behandlingsalternativ och dopaminerga medel utgör ofta ett förstahandsval. Det finns emellertid risk för indikationsglidning, dvs att förskrivning av dopaminagonister sker till patienter med mildare symtom, där sjukdomen inte är förenad med långtidskomplikationer eller tilltagande sjuklighet. Från etisk synpunkt är det viktigt att i första hand de patienter som har störst nytta av läkemedelsbehandling får tillgång till sådan.

Ekonomiska aspekter

□ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt* för slutsatser om läkemedlens kostnadseffektivitet.

Kostnaden för regelbunden behandling med dopaminagonist kan uppskattas till 3 000–4 000 kronor per patient och år. Räknat per patient som får effekt av behandlingen blir kostnaden dock avsevärt högre och beräknas till 25 000–40 000 kronor beroende på hur respons definieras. Kostnaden för behandling med levodopa kan uppskattas till 500–1 500 kronor per patient och år beroende på dos och regelbundenhet i behandlingen. I denna uppskattning tas dock ingen hänsyn till vilka som får effekt av behandlingen.

**Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlaget som en slutsats grundas på;*

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med hög kvalitet eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med hög kvalitet och minst två studier med medelhög kvalitet.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhög kvalitet.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier är för få eller av otillräcklig kvalitet.

Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma kvalitet men vilkas resultat är motstridiga.

Dopaminerga medel vid restless legs syndrome

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Björn Holmberg**, med dr, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg,
- **Håkan Widner**, professor, överläkare, Universitetssjukhuset, Lund.

Rapporten har granskats av:

- **Björn Arvidson**, docent, Läkemiddelsverket, Uppsala,
- **Peter Mattsson**, docent, överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Projektledare:

- **Johan Wallin**, SBU, wallin@sbu.se

Problembeskrivning

Restless legs syndrome (RLS) är en neurologisk sjukdom som manifesteras som obehagliga och ibland smärt samma krypningar (parestesier) i extremiteterna. Symtomen uppträder vanligtvis i underbenen, men kan också förekomma i låren och armarna. Krypningarna uppkommer oftast under vila, kvälls- och nattetid, och medför att den drabbade kan känna ett kraftigt behov att röra på den påverkade kroppsdelen för att på så sätt mildra symtomen. Dessutom uppträder hos de flesta individer med RLS ofrivilliga muskelryckningar och regelbundna bensparkar under sömnen, så kallade PLM ("periodic limb movements"), vilket leder till uppvaknande flera gånger per natt. Vid svåra fall av RLS kan den drabbade endast tillgodogöra sig några få timmars sömn per natt med svår dagtrötthet och allmänpåverkan som följd. De sömnstörande effekterna av sjukdomen är vanligen vad som rapporteras orsaka mest lidande hos RLS-patienter eftersom svår sömnbrist försämrar såväl fysiologiska som psykiska funktioner. Trots att kunskapen om RLS har ökat de senaste decennierna är tillståndet sannolikt både underdiagnostiserat och underbehandlat inom dagens rutinsjukvård (för översikt se [1,2]).

För att bedöma symtomens svårighetsgrad vid RLS har skattningsskalan IRLS ("International restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome", se Bilaga 1) utvecklats [3]. Skalan består av tio frågor med fem svarsalternativ per fråga. På varje fråga får patienten gradera sina symtom från inga besvär (0 poäng) till mycket svåra besvär (4 poäng) och antalet poäng som kan uppnås sträcker sig således från 0 till 40. För att klassificera sjukdomens svårighetsgrad definieras 1–10 poäng som milda besvär, 11–20 som måttliga, 21–30

som svåra och 31–40 som mycket svåra. Skattningsskalan har visats ha både hög reliabilitet och god kriterievaliditet vid jämförelse med andra skattningsskalor som används för att bedöma svårighetsgraden av RLS [3].

I litteraturen förekommer även andra skattningsskalor, både sådana som används som komplement till IRLS för att göra en samlad bedömning av svårighetsgraden (t ex "clinical global impression rating" och "patient global impression rating") och sådana som särskilt utvecklats för att utvärdera exempelvis sömn- och livskvalitet. För att utvärdera sömn används ofta MOS sömnskala ("medical outcomes study sleep scale") [4] bestående av 12 frågor som ska täcka in hur patienten upplever sin sömnsituation i stort, men även andra sömnskalor förekommer (t ex "Epworth sleepiness scale"). Vid analysen av utfallet av MOS sömnskala delas sömnproblemen upp i ett antal domäner som redovisas separat (t ex sömnstörning, sömntid och dagtrötthet). För att bedöma livskvalitet används idag vanligen två skalor som båda utvecklats speciellt för patienter med RLS [5,6]. Den ena skalan [5] omfattar 18 delfrågor och ger en totalpoäng från 0 till 100, där lägre poäng indikerar sämre livskvalitet. Den andra skalan [6] omfattar 12 delfrågor och ger en totalpoäng från 60 till 0, där högre poäng indikerar sämre livskvalitet.

Beroende på uppkomstmekanism kan man dela in RLS i primär och sekundär sjukdomsform. Vid primär sjukdom finns ett tydligt ärftligt samband och ett antal gener med sannolik koppling till RLS har identifierats. Den sekundära sjukdomsformen orsakas av antingen annan bakomliggande sjukdom (t ex perifera nervskador, diabetes eller njursjukdom med uremi), eller brist på vissa viktiga mineraler eller vitaminer (t ex järn, folsyra eller vitamin B12). Av okänd orsak utvecklar många patienter med uremi RLS. Medan dialysbehandling inte tycks påverka RLS-symtomen finns studier som tyder på att patienter som genomgått njurtransplantation även fått sin RLS hävd.

Även om orsakerna till RLS ännu är ofullständigt utredda tyder forskningsrön på att tillståndet delvis kan bero på en felfunktion i vissa dopaminfrisättande delar av centrala nervsystemet. En nedsatt dopaminerg aktivitet i dessa delar skulle kunna medföra en störning av kroppens rörelsefunktioner och därmed orsaka de symtom som är typiska för RLS. Den dopaminerga aktiviteten kan förstärkas med dopaminreceptoraktiverande läkemedel (dopaminagonister), vilka har en direkt stimulerande effekt på mottagarnervcellerna, eller med levodopa som omvandlas till frisättningsbart dopamin genom en kroppsegen enzymatisk reaktion [2].

Tre dopaminagonister – pramipexol, ropinirol och rotigotin – är för närvarande godkända i Sverige för behandling av RLS. Därutöver finns ett antal dopaminagonister utan gällande indikation. Behandling med dessa läkemedel syftar till att mildra symtom av sjukdomen och är främst aktuell för patienter med måttlig till svår primär sjukdomsform. Levodopa används även vid lindrigare besvär och vid sekundär RLS. Levodopa är dock inte registrerat för behandling av RLS i Sverige.

Frågor och avgränsningar

- Lindrar behandling med dopaminerga medel patient-skattade symtom vid RLS?
- Medför behandling med dopaminerga medel förbättrad sömn, mindre dagtrötthet och/eller bättre livskvalitet vid RLS?
- Vilka biverkningar är förknippade med behandlingen?
- Vad kostar behandling med dopaminerga medel? Är den kostnadseffektiv?

Endast publicerade randomiserade kontrollerade studier (RCT) inkluderas i utvärderingen.

För dopaminagonister utgörs målgruppen av patienter med måttlig till svår primär RLS. För att en studie ska inkluderas krävs att primärt effektmått utgörs av patientens egen bedömning av symtomens svårighetsgrad med hjälp av skattningsskalan IRLS samt att minst 50 patienter ingår i varje studiegrupp. Vidare beaktas förbättring av sömn och minskad dagtrötthet med hjälp av MOS sömnskala samt förändringar i upplevd livskvalitet.

För levodopa inkluderas studier där både patienter med primär RLS och patienter med sekundär RLS kopplad till uremi ingår. För utvärdering av behandling med levodopa beaktas också surrogatmättet antal periodiska ben- och/eller armrörelser (PLM) per timme under sömnen mätt genom fysiologisk registrering av rörelseaktiviteten. Här ställs dock inga krav på antalet ingående patienter.

Behandling med dopaminerga medel

Dopaminagonister kan, beroende på sin kemiska struktur, delas in i två olika farmakologiska grupper, ergotaminbaserade respektive icke-ergotaminbaserade agonister. Pramipexol, ropinirol och rotigotin är icke-ergotaminbaserade dopaminagonister som binder till den så kallade D2-typen av dopaminreceptorer.

Pramipexol och ropinirol tas peroralt i tablettform. Dosereringen är individuell och ställs in för varje patient under de första veckorna med hänsyn till effekt och tolerabilitet. Rekommenderade dagliga startdoser är 0,25 mg för

ropinirol och 0,18 mg bas för pramipexol (motsvarar 0,25 mg salt). I allmänhet tas tablettorna i samband med eller 2–3 timmar före sänggåendet. Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation [7] är pramipexol eller ropinirol förstahandsmedel för patienter med primär RLS och måttliga till svåra besvär (IRLS >11). Rotigotin är en nyare dopaminagonist som tillförs genom huden via ett silikonbaserat plåster. En tänkbar fördel med att använda depotplåster är att en jämnare koncentration skulle kunna motverka att symtomen återkommer under dygnet.

Levodopa är en så kallad prekursor/prodrug till dopamin och kan omvandlas till frisättningsbart dopamin genom en kroppsegen enzymatisk reaktion (dekarboxylering). Till skillnad från dopamin passerar levodopa effektivt blodhjärnbarriären och kan därför nå målvävnaderna i centrala nervsystemet. Levodopa kan dock dekarboxyleras till dopamin såväl perifert som centralt och ges därför oftast i kombination med en perifer dekarboxylashämmare (benserazid eller karbidopa). Därmed kan andelen levodopa som når det centrala nervsystemet ökas och perifera effekter av dopamin, framför allt i form av illamående och kräkningar, kan minskas. Levodopa tas peroralt i samband med sänggåendet i doser om 100–200 mg per gång [8]. Utsöndringen av levodopa sker relativt snabbt och effekten är därmed kortvarig. För att uppnå jämnare plasmakoncentration av levodopa, och därmed både förlängd och jämnare effekt, finns läkemedlet även i form av depotkapslar. Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation [7] utgör behandling med levodopa förstahandsval för patienter med intermittenta lindriga besvär av sin RLS (IRLS <10). Levodopa är inte registrerat för behandling av RLS i Sverige.

Målgrupp

Förekomsten av RLS, inkluderande alla former av sjukdomen, har beräknats till 5–10 procent i den vuxna befolkningen i Europa och Nordamerika [9,10]. Uppskattningsvis omkring en fjärdedel av personer med RLS har så mycket besvär att de kan behöva medicinsk behandling [1,9], vilket motsvarar cirka 200 000 individer i Sverige. Kvinnor drabbas dubbelt så ofta som män och sjukdomen är vanligare hos äldre än hos yngre.

Indikationen för behandling med dopaminagonister vid RLS är måttlig till svår primär sjukdom.

Relation till andra behandlingsmetoder

För patienter med svår RLS finns idag få behandlingsalternativ och dopaminerga medel utgör ofta ett förstahandsval. Andra grupper av läkemedel som kan övervägas är exempelvis opioider och antiepileptika, vilka kan användas var för sig eller i olika kombinationer beroende på symtombild. Vid sekundär RLS bör eventuella behandlingsinsatser föregås av noggrann utredning, och

beroende på sjukdomsorsak kan symtomlindring uppnås exempelvis genom livsstilsförändringar, kostomläggning eller vitamin- och mineraltillskott.

Patientnytta

Dopaminagonister

Hälsoeffekter

Tio randomiserade kontrollerade studier där behandling med dopaminagonister undersöktes uppfyllde inklusionskriterierna [11–20] (Tabell 1). Av dessa avsåg tre studier pramipexol [12,15,20], fyra ropinirol [11,13,18,19], två rotigotin [14,17] och en kabergolin [16].

I huvudsak har studierna lagts upp på likartat sätt. Studierna var randomiserade och dubbelblindade med parallella grupper. Studiegrupperna utgjordes av vuxna patienter (18–80 år) med primär RLS och måttliga till svåra symtom enligt IRLS. I samtliga studier har aktiv behandling jämförts med placebo utom i studien av Trenkwalder och medarbetare [16] där kabergolin jämförts med levodopa.

I de flesta studier har patientpopulationen utgjorts av personer med känd RLS, varför all medicinering mot sjukdomssymtomen avbrutits minst en vecka före studiestart (så kallad "washout"). För att ställa in en optimal dos till varje patient har doserna successivt justerats under den första delen av behandlingsperioden enligt särskilda scheman. I placebogrupperna har motsvarande skenbara dosinställningar utförts. Efter titreringsperioderna har ytterligare dosjusteringar i allmänhet inte tillåtits. I tre av studierna har flera dosgrupper jämförts med en placebo-grupp [14,17,20]. Angivna exklusionskriterier omfattade vanligen annan sjukdom som påverkar RLS och tidigare känd behandlingsresistens. Studiernas resultat har genomgående analyserats enligt "intention to treat" (ITT), där ITT-populationerna vanligen definierats som alla randomiserade patienter med fullständiga baslinjedata.

Sammanlagt omfattade studiematerialet nära 4 000 patienter och majoriteten av studierna löpte över en period om 12 veckor (variationsvidd 6–30 veckor).

Beskrivning av inkluderade studier

I två av studierna [12,15] som undersökt behandling med pramipexol gjordes dosinställning under fyra veckor upp till maximalt 0,75 mg (salt) per dag. Genomsnittlig dos som användes vid studieslut var 0,42 [12] respektive 0,35 [15] mg per dag för pramipexolgrupperna. Motsvarande "placebos" har redovisats endast i studien av Oertel och medarbetare [15] och var 0,47 mg per dag. I den tredje studien [20] jämfördes fasta doser på 0,25; 0,5 och 0,75 mg per dag. Samtliga studier har redovisat

statistiskt säkerställda effekter avseende IRLS till fördel för pramipexol jämfört med placebo. I den dosjämförande studien [20] kunde ingen effektskillnad mellan dosgrupperna påvisas. Studiernas uppföljningstider varierade från 6 [15] till 12 [12,20] veckor.

I tre av studierna [11,18,19] som undersökt behandling med ropinirol användes doser från 0,25 upp till maximalt 4 mg per dag med inställning av dosen under 7–10 veckor. I den fjärde studien [13] tilläts doser på upp till 6 mg, men det anges inte under hur lång tid dosjusteringar gjordes. Samtliga studier har redovisat statistiskt säkerställda effekter avseende IRLS till fördel för ropinirol jämfört med placebo. Alla studier hade en uppföljningstid på 12 veckor och genomsnittliga³ doser som användes vid studieslut var 2,2 mg per dag för ropinirolgruppen respektive 3,3 mg per dag för placebogruppen.

Behandling med rotigotin har undersökts i två av de inkluderade studierna [14,17]. I studien av Oertel och medarbetare [14] jämfördes fasta doser på 0,5; 1; 2; 3 och 4 mg per dag mot placebo under sex veckor med upptitrering av dosen under upp till två veckor för grupperna som fick 3 respektive 4 mg per dag. En interimrapport med ettårsresultat från en pågående öppen långtidsuppföljning av denna studie har också publicerats [21]. I studien av Trenkwalder och medarbetare [17] jämfördes doserna 1; 2 och 3 mg per dag mot placebo under 27 veckor med upptitrering av dosen under upp till tre veckor för grupperna som fick 2 respektive 3 mg per dag. Nedtitrering av dosen tilläts vid ett tillfälle och gjordes för 20 respektive 18 procent av patienterna i grupperna som fick 2 respektive 3 mg per dag. Båda studierna har redovisat statistiskt säkerställda effekter avseende IRLS till fördel för rotigotin jämfört med placebo för alla dosgrupper utom för gruppen i studien av Oertel och medarbetare [14] som fick 0,5 mg per dag.

Ingen studie har identifierats som jämfört kabergolin med placebobehandling och som uppfyller inklusionskriterierna för denna utvärdering. I en studie av Trenkwalder och medarbetare [16] jämfördes behandling med kabergolin mot levodopa. Studien omfattade två perioder, en korttidsuppföljning med utvärdering efter 6–8 veckor samt en långtidsuppföljning med utvärdering efter 30 veckor. För korttidsuppföljningen var hypotesen att ingen skillnad föreligger i behandlingseffekt mellan grupperna ("non-inferiority"), medan hypotesen för långtidsuppföljningen var att behandling med kabergolin är effektivare än behandling med levodopa ("superiority"). Primära effektmått utgjordes för korttidsuppföljningen av IRLS

³ Beräknade medelvärden utifrån angivna medel- eller medianvärden.

och för långtidsuppföljningen av tid till avbrytande av studien pga förstärkning av symtomen (augmentation) eller förlust av effekt. Doserna ökades stegvis upp till 2 mg kabergolin per dag respektive 200 mg levodopa per dag under två respektive en vecka. Efter sex veckor gjordes ytterligare dosökning upp till 3 mg per dag för 17 procent av patienterna i kabergolingruppen och till 300 mg (med tillägg av 75 mg benserazid) per dag för

44 procent av patienterna i levodopagruppen, varefter dosnivåerna hölls låsta. Studiens resultat var till fördel för kabergolin i jämförelse med levodopa vid både korttidsuppföljningen (63 respektive 37 procents minskning i IRLS-poäng) och långtidsuppföljningen (61 respektive 34 procents minskning i IRLS-poäng, sekundärt effektmått). Det är dock svårt att med säkerhet bedöma om använda doser var ekvipotenta.

Tabell 1 Sammanfattning av de randomiserade kontrollerade primärstudier av dopaminagonister vid RLS som inkluderats i utvärderingen.

Författare År, referens	Studiedesign Studietyp Studieupplägg	Studiegrupper (antal patienter)	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Bogan 2006 [11]	<ul style="list-style-type: none"> RCT, PC, DB Ropinirol (0,25–4 mg/dag) Primär RLS IRLS-poäng ≥ 15 12 veckor Primärt effektmått: IRLS 	I: 187 K: 194 <u>Bortfall</u> I: 23 K: 27	<u>Baseline IRLS\pmSD</u> I: 22,0 \pm 5,0 K: 21,6 \pm 4,8 <u>Symtomförändring (medel\pmSE)</u> I: –62% (–13,6 \pm 0,6) K: –45% (–9,8 \pm 0,6) <u>Sömn (MOS sömnskala)</u> Sign till fördel för I för sömnstörning, sömntid och sömntillfredsställelse. Ingen sign skillnad i dagtrötthet <u>Livskvalitet</u> Sign till fördel för I	Hög studiekvalitet Dosjusteringar gjordes t o m vecka 10 Sponsrad av GlaxoSmithKline
Ferini-Strambi 2008 [12]	<ul style="list-style-type: none"> RCT, PC, DB Pramipexol (0,125–0,75 mg salt/dag) Primär RLS IRLS-poäng > 15 12 veckor Primärt effektmått: IRLS och MOS-skattning (sömnstörningsdomänen) 	I: 182 K: 187 <u>Bortfall</u> I: 27 K: 52	<u>Baseline IRLS\pmSD</u> I: 24,3 \pm 5,1 K: 24,6 \pm 5,8 <u>Symtomförändring (medel\pmSE)</u> I: –55% (–13,4 \pm 0,7) K: –39% (–9,6 \pm 0,7) <u>Sömn (MOS sömnskala)</u> Sign till fördel för I för sömnstörning och sömntillfredsställelse. Ingen sign skillnad i sömntid eller dagtrötthet <u>Livskvalitet</u> Sign till fördel för I	Hög studiekvalitet Dosjusteringar gjordes t o m vecka 4 Sponsrad av Boehringer Ingelheim
Kushida 2008 [13]	<ul style="list-style-type: none"> RCT, PC, DB Ropinirol (0,5–6 mg/dag) Primär RLS IRLS-poäng ≥ 20 12 veckor Primärt effektmått: IRLS 	I: 175 K: 184 <u>Bortfall</u> I: 24 K: 25	<u>Baseline IRLS\pmSD</u> I: 26,0 \pm iu K: 26,0 \pm iu <u>Symtomförändring (skillnad i medelvärde)</u> –4,11 (CI: –6,08; –2,14) till fördel för I, se kommentar <u>Sömn</u> Ej utvärderat <u>Livskvalitet</u> Ej utvärderat	Medelhög studiekvalitet Oklar beskrivning av under hur lång tid dosjusteringar gjordes. Resultat enbart presenterade som skillnad i medeleffekt (adjusted mean treatment difference), varför effektstorlekens relevans inte kan bedömas Sponsrad av GlaxoSmithKline

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, referens	Studiedesign Studietyper Studieupplägg	Studiegrupper (antal patienter)	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Oertel 2007 [15]	<ul style="list-style-type: none"> RCT, PC, DB Pramipexol (0,125–0,75 mg salt/dag) Primär RLS IRLS-poäng >15 6 veckor Primärt effektmått: IRLS och CGI-skattning 	I: 230 K: 115 <u>Bortfall</u> I: 12 K: 8	<u>Baseline IRLS±SD</u> I: 24,7±5,2 K: 24,9±5,4 <u>Symtomförändring (medel±SE)</u> I: -50% (-12,3±0,6) K: -23% (-5,7±0,9) <u>Sömn (VAS)</u> Sign till fördel för I <u>Livskvalitet</u> Ej utvärderat	Hög studiekvalitet Viktad randomisering 1:2. Dosjusteringar gjordes t o m vecka 4 Sponsrad av Boehringer Ingelheim
Oertel 2008a [14]	<ul style="list-style-type: none"> RCT, PC, DB Rotigotin depotplåster, 5 dosgrupper (I1: 0,5; I2: 1; I3: 2; I4: 3 och I5: 4 mg/dag) Primär RLS IRLS-poäng ≥15 6 veckor Primärt effektmått: IRLS 	I1: 52 I2: 64 I3: 49 I4: 65 I5: 56 K: 55 <u>Bortfall</u> I1: 8 I2: 5 I3: 5 I4: 1 I5: 7 K: 5	<u>Baseline IRLS±SD</u> I1: 27,8±6,0 I2: 28,2±5,4 I3: 28,0±5,4 I4: 27,4±6,1 I5: 28,2±6,6 I (medel): 27,9±5,9 K: 28,0±6,3 <u>Symtomförändring (medel±SD)</u> I1: -38% (-10,5±9,2) I2: -54% (-15,3±10,0) I3: -56% (-15,7±9,5) I4: -63% (-17,3±10,5) I5: -53% (-14,9±10,3) I (medel): -53% (-14,7±9,9) K: -33% (-9,3±9,6) <u>Sömn (RLS-6)</u> Sign till fördel för I2, I3 och I4 för sömntillfredsställelse. Ingen sign skillnad i dagtrötthet <u>Livskvalitet</u> Sign till fördel för I4	Hög studiekvalitet Successiv dosökning för grupperna I4 och I5 under 1 resp 2 veckor. I övrigt inga dosjusteringar tillåtna Sponsrad av Schwarz Pharma 1-årsresultat från öppen långtidsuppföljning av samtliga 310 patienter finns publicerade separat [21]
Trenkwalder 2004 [18]	<ul style="list-style-type: none"> RCT, PC, DB Ropinirol (0,25–4 mg/dag) Primär RLS IRLS-poäng ≥15 12 veckor Primärt effektmått: IRLS 	I: 147 K: 139 <u>Bortfall</u> I: 35 K: 30	<u>Baseline IRLS±SD</u> I: 24,4±5,8 K: 25,2±5,6 <u>Symtomförändring (medel±SE)</u> I: -45% (-11,0±0,7) K: -32% (-8,0±0,7) <u>Sömn (MOS sömnskala)</u> Sign till fördel för I för sömnstörning, sömntid, sömntillfredsställelse och dagtrötthet <u>Livskvalitet</u> Sign till fördel för I	Hög studiekvalitet Dosjusteringar gjordes t o m vecka 7 Sponsrad av GlaxoSmithKline

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, referens	Studiedesign Studietyp Studieupplägg	Studiegrupper (antal patienter)	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Trenkwalder 2007 [16]	<ul style="list-style-type: none"> • RCT, DB • I: Kabergolin max 3 mg/dag • K: Levodopa max 300 mg/dag • Primär RLS • IRLS-poäng ≥ 10 • 6–8 veckor, se kommentar • 30 veckor, se kommentar • Primärt effektmått: IRLS samt tid till avbrytande pga augmentation eller förlust av effekt 	I: 178 K: 183 <u>Bortfall</u> I: 74 K: 83	<u>Baseline IRLS\pmSD</u> I: 25,6 \pm 7,2 K: 25,8 \pm 6,2 <u>Symtomförändring (medel\pmSD), vecka 6–8</u> I: –63% (–16,2 \pm 10,2) K: –37% (–9,6 \pm 9,7) <u>Symtomförändring (medel\pmSD), vecka 30</u> I: –61% (–15,6 \pm 10,8) K: –34% (–8,8 \pm 10,7) <u>Sömn (RLS-6), vecka 30</u> Sign till fördel för I för sömntillfredsställelse. Dagtrötthet ej redovisat <u>Livskvalitet, vecka 30</u> Sign till fördel för I	Medelhög studiekvalitet Läkemedelsjämförande studie med en "non-inferiority"-period om 6–8 veckor och därefter en "cabergoline superiority"-period upp till totalt 30 veckor. Dosjusteringar gjordes t o m vecka 2 (kabergolin) respektive vecka 1 (levodopa). Svårbedöm- bart om använda doser är ekvi- potenta. Stort, men välbeskrivet bortfall efter randomisering. Oklar beskrivning av 57 patienter som ursprungligen rekryterats till studien men som aldrig randomiserades. Både ITT- och PP-analyser redovisade. ITT- population definierad som patienter med minst en utvärder- ing av det primära effektmåttet Sponsrad av Pfizer
Trenkwalder 2008 [17]	<ul style="list-style-type: none"> • RCT, PC, DB • Rotigotin depotplåster, 3 dosgrupper (I1: 1; I2: 2 och I3: 3 mg/dag) • Primär RLS • IRLS-poäng ≥ 15 • 27 veckor • Primärt effektmått: IRLS och CGI- skattning 	I1: 115 I2: 112 I3: 114 K: 117 <u>Bortfall</u> I1: 31 I2: 25 I3: 40 K: 49	<u>Baseline IRLS\pmSD</u> I1: 28,1 \pm 6,3 I2: 28,2 \pm 6,1 I3: 28,0 \pm 5,9 I (medel): 28,1 \pm 6,1 K: 28,1 \pm 6,3 <u>Symtomförändring (medel\pmSE)</u> I1: –49% (–13,7 \pm 0,9) I2: –57% (–16,2 \pm 0,9) I3: –60% (–16,8 \pm 0,9) I (medel): –55% (–15,6 \pm 0,9) K: –31% (–8,6 \pm 0,9) <u>Sömn (MOS sömnskala)</u> Fördel för I för sömnstörning, sömntid, sömntillfredsställelse och dagtrötthet (statistik ej redovisad) <u>Livskvalitet</u> Fördel för I (statistik ej redovisad)	Hög studiekvalitet Successiv dosökning under 3 veckor. Nedjustering av dos tilläts vid ett tillfälle under studieperioden Sponsrad av Schwarz Biosciences
Walters 2004 [19]	<ul style="list-style-type: none"> • RCT, PC, DB • Ropinirol (0,25–4 mg/dag) • Primär RLS • IRLS-poäng ≥ 15 • 12 veckor • Primärt effektmått: IRLS 	I: 136 K: 131 <u>Bortfall</u> I: 29 K: 29	<u>Baseline IRLS\pmSD</u> I: 23,6 \pm 5,9 K: 24,8 \pm 5,4 <u>Symtomförändring (medel\pmSE)</u> I: –47% (–11,2 \pm 0,8) K: –35% (–8,7 \pm 0,8) <u>Sömn (MOS sömnskala)</u> Sign till fördel för I för sömn- störning, sömntid, sömntillfreds- ställelse och dagtrötthet <u>Livskvalitet</u> Ingen sign skillnad	Hög studiekvalitet Dosjusteringar gjordes t o m vecka 7 Sponsrad av GlaxoSmithKline

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, referens	Studiedesign Studietyper Studieupplägg	Studiegrupper (antal patienter)	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Winkelman 2006 [20]	<ul style="list-style-type: none"> • RCT, PC, DB • Pramipexol, 3 dosgrupper (I1: 0,25; I2: 0,5 och I3: 0,75 mg salt/dag) • Primär RLS • IRLS-poäng >15 • 12 veckor • Primärt effektmått: IRLS och CGI- skattning 	I1: 88 I2: 80 I3: 90 K: 86 <u>Bortfall</u> I1: 10 I2: 19 I3: 23 K: 11	<u>Baseline IRLS±SD</u> I1: 23,4±4,9 I2: 22,9±5,1 I3: 24,1±5,2 I (medel): 23,4±5,1 K: 23,5±5,2 <u>Symtomförändring (medel±SE)</u> I1: -55% (-12,8±iu) I2: -60% (-13,8±iu) I3: -58% (-14,0±iu) I (medel): -58% (-13,5±iu) K: -40% (-9,3±iu) <u>Sömn (Epworth sleepiness scale)</u> Ingen sign skillnad mellan grupperna <u>Livskvalitet</u> Sign till fördel för I	Hög studiekvalitet Successiv dosökning under 3 veckor. I övrigt inga dosjusteringar tillättna under studieperioden. Ingen skillnad i effekt mellan dosgrupperna Sponsrad av Boehringer Ingelheim

CGI = Clinical global impression; CI = Konfidensintervall; DB = Dubbelblind; I = Interventionsgrupp; IRLS = International restless legs severity scale; ITT = Intention to treat; iu = Ingen uppgift; K = Kontrollgrupp; MOS = Medical outcomes study; PC = Placebokontrollerad; PP = Per protokoll; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RLS = Restless legs syndrome; SD = Standardavvikelse; SE = Standardfel; VAS = Visuellt analog skala

Metaanalys av IRLS

En metaanalys som genomförts inom ramen för denna utvärdering visar att behandling med dopaminagonist leder till signifikant bättre symtomlindring (mätt genom IRLS-skattning) än placebo (Figur 1). I analysen ingår alla inkluderade studier förutom studien av Trenkwalder och medarbetare [16], där kabergolin jämförts med levodopa, och studien av Kushida och medarbetare [13], där IRLS-resultaten enbart har presenterats som skillnad i medel-effekt mellan grupperna (se Tabell 1). För de studier som jämfört flera dosgrupper [14,17,20] har grupperna kombinerats vid beräkning av effektstorlek och standardavvikelse (SD) i analysen. Vidare har data beräknats utifrån randomiserad dos i de fall dosen har justerats under studieperioden.

I medeltal hade patienterna en IRLS-poäng på cirka 25 vid studiestart. I genomsnitt skattade patientgruppen som fått aktiv behandling 4,7 poäng lägre på IRLS efter behandlingsperioden jämfört med placebogruppen. Jämfört med utgångsläget vid studiestart var patienternas IRLS-poäng i medeltal 13,2 poäng (53 procent) lägre i interventionsgruppen och 8,6 poäng (35 procent) lägre i placebogruppen, vilket innebär en effektskillnad mellan aktiv behandling och placebo på 18 procentenheter. I en

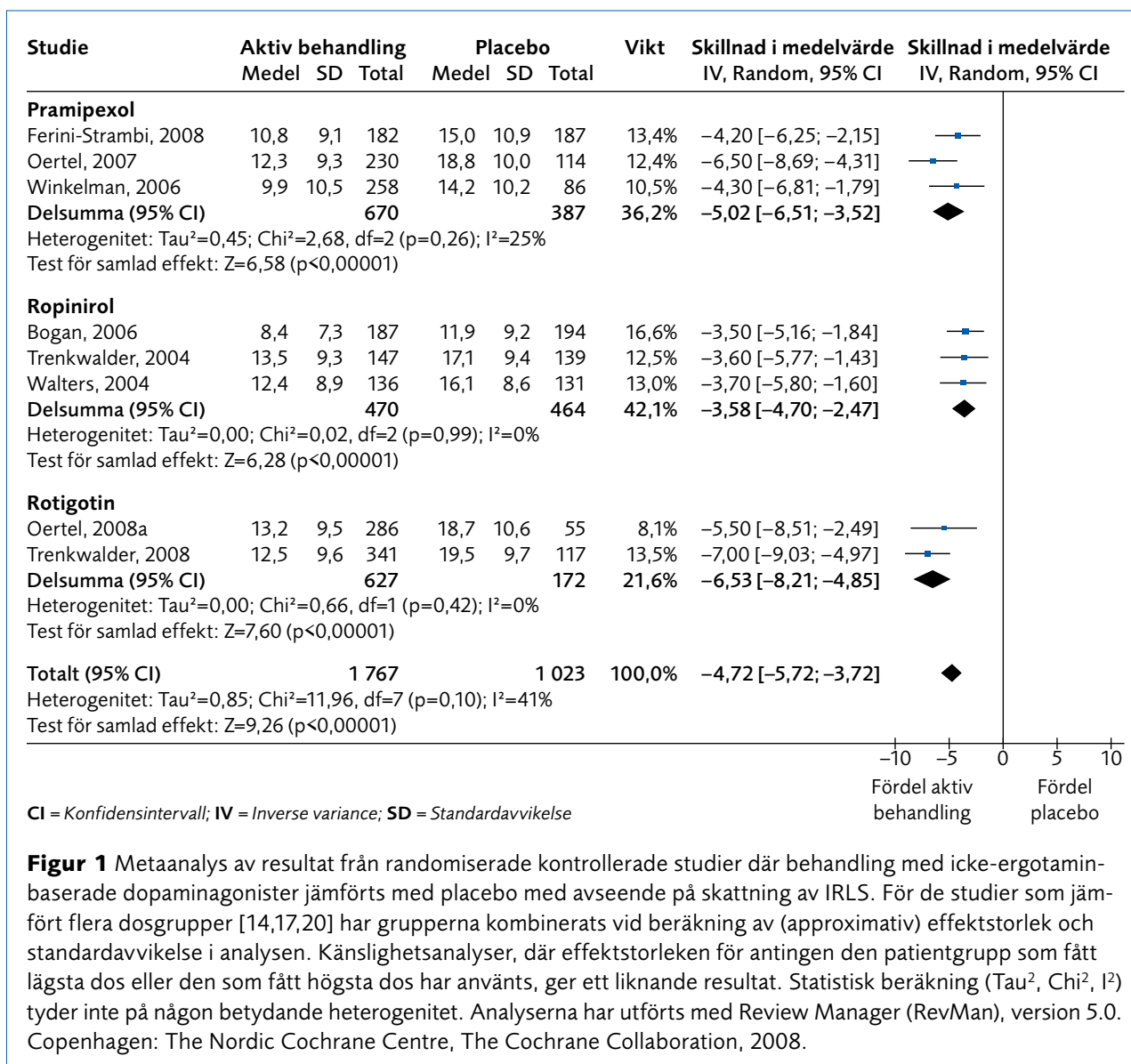
nyligen publicerad metaanalys har effekter i samma storleksordning (-4,93; 95% CI⁴, -6,42 till -3,43) rapporterats [22].

Effekter på sömn och dagtrötthet

Majoriteten av studierna som separat utvärderat behandlingseffekter på sömn och dagtrötthet, utöver de komponenter som ingår i IRLS, har analyserat de fyra domänerna av MOS sömnskala: sömnstörning ("sleep disturbance"), sömntid, sömntillfredsställelse ("sleep adequacy") och dagtrötthet [11,12,17–19]. Patienter som fått aktiv behandling skattade i medeltal 17 procentenheter lägre för sömnstörning, 0,5 timmar mer sömntid, 37 procentenheter högre för sömntillfredsställelse och 16 procentenheter lägre för dagtrötthet efter behandlingsperioden jämfört med de patienter som fått placebo. För den studie som studerat flera dosgrupper [17] har medelvärdet för alla dosgrupperna använts för approximation av effektstorleken. Hur de enskilda studiernas resultat fallit ut för varje domän vid statistisk signifikantestning återfinns i Tabell 1.

I en nyligen publicerad metaanalys av effekten av ropinirol på sömn vid RLS har effekter i samma storleksordning rapporterats [23].

⁴ Konfidensintervall.



Figur 1 Metaanalys av resultat från randomiserade kontrollerade studier där behandling med icke-ergotamin-baserade dopaminagonister jämförts med placebo med avseende på skattning av IRLS. För de studier som jämfört flera dosgrupper [14,17,20] har grupperna kombinerats vid beräkning av (approximativ) effektstorlek och standardavvikelse i analysen. Känslighetsanalyser, där effektstorleken för antingen den patientgrupp som fått lägsta dos eller den som fått högsta dos har använts, ger ett liknande resultat. Statistisk beräkning (Tau², Chi², I²) tyder inte på någon betydande heterogenitet. Analyserna har utförts med Review Manager (RevMan), version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

Livskvalitet

Samtliga studier utom två [13,15] har utvärderat effekter på livskvalitet och två olika skattningsskalor har förekommit. I fem av studierna [11,12,18–20] användes en skala framtagen av Abetz och medarbetare [5] och i resterande tre studier [14,16,17] användes en skala som utarbetats av Kohnen och medarbetare [6]. Enligt de studier som använt Abetz skala bedömde de patienter som fått aktiv behandling i medeltal sin livskvalitet som 7 procentenheter högre efter behandlingsperioden jämfört med de patienter som fått placebo. Motsvarande förändring i de studier som använt Kohnens skala var 18 procentenheter till fördel för aktiv behandling (den läkemedelsjämförande studien [16] exkluderad). För de studier som studerat flera dosgrupper [14,17,20] har medelvärdet för alla dosgrupperna använts för approximation av effektstorleken. Hur de enskilda studi-

ernas resultat fallit ut vid statistisk signifikanstestning återfinns i Tabell 1.

Biverkningar

Frekvensen av biverkningar var i studierna i genomsnitt 75 procent (variationsvidd 52–86) i interventionsgrupperna och 63 procent (41–80) i kontrollgrupperna. De flesta av biverkningarna har bedömts som milda eller måttliga och vanligast var bl a illamående, huvudvärk och somnolens eller trötthet (Tabell 2).

I genomsnitt avbröt 12 procent (3–26) av patienterna i interventionsgrupperna och 7 procent (3–26) i kontrollgrupperna studien i förtid pga biverkningar. De högre frekvenserna (26 procent i båda grupperna) har rapporterats i den läkemedelsjämförande studien där kabergolin jämförts med levodopa [16].

Allvarliga komplikationer har i de flesta fall bedömts som orelaterade till behandling. Det har dock inte kunnat utslutas i samtliga fall att den aktuella komplikationen haft en koppling till läkemedelsbehandlingen. I den läkemedelsjämförande studien [16] bedömdes tre komplikationer i vardera behandlingsgruppen som allvarliga och behandlingsrelaterade. I kabergolingruppen var två av fallen kardiella biverkningar och ett fall andningssvårigheter. I levodopagruppen rapporterades depressivitet, självmordsbenägenhet och hjärtklappning. I rotigotinstudien [14] observerades EKG-förändringar hos en pacemakeropererad patient med sedan tidigare känd arythmi. Av totalt 25 patienter som drabbades av en allvarlig komplikation under rotigotinbehandling i studien av Trenkwalder och medarbetare [17], bedömdes tio fall vara behandlingsrelaterade. Sex av dessa var allvarliga lokala hudreaktioner, som dock gått tillbaka efter att behandlingen avbrutits. Övriga fyra fall utgjordes av förhöjda levervärden, försämrad tinnitus, frånvaro av respons på antikoagulationsbehandling och EKG-förändringar.

Kabergolin är en dopaminagonist av ergotamintyp och skiljer sig därmed i sin kemiska struktur från övriga agonister (icke-ergotaminbaserade) som ingår i denna utvärdering. Ergotaminbaserade dopaminagonister har i hög grad blivit inaktuella sedan risk för kardiella biverkningar och fibrotiska hjärtklaffförändringar uppmärksammas vid behandling av patienter med Parkinsons sjukdom [24,25]. Enligt Läkemedelsverkets rekommendationer kan dock dopaminagonister av ergotamintyp övervägas om regelbunden kardiologisk kontroll utförs [7,26]. Med tanke på den godartade karaktären hos RLS får dock dessa preparat anses olämpliga och enbart övervägas i terapiresistenta fall.

Det är inte heller helt klarlagt om även icke-ergotaminbaserade agonister kan ge fibrotiska hjärtklaffförändringar. Därför bör alltid särskild uppmärksamhet ägnas åt denna typ av förändringar.

Någon systematisk litteratursökning efter andra studietyper än RCT för att identifiera eventuella biverkningar omfattas inte av denna utvärdering. Den information om biverkningar vid behandling av RLS som ges i Fass base-

ras i huvudsak på kliniska studier med begränsad uppföljning och stämmer väl överens med vad som framkommit i denna utvärdering. Vid behandling av Parkinsons sjukdom används ofta betydligt högre doser än vid RLS, varvid risken för bl a mer allvarliga psykiska biverkningar ökar (Fass).

Samlad bedömning

Studieresultaten talar entydigt för att behandling med dopaminagonist har en positiv effekt på patienternas symtomskattning (IRLS) vid primär, måttlig till svår RLS. Studierna visar vidare att behandling med dessa läkemedel medför en förbättrad sömnsituation och bättre livskvalitet. Läkemedlen ger dock milda till måttliga biverkningar, och även svårare förekommer. Klart fler patienter som fick aktiv behandling avbröt studierna i förtid pga biverkningar jämfört med patienter som fick placebo (12 respektive 7 procent).

Den relativt höga förekomsten av biverkningar i interventionsgruppen utgör också ett tänkbart problem i själva studiesituationen. Förutom att påverka bortfallet finns risk att forskaren och/eller patienten tror sig ha möjlighet att avgöra grupptillhörigheten. Därmed kan det blindade studieupplägget äventyras. Risken kan dock minskas, bl a genom långsam dosinställning eller tillägg av biverkningsmotverkande medel (antiemetika) i interventionsgruppen. Samtliga inkluderade studier av dopaminagonisterna har tillämpat gradvis dosökning, medan ingen av studierna har använt tillägg av antiemetikum.

Placeboeffekterna i studierna avseende symtomskattning (IRLS) är genomgående stora (i medeltal 35 procent), vilket dock är förväntat. Placeboeffekter i denna storleksordning är inte ovanliga och möjligen särskilt påtagliga vid behandling av sjukdomstillstånd som har koppling till dopaminerga eller opioida system [27].

Med tanke på sjukdomens mångåriga förlopp är observationstiderna i studierna relativt korta och få studier har mer än 12 veckors uppföljning. Det innebär att kunskapen är mycket begränsad om läkemedlens effekter vid RLS på längre sikt och om risken för sena biverkningar.

Tabell 2 Biverkningar av dopaminagonister vid RLS.

Studiegrupp	Totalt (%)	Illamående (%)	Huvudvärk (%)	Somnolens eller trötthet (%)	Lokal hudreaktion ⁵ (%)
Interventionsgrupp	75	27	16	12	30
Kontrollgrupp	63	8	14	7	2

⁵ Gäller endast behandling med rotigotinplåster.

Studieresultaten tyder på att de tre dopaminagonisterna pramipexol, ropinirol och rotigotin har likvärdiga effekter avseende såväl symtomlindring som biverkningar. Det saknas dock studier som jämfört dessa läkemedel med varandra. Som påpekas ovan bör särskild försiktighet iakttas vid användning av kabergolin (och andra ergotaminbaserade agonister) pga risken för kardiella biverkningar och fibros.

Samtliga inkluderade studier av dopaminagonisterna är industrisponsrade. Dessutom är flera av de ansvariga forskarna representerade i fler än en studie. Vidare finns risk för publikationsbias, vilket innebär att eventuella studier med negativa resultat inte har publicerats. Distributionen av de ingående studiernas resultat i en så kallad "funnel plot" (visas ej) tyder dock inte på någon större risk för publikationsbias.

Den patientpopulation som inkluderats i studierna är selekterad. I många av studierna har exempelvis intolerans mot eller förekomst av symtomförstärkning (så kallad augmentation) till följd av tidigare behandling utgjort ett exklusionskriterium. Det kan därför inte uteslutas att urvalet är snedvridet till förmån för patienter som tidigare uppvisat respons på behandling med dopaminerga medel (dopaminagonist eller levodopa). Det saknas i allmänhet uppgifter om hur stor del av den studerade patientpopulationen som inte tidigare behandlats med dopaminerga medel.

Som alltid vid användning av symtomskalor för att utvärdera svårighetsgraden av en sjukdom och effekten av behandling, är det svårt att definiera vad som är minsta kliniskt relevanta effekt. I metaanalysen visas att den genomsnittliga effektskillnaden mellan aktiv behandling och placebo var 4,7 poäng på IRLS.

Behandling av RLS med dopaminerga medel kan leda till augmentation. De aktuella studierna tyder inte på att det föreligger någon större risk för augmentation. Med tanke på studiernas relativt korta uppföljningstider är denna bedömning dock mycket osäker varför risken för augmentation behöver studeras närmare.

Levodopa

Fyra randomiserade kontrollerade studier som jämfört behandling med levodopa mot placebo har identifierats [8,28–30] (Tabell 3). De placebokontrollerade studierna var små och omfattade totalt cirka 80 patienter, av vilka ett 20-tal var uremiska patienter med sekundär RLS. Studierna är genomgående av äldre datum och den senaste studien som identifierats är publicerad 1999. I samtliga studier har "crossover"-design tillämpats. Det innebär att en studiegrupp fått aktiv behandling under en första period och sedan placebo under en andra period. Omvänt

har den grupp av patienter som fick placebo under den första perioden fått aktiv behandling under den andra perioden. Alla studier var dubbelblindade och utvärderade surrogatmättat antal periodiska ben- och/eller armrörelser (PLM) per timme under sömnen mätt genom fysiologisk registrering av rörelseaktiviteten samt minst en sömnp parameter. Därutöver har skattning av sensoriska symtom redovisats i studierna av Brodeur och medarbetare samt Walker och medarbetare [29,30]. Effekter på livskvalitet har redovisats i studierna av Trenkwalder och medarbetare samt Benes och medarbetare [8,28].

Samlad bedömning

Samtliga inkluderade studier visar att antalet PLM per timme minskar vid behandling med levodopa jämfört med placebo. Dock har utgångsvärden för antal PLM per timme vid studiestart redovisats i endast en av studierna [28], vilket gör att relevansen av effekten är svår att bedöma. Uppföljningstiderna i studierna är mycket korta och sträcker sig som mest över fyra veckor.

Effekter på patientskattade sensoriska symtom har redovisats endast i de två mycket små studierna [29,30] och inga tydliga skillnader har kunnat observeras. Gällande såväl sömn (tid och/eller kvalitet) som livskvalitet har skillnader till fördel för aktiv behandling observerats i de två större studierna [8,28], men inte i de två mindre. Det är möjligt så att effektskillnaderna inte är tillräckligt stora för att kunna påvisas statistiskt i dessa studier med vardera färre än tio patienter.

Viktiga förutsättningar vid "crossover"-design är dels att sjukdomstillståndet är stabilt över tid (kroniskt), dels att effekten av behandlingen är tillfällig och innebär låg risk för en kvarvarande läkemedelseffekt under den efterföljande placeboperioden (så kallad "carryover"-effekt). Vid misstanke om att risk för "carryover"-effekter föreligger är det väsentligt att det finns en tillräcklig "washout"-period mellan behandlingarna. En fördel med "crossover"-designen är att patienterna utgör sina egna kontroller och att variabiliteten mellan patienterna på så sätt blir mindre. Då utsöndringen av levodopa sker relativt snabbt och effekten är kortvarig, kan risken för "carryover"-effekter i studierna bedömas som låg.

Förekomst av biverkningar har redovisats bara i de två större studierna. I studien av Benes och medarbetare [28] har 80 procent av patienterna rapporterat minst en biverkning, medan motsvarande siffra i studien av Trenkwalder och medarbetare [8] var 47 procent. Bland annat förekom försämring av grundsjukdomen, huvudvärk, muntorrhet och diarré. Biverkningarna var relativt jämnt fördelade mellan levodopa- och placebobehandling i båda studierna. Sammanlagt fyra patienter (två i respektive studie) avbröt sitt deltagande i studien i förtid pga biverkningar.

Samtliga fall bedömdes som sannolikt orelaterade till behandlingen. Det aktuella studiematerialet är dock för litet för att dra några slutsatser om biverkningar.

Det finns en risk att behandling av RLS med levodopa leder till en förstärkning av symtomen (augmentation). Det aktuella studiematerialet är dock för litet för att bedöma detta.

Tabell 3 Sammanfattning av de randomiserade kontrollerade primärstudier av levodopa vid RLS som inkluderats i utvärderingen.

Författare År, referens	Studiedesign Studietyper Studieupplägg	Studiegrupper (antal patienter)	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Benes 1999 [28]	<ul style="list-style-type: none"> RCT, PC, DB, crossover Levodopa/benserazid (100/25–200/50 mg/dag) Primär eller sekundär (uremi) RLS RLS enligt IRLS diagnoskriterier, sömnstörning och PLM. Uremiska patienter dialys 2–3 ggr/vecka 4+4 veckor Effektmaßt: PLM, tid i säng utan benrörelser och sömnkvalitet 	35 (cross-over) <u>Bortfall</u> 3	<p><u>PLM/tim±SD</u> I: 26,2±24,5 (–47%) K: 53,0±34,0 (+7%)</p> <p><u>Sömnkvalitet</u> Sign till fördel för I</p> <p><u>Livskvalitet</u> Sign till fördel för I</p>	<p>Medelhög studiekvalitet</p> <p>Washout 2 veckor före start undantaget lågdos benzodiazepin för uremipatienter. Ingen washout mellan behandlingsperioderna. Initial dos 100/25 mg/dag med möjlig upptitrering till 200/50 mg/dag t o m vecka 3</p> <p>PLM/tim vid baseline: 49,5±29,2 (SD)</p> <p>28 patienter med primär och 3 med sekundär RLS (uremiska patienter)</p>
Brodeur 1988 [29]	<ul style="list-style-type: none"> RCT, PC, DB, crossover Levodopa/benserazid (100/25 mg/dag) Kliniska RLS-symtom samt fördröjd insomning 2+2 veckor Effektmaßt: patientskattad smärta eller parestesier i extremiteterna, sömntid och PLM 	6 (cross-over) <u>Bortfall</u> 0	<p><u>Skattad smärta eller parestesier i extremiteterna</u> Armar: Sign till fördel för I Ben: Ingen sign skillnad</p> <p><u>PLM/tim±SD</u> I: 10,3±8,9 K: 36,9±14,6</p> <p><u>Sömntid</u> Ingen sign skillnad</p>	<p>Låg studiekvalitet</p> <p>Washout 2 veckor före start och 1 vecka mellan behandlingsperioderna</p> <p>Uppgift saknas om PLM/tim vid baseline</p>
Trenkwalder 1995 [8]	<ul style="list-style-type: none"> RCT, PC, DB, crossover Levodopa/benserazid (100/25–200/50 mg/dag) Primär eller sekundär (uremi) RLS Kliniska RLS-symtom, sömnstörning och PLM 4+4 veckor Effektmaßt: PLM, sömntid och sömnkvalitet 	32 (cross-over) <u>Bortfall</u> 4	<p><u>PLM/tim±SD</u> I: 45±46 K: 63±48</p> <p><u>Sömntid</u> I: 5,27±1,57 tim K: 4,68±2,13 tim</p> <p><u>Sömnkvalitet</u> Sign till fördel för I</p> <p><u>Livskvalitet</u> Sign till fördel för I</p>	<p>Medelhög studiekvalitet</p> <p>Washout 10 dagar före start. Initial dos 100/25 mg/dag med möjlig upptitrering till 200/50 mg/dag t o m vecka 2</p> <p>Uppgift saknas om PLM/tim vid baseline</p> <p>17 patienter med primär och 11 med sekundär RLS (uremiska patienter)</p>
Walker 1996 [30]	<ul style="list-style-type: none"> RCT, PC, DB, crossover Levodopa/carbidopa (100/25 mg/dag) Sekundär (uremi) RLS Kliniska RLS-symtom och sömnstörning 1+1 veckor Effektmaßt: PLM, sömntid och sömnkvalitet 	8 (cross-over) <u>Bortfall</u> 3	<p><u>Symtomskattning</u> Ingen sign skillnad</p> <p><u>PLM/tim±SD</u> I: 61,0±28,3 K: 101,0±29,1</p> <p><u>Sömntid</u> Ingen sign skillnad</p> <p><u>Sömnkvalitet</u> Ingen sign skillnad</p>	<p>Låg studiekvalitet</p> <p>Washout 1 vecka före start och 1 vecka mellan behandlingsperioderna. 1 patient fick sederande läkemedel under placeboperioden</p> <p>Uppgift saknas om PLM/tim vid baseline</p>

DB = Dubbelblind; I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp; PC = Placebokontrollerad; PLM = Periodic limb movements; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RLS = Restless legs syndrome; SD = Standardavvikelse

Användning av metoden i Sverige

Pramipexol, ropinirol och rotigotin är godkända för behandling av måttlig till svår primär RLS. Levodopa är däremot inte registrerat för behandling av RLS. Den faktiska användningen av dopaminerga medel vid RLS är inte närmare känd.

Ekonomiska aspekter

Kostnad

Kostnaden för regelbunden behandling med Sifrol® (pramipexol, Boehringer Ingelheim) och Adartrel® (ropinirol, GlaxoSmithKline) är i storleksordningen 3 000–4 000 kronor per patient och år. Räknat per patient som får effekt av behandlingen blir kostnaden dock avsevärt högre. I Läkemedelsförmånsnämndens (nuvarande Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) beslut om att inkludera Adartrel® i läkemedelssubventionen anges denna kostnad till mellan 25 000 och 40 000 kronor, beroende på hur respons definieras. Kostnaden för behandling med levodopa kan uppskattas till 500–1 500 kronor per patient och år, beroende på dos och regelbundenhet i behandlingen. I denna uppskattning tas dock ingen hänsyn till vilka som får effekt av behandlingen.

Kostnadseffektivitet

Endast en relevant hälsoekonomisk studie har påträffats [31]. Denna studie är sponsrad av Boehringer Ingelheim, tillverkaren av Sifrol® (pramipexol). Det är en modellanalys avseende kostnadseffektiviteten av pramipexol jämfört med ingen behandling respektive ropinirol vid måttlig till mycket svår primär RLS. Med hjälp av en Markovmodell gjordes beräkningar avseende förhållandena i Storbritannien respektive Sverige. Hälstillstånden i modellen baserades på bedömningar enligt IRLS. Kostnadsuppgifter och nyttovärden byggde på data från kliniska studier, en patientenkät och bedömningar av en expertpanel från de båda länderna.

För svenskt vidkommande resulterade modellberäkningarna i att användning av pramipexol leder till kostnadsbesparingar jämfört med såväl ingen behandling (2 381 SEK) som behandling med ropinirol (3 564 SEK). Effekten av pramipexol i termer av vunna kvalitetsjusterade levnadsår var 0,095 jämfört med ingen behandling och 0,007 jämfört med ropinirol. En känslighetsanalys visade att dessa resultat var robusta. Slutsatsen av analysen blev därmed att pramipexol är kostnadseffektivt jämfört med alternativt ingen behandling respektive ropinirol vid måttlig till mycket svår primär RLS. Vad gäller jämförelsen mellan pramipexol och ropinirol har dock såväl de båda läkemedlens effekter som kostnader bedömts som likvärdiga i denna utvärdering.

Läkemedelsförmånsnämndens beslut att inkludera Sifrol® och Adartrel® i läkemedelsförmånerna är villkorliga pga rådande osäkerhet om långtidseffekter. De berörda företagen ska senast den 31 oktober 2009 (Adartrel®) respektive den 28 februari 2010 (Sifrol®) inkomma med studier som belyser preparatens långtidseffekter, samt därtill kopplade hälsoekonomiska analyser.

Mot denna bakgrund bedöms det vetenskapliga underlaget vara otillräckligt för att dra säkra slutsatser om de aktuella läkemedlens kostnadseffektivitet.

Sjukvårdens struktur och organisation

Behandling med dopaminerga medel förväntas inte ge någon större påverkan på sjukvårdens struktur och organisation. Det är dock viktigt att eventuell läkemedelsbehandling föregås av noggrann utredning. Eftersom en stor del av patienterna med symtom på RLS förväntas söka hjälp för sina besvär inom primärvården kan vissa kompetenshöjande insatser komma att behövas. Trots att kunskapen om RLS har ökat de senaste decennierna är tillståndet sannolikt både underdiagnostiserat och underbehandlat inom dagens rutinsjukvård.

Etiska aspekter

Kunskapen om eventuella sena biverkningar av dopaminerga medel vid behandling av RLS är begränsad. För patienter med svårare RLS finns idag få behandlingsalternativ och dopaminerga medel utgör ofta ett förstahandsval. Det finns emellertid en risk för indikationsglidning, dvs att förskrivning av dopaminagonister sker till patienter med mildare symtom där sjukdomen inte är förenad med långtidskomplikationer eller tilltagande sjuklighet.

Denna utvärdering visar endast på effekter för patienter som uppfyller kriterierna för RLS. Noggrann uppföljning av behandlingseffekt och eventuella biverkningar är angelägen som underlag för fortsatt förskrivning. Biverkningar måste registreras och man bör även under lång tid vara uppmärksam på nya och ovanliga symtom. Från etisk synpunkt är det viktigt att i första hand de patienter som har störst nytta av läkemedelsbehandling får tillgång till sådan.

Forskningsbehov

Jämfört med dopaminagonisterna finns det få studier av tillräcklig kvalitet avseende behandling med levodopa vid RLS. De randomiserade studier som identifierats är små och har mycket korta uppföljningstider. Vidare är det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av levodopa på patientskattade sensoriska symtom mycket begränsat. Det är angeläget att ytterligare studier genomförs för att klargöra effekten av levodopa vid RLS. På grund av att det saknas ekonomiska incitament för läkemedelsföretagen att genomföra studier av behandling med levodopa är alternativ finansiering önskvärd.

Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase t o m augusti 2009. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Tabell 4. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

Kvalitetsgranskning

Endast randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i litteraturgenomgången. Abstraktlistor som genererades vid databassökningen granskades av de två sakkunniga oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna rekviderades i fulltext. Som stöd för bedömningen användes en granskningsmall och studierna graderades med måtten hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Bedömningen av studiekvalitet har gjorts

Tabell 4 Sökstrategi.

PubMed 1950–2009 (augusti)				
Sökstrategi: effekt av dopaminagonister och ekonomiska aspekter				
Restless legs syndrome Restless legs syndrome (TW)	AND	Dopamine agonists Antiparkinson agents Levodopa (SN) Levodopa (TW) Pramipexol(e) (TW) Rotigotine (TW) Ropinorol(e) (TW) Cabergolin(e) (TW) Tergurid(e) (TW) Pergolid(e) (TW) Apomorphin(e) (TW) Lisurid(e) (TW) Bromocriptin(e) (TW) Sumanriole (TW)	AND	Randomized controlled trial (PT) Random (TW) Randomised (TW) Randomized (TW) Randomly (TW) Costs and cost analysis /economics Cost effectiveness (TW) Cost benefit (TW) Cost utility (TW)
Cochrane Library version 3–2009				
Sökstrategi: effekt av dopaminagonister och ekonomiska aspekter				
Restless legs syndrome Restless legs syndrome (TW)	AND	Dopamine agonists Antiparkinson agents Levodopa (ti, ab, kw) Pramipexol(e) (ti, ab, kw) Rotigotine (ti, ab, kw) Ropinorol(e) (ti, ab, kw) Cabergolin(e) (ti, ab, kw) Tergurid(e) (ti, ab, kw) Pergolid(e) (ti, ab, kw) Apomorphin(e) (ti, ab, kw) Lisurid(e) (ti, ab, kw) Bromocriptin(e) (ti, ab, kw) Sumanriole (ti, ab, kw)		
Embase 1974–2009 (augusti)				
Sökstrategi: effekt av dopaminagonister				
Restless legs syndrome	AND	Dopamine receptor stimulating agent/exp Antiparkinson agent/exp	AND	Randomized controlled trial/lim

Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. TW = text word; PT = publication type; SN = substance name; / = subheading

Söktermerna i Cochrane Library har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. ti = title; ab = abstract; kw = keyword

Söktermerna i Embase har utgjorts av nyckelord specifika för databasen. /exp = explode; /lim = limits

bl a med hänsyn till studiestorlek, randomisering, blindning, bortfall och effektmått. Data från studierna infördes i en tabell tillsammans med bedömd studiekvalitet samt eventuella kommentarer. Slutsatserna grundas i enlighet med SBU:s metodik enbart på de studier som bedömts ha hög eller medelhög kvalitet.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli och kan rekqueras från SBU (Box 3657, 103 59 Stockholm, eller e-post: info@sbu.se).

SBU har på detta underlag bedömt att jäv inte föreligger.

Referenser

- Ekbohm K, Leissner L, Olsson JE, Widner H. Restless legs – vanligt sjukdomstillstånd som ofta missas. Möjligheter till framgångsrik behandling finns idag. *Läkartidningen* 2006;103(4):207-11.
- Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23(16):2267-302.
- Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4(2):121-32.
- Hays RD, Stewart AL. Sleep measures. In: Stewart AL, Ware JE, editors. *Measuring functioning and well-being: The Medical outcomes study approach*. Durham, NC: Duke University Press; 1992. p 235-59.
- Abetz L, Vallow SM, Kirsch J, Allen RP, Washburn T, Earley CJ. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire. *Value Health* 2005;8(2):157-67.
- Kohnen R, Benes H, Heinrich CR, Kurella B. Development of the disease-specific Restless Legs Syndrome Quality of Life (RLS QoL) questionnaire. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 5):743.
- Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av restless legs syndrom – RLS – Ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket nr 3, 2009.
- Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R et al. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995;18(8):681-8.
- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1286-92.
- Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5(3):237-46.
- Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81(1):17-27.
- Ferini-Strambi L, Aarskog D, Partinen M, Chaudhuri KR, Sohr M, Verri D et al. Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Med* 2008;9(8):874-81.
- Kushida CA, Geyer J, Tolson JM, Asgharian A. Patient- and physician-rated measures demonstrate the effectiveness of ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2008;31(5):281-6.
- Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Geisler P, Högl B, Saletu B et al. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med* 2008;9(3):228-39.
- Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallström Y, Albo J, Leissner L et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord* 2007;22(2):213-9.
- Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 2007;22(5):696-703.
- Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, Oertel WH, Garcia-Borreguero D, de Weerd AW et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(7):595-604.
- Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P et al. Ropinirole 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(1):92-7.
- Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004;19(12):1414-23.
- Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006;67(6):1034-9.
- Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Geisler P, Högl B, Trenkwalder C et al. One year open-label safety and efficacy trial with rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9(8):865-73.
- Baker WL, White CM, Coleman CI. Effect of nonergot dopamine agonists on symptoms of restless legs syndrome. *Ann Fam Med* 2008;6(3):253-62.
- Hansen RA, Song L, Moore CG, Gilsenan AW, Kim MM, Calloway MO et al. Effect of ropinirole on sleep outcomes in patients with restless legs syndrome: meta-analysis of pooled individual patient data from randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2009;29(3):255-62.
- Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007;6(9):826-9.
- Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Mov Disord* 2007;22(13):1936-42.
- Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket nr 2, 2008.

27. Fulda S, Wetter TC. Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain* 2008;131(Pt 4):902-17.
28. Benes H, Kurella B, Kummer J, Kazenwadel J, Selzer R, Kohlen R. Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep* 1999;22(8):1073-81.
29. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988;38(12):1845-8.
30. Walker SL, Fine A, Kryger MH. L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep* 1996;19(3):214-8.
31. Lees M, Roberts G, Tabberer M, DasGupta R, Finnern HW. Cost-effectiveness of licensed treatment options for restless legs syndrome in the UK and Sweden. *Curr Med Res Opin* 2008;24(10):2919-30.

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2009-04. ISSN 1652-7151 (webb)
Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

SBU Alert

Ingemar Eckerlund, Programsamordnare
Anne Christine Berg, Projektassistent
Laura Lintamo, Utredare
Karin Rydin, Projektledare och ansvarig för litteratursökning
Elin Rye, Publikationskoordinator
Lena Wallgren, Projektassistent
Johan Wallin, Projektledare

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Universitetsadjunkt, Omvårdnad
Lars Borgquist, Professor, Allmänmedicin, Hälsoekonomi
Bo Carlberg, Docent, Internmedicin
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör
Viveca Odling, Professor, Gynekologi
Anders Rydh, Docent, Medicinsk radiologi, Nuklearmedicin
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och Intensivvård
Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik
Anna Åberg Wistedt, Professor, Psykiatri

Bilaga 1: Skattningsskala för restless legs (IRLS)

Bilagan är inte längre tillgänglig (november 2019)