

WASM (World Association of Sleep Medicine)

Möte i Quebec, Kanada, 2011-09-10 – 14

Till detta möte, som är det största inom sömnmedicin och hålls vartannat år, kom runt 1300 deltagare från 44 länder. Mötet hölls på Quebecs kongresscentrum. I staden Quebec, som grundades 1608 av Samuel de Champlain, bor cirka 750 000 människor. Quebec, som är huvudstad i den fransktalande delen av Kanada, kom 1985 med på UNESCOs världslista och är en mycket vacker och backig stad som ligger på klipporna vid Sankt Lawrenceflodens inlopp.

På programmet fanns under dessa fyra dagar 70 föreläsningar. Många löpte parallellt. 8 stora möten handlade om RLS och 17 om sömnstörningar.

Det fanns även ett stort antal utställare. RLS Foundation, den amerikanska motsvarigheten till RLS Förbundet, och EARLS (European Alliance for Restless Legs Syndrome), en ny europeisk patientorganisation, hade ett stånd tillsammans.

Dessutom presenterades över 500 posters – korta presentationer av medicinska studier. 42 av dessa handlade om RLS. En av dessa 42 presenterade studien som EARLS gjorde i nio länder i september 2011. Sverige är ett av de länder som är med i studien. Som representant för EARLS var jag inbjuden att presentera vår studie.

Det finns en viss elit av forskare och kliniker som besöker alla kongresser som finns. Det är framför allt amerikaner men även en del européer. Har under alla mina år lärt känna flera av dem. Många kan inte se så många patienter eftersom de arbetar mer med forskning och deltar i kongresser. De doktorer som ser patienterna är nästan aldrig på liknande tillställningar. Därför uppstår problemet med att sprida kunskapen från kongresser till de doktorer som möter patienterna.

Några noteringar från kongressen.

Sömnstörningar

Man skiljer på primär - och sekundär eller comorbid insomni - sömnlöshet, precis som vi gör med RLS.

Den comorbida sömnlösheten delas vidare in i följande orsaker:

- Psykiatriska
- Läkemedelsinducerade
- Andra som kan vara sömnapné, sömnrytm och skiftarbete.

Den viktigaste behandlingen vid sömnstörningar är en god sömnhygien. Med detta menas regelbundna vanor, svalt och mörkt och lugnt sovrum. Ingen TV eller PC i sovrummet. Sängen ska användas för sömn och sex och inget annat. Inga koffeinhaltiga drycker eller matvaror efter klockan 13.00. Ingen kraftig fysisk träning efter 17.00.

Enbart sömnhygien kan emellertid inte lösa problemen med sömnlöshet. Det behövs även andra instrument.

En behandlingsmöjlighet vid sömnstörningar är bensodiazepiner, som delas in i sanna bensodiazepiner, non-bensodiazepiner, melatonin och sederande antidepressiva. Bensodiazepiner brukar leda till

insomning inom 30 minuter. Halveringstiden, den tid som sömnmedlet är effektivt, varierar mellan 1,5 till 120 timmar. Viktigt att välja ett kortverkande sömnmedel, för att vara fit på morgonen nästa dag. Non-bensodiazepiner brukar leda till insomning inom 30 minuter och har en halveringstid på max 2 timmar. Man somnar men hålls inte sovande.

Zolpidem (Stilnoct®) och eszopiclon, finns inte i Sverige, är det vanligaste sömnmedlen i USA. Amitriptylin (Saroten® och Tryptizol®) kommer på plats två. Trazodon, finns inte finns i Sverige, kommer på plats tre. (Amitriptylin är kanske inte något bra alternativ för oss med RLS. Kommentar från SS). Bensodiazepiner binder i hjärnan till GABA-receptorerna och ökar mängden GABA i hjärnan. GABA är, som dopamin, en neurotransmittor som skickar information mellan hjärncellerna – neuron- en. Sublingualt zolpidem, zolpidem som läggs under tungan; är mer effektivt än oralt zolpidem.

Bensodiazepinerna har följande effekt på sömnen:

- Insomningstiden blir kortare
- Bibehållen sömnen
- Sömntiden ökar

Trötthet är den vanligaste biverkningen av bensodiazepiner.

Melatonin har sämre effekt än bensodiazepiner. Doxepin, finns inte i Sverige, anses vara effektivt. Pregabalin (Lyrica®) har också en sömngivande effekt.

Försök inte att sova! Sömnen måste komma av sig själv.

Historiskt har två strategier följts vid behandling av sömnstörningar nämligen; förbättring av GABA-systemet och blockad av det monoaminerga aktiveringssystemet. Nu är fokus på monoaminerga systemet i CNS och histaminsystemet. Agomelatin är en ny intressant substans på melatoninområdet som snabbt och effektivt förbättrar sömnkvalitet och uppvaknande. Patienterna kände sig också bättre under dagen. Fler studier behövs. Ett annat intressant uppslag är orexin eller hypocretin.

PLMS

80 – 85 % av RLS patienterna har PLMS, som även är vanligt vid flera olika sjukdomar. Benen drabbas oftast, men armarna är drabbade i cirka 50 % av fallen. Orsaken till PLMS kan vara någon form av överretbarhet i ryggmärgen. PLMS hos MS-patienter beror på en skada i cerebellum – lillhjärnan. RLS patienter har ingen PLMS i REM-faserna – när man drömmer. Under PLMS sker en markant ökning av hjärtfrekvensen, diastoliskt och systoliskt blodtryck. Dessa förändringar normaliseras efter 10 -15 minuter och anses kunna leda till hjärt/kärlsjukdomar. Fyra studier av Jan Ulfberg, John Winkelman och Barb Phillips visar att hypertension – förhöjt blodtryck - är 1.5 gånger vanligare och hjärtsjukdomar 2.5 gånger vanligare hos RLS patienter än hos andra patienter. Risken för en RLS patient att på grund av dessa effekter drabbas av en stroke är betydligt förhöjd. Det bör göras många fler studier för att med magnetröntgen se frekvensen av stroke och PLMS hos RLS patienter.

Antalet PLMS attacker är störst i början av sömnperioden för att sedan reduceras under sömntiden. RLS patienter har ett annat mönster och högre frekvens av PLMS än patienter med andra sjukdomar som t.ex. narkolepsi. Sifrol® och Adartrel® reducerar antalet PLMS och normaliserar den PLMS relaterade ökningen av hjärtverksamheten hos patienter med RLS.

Hypoxi – syrebrist i blodet – kan leda till aktivering av det sympatiska nervsystemet vilket kan medföra hjärta/kärl sjukdomar. Hypoxi – syrebrist i blodet – kan direkt leda till hjärta/kärl sjukdomar utan aktivering av det sympatiska nervsystemet. Det diskuterades om inflammation och hypoxi kan spela någon roll i sjukdomsbilden vid RLS.

Frekvensen av PLMS ökar med ökande ålder.

Opioider har ingen effekt på PLMS.

Järn

Järn spelar en avgörande roll i dopaminsystemets funktion. Järnbrist orsakar RLS. 40 % av alla RLS patienter har järnbrist. Behandling med järnmedicin har positiv effekt. Lågt serumferritin (<75 mg/L) ökar RLS symtomen. Järntabletter har positiv effekt om serumferritin är något mindre än 75 mg/L. Vid kraftigt sänkt serumferritin måste järn ges intravenöst. I Sverige finns Venofer® (järnsukros) och Ferinject® (karboxymaltos). Venofer® ges under tre veckor i fem doser om 200 mg och Ferinject® kan ges i dos om 1000 mg direkt. Hjärnan har lättare för att ta upp Ferinject® än Venofer®. Risken för biverkningar är låg med dessa produkter. Resultaten med en ny amerikansk studie med RLS ser mycket bra ut. 74 % av deltagarna hade inga som helst RLS symtom efter behandlingen. I vissa fall kan det behövas ytterligare en intravenös järnbehandling. Vissa av patienterna med positivt resultat har en primär eller idiopatisk RLS. Ingen av de 46 patienterna fick biverkningar. Ny större studie behövs. 32 % av anemiska, blodbrist, patienter hade svår RLS, ingen hade lätt RLS.

Förståelsen av järnets roll vid RLS har ökat kraftigt under senare tid och kan därigenom förbättra behandlingsmöjligheterna. På cellulär nivå har man hittat en felfunktion i den mekanism som styr regleringen av järn såväl centralt i hjärnan som perifert i kroppen. Om det finns för lite järn i hjärnan så utlöses normalt signalen att hämta in mer järn från blodet. Endotelcellerna reglerar hjärnans upptag av järn. Hos RLS patienter fungerar denna mekanism inte optimalt. Transferrinreceptorerna i blod-hjärn-barriären reglerar halten av järn i hjärnan och reglerar upptaget av järn över blod-hjärn-barriären. Reglering av transferrinreceptorerna sker via proteiner som binder järn. Låg järnhalt cerebralt ger ökad transferrinhalt. Järnbindande proteiner fungerar inte optimalt vid RLS möjligtvis beroende på hypoxi – syrebrist i blodet. Patienter med RLS uppvisar följande störningar:

- Låg halt av järn i hjärnan
- Ökad transferrinhalt och reducerad ferritinhalt i substansia nigra och CSF
- Reducerad dopamin transport bindning (PET)
- Reducerad D₂ receptor aktivitet i putamen (obduktion)
- Ökad halt av tyroxinhydroxylas i putamen och substansia nigra (obduktion)

Järnbrist ökar mängden glutamat i talamus hos RLS patienter, vilket leder till ökad hyperarousals - uppvaknandefrekvens. Dopaminagonister reglerar ner produktionen av dopamin i hjärnan.

Obduktioner och bildgivande tekniker har bekräftat fynden hos RLS patienter. Extracellulärt dopamin är i caudatum förhöjt vid järnbrist i förhållande till kontrollpatienter. Järnet måste gå en runda i kroppen för att bli tillgängligt för hjärnan.

Om järnhalten i talamus reduceras, så ökar halten av glutamat. Glutamat förbättrar sömnen. Glutamatsystemet spelar en viktig roll för sömnen. Glutamat ökar överföringen mellan celler och har effekter som är helt motsatta mot GABA som hämmar överföringen mellan nervceller.

Halten av serumferritin ökar med ökande ålder.

RLS

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

Överskriften på den första bilden i ett föredrag av Richard P. Allen var

”RLS är ett stadium med för mycket dopamin extracellulärt i hjärnan”.

Detta betyder att många måste tänka om när det gäller behandling med dopaminergika.

Om det är förhöjda nivåer av dopamin i hjärnan:

- Varför fungerar då behandling med dopaminagonister
- Vilka förändringar sker med dopaminbehandling när det redan finns för mycket dopamin
- Ger vi då dopaminagonister så reglerar hjärnan ner produktionen av dopamin och antalet postsynaptiska dopaminreceptorer D₂.

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

Det händer ofta att symtomen startar 15 minuter efter det att man tagit sin medicin. Detta beror på att hjärnan märker att halten av dopamin har ökat. Därför regleras den endogena produktionen ner och det blir mindre dopamin i hjärnan och vi får RLS symtom. Efter en stund anpassar dopaminsystemet sig och symtomen försvinner. Det blir en obalans mellan pre- och postsynaptisk aktivitet.

Det finns en tanke att små mängder Sifrol (0,045 mg) kan starta upptaget av dopamin från synapsen till den presynaptiska D₂/D₃ receptorn. Följden blir mindre mängd synaptiskt dopamin och ett lägre tryck på den postsynaptiska D1 receptorn som ökar RLS symtomen. Vilken dopaminbehandling fungerar bäst – ska vi ha kvar dopaminagonisterna? Många amerikanska forskare anser idag att dopaminagonisterna är farliga om de används i för hög dos. Risken för beroende av dopaminagonisterna ökar. Ropinirol anses vara mer beroendeframkallande än andra. Det är mycket svårt att bryta detta beroende och få över patienterna på annan behandling.

Svåra fall av överdosering av dopaminagonister behandlas i USA med snabb utsättning av dopaminagonisten och istället insättning av 5 mg metadon – en opioid. Metadon är bra vid RLS behandling beroende på sin långa halveringstid. 10 mg metadon är en bra behandling.

RLS patienter i USA med 10 mg Sifrol® eller 40 mg Adartrel® är inte ovanligt. Tillåten maxdos för båda är 0,54 resp. 4,0 mg. Den första veckan är enligt Earley fruktansvärd. Efter tio dagar är dopaminsystemet normaliserat.

Dopaminnivån extracellulärt varierar kraftigt över dygnet. Hos RLS patienter är variationen större och på en högre nivå. Detta kan leda till augmentation som är en följd av för mycket dopamin i synapsen. Följden blir RLS symtom i andra kroppsdelar på morgonen och förmiddagen.

Kortverkande dopaminergika ger mer augmentation än långverkande. Den lägsta frekvensen för augmentation ses med Cabaser®. Cabaser® har andra biverkningar som gör att det används i endast mycket speciella fall. Som nummer två kommer Sifrol®. L-Dopa ligger skyhögt i topp. 24 timmars dopaminstimulering, Neupro®, möjliggör kanske en stabilare funktion av dopaminsystemet.

Neupro® har visat sig säkert och effektivt under en studie som pågått i fem år. Ingen annan dopaminagonist har studerats under så lång tid. För RLS patienter med medelsvår – svår RLS är det kanske bra att ta profylaktisk behandling som kan ske med Neupro®.

Sjukdomsbilden för RLS kan delas in i korttidseffekter – sömnstörningar, obehagskänslor och PLMS och i långtidseffekter – förlorad vitalitet, trötthet, svaghet och hjärt/kärl sjukdomar.

Enacarbil frisätter presynaptiskt glutamat som är en aminosyra och en transmittorsubstans i CNS.

Augmentation

Augmentation är troligtvis större vid järnbrist.

Augmentationsrisken kan reduceras genom; Högt serumferritin, undvik SSRI:s och antihistaminer, använd långverkande dopaminagonister, håll dosen så låg det går från början, vid behov kombinera

dopaminagonisten med någon ickedopaminerg substans. Ju högre halten av ferritin är, desto lägre är risken för augmentation. Riskfaktorer för augmentation är:

- Familjär historia
- Järnbrist
- Augmentation med andra dopaminergika
- Ingen polyneuropati
- Kumulativ dos och exposition.

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

Graviditet

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

Generellt.

30 – 40 % av COPD patienterna har RLS. RLS patienter behöver med mediciner för andningsproblem än andra. Järnbrist kan leda till hypoxi. Halten av ferritin är hos RLS patienter förhöjd i mitokondrierna i substansia nigra.

Ny apparat mot smärta. Apparaten, som heter Anodyne, finns i form av en manschett som fäst på baksidan av vaden direkt under knät arbetar med en viss typ av ljus. Energin från apparaten gör att det frisätts kvävedioxid i vävnaderna. Detta ska förbättra genomblödningen och främja syntes av kroppens egna smärtmedel – endorfiner. Det finns en studie som visar effekt med apparaten även långt efter att testen upphört.

Posters

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



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

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

Det negativt för oss som lider av RLS är att företagen inte längre sponsrar forskning och utveckling. Generika företagen har inget intresse att hjälpa till. Deras enda intresse är att maximera vinsten med många gånger undermåliga produkter. Ett forskande företag hade aldrig fått så dåliga farmaceutiska formuleringar godkända.

Det är mycket viktigt att informationen från tillställningar som denna kommer ut till doktorn på vårdcentralen som ser patienterna men inte kan/får resa på liknande kongresser.

Flygresa Frankfurt Main och Montreal (8 timmar dag och 6 timmar natt)

Till sist då. Hur gick det att sitta i en flygmaskin i åtta timmar när man har svår RLS?

Jag startade min flygresa i Frankfurt am Main klockan 10.30 och landade i Montreal 12.30. Resan tog åtta timmar och det är sex timmars tidsskillnad. Jag bokar alltid en plats i gången. Då kan jag gå upp när jag vill. Jag hade tur. Platsen vid sidan om mig var tom. Annars var planet, Boeing 777 med 350 platser, fullt. Jag läste och arbetade, åt och drack det vin som serverades på flygningen som genomfördes av Air Canada. Resan var helt utan problem. Jag tar ju min medicin vid 15.30, 18.30 och 22.00, så under flyget till Montreal tog jag ingen medicin. I Quebec levde jag som om jag vaknat där på morgonen och tog Sifrol® som jag gjorde i Sverige. Första natten blir lång men det var inga problem. I Quebec sedan var det inte heller några problem med RLS. Ungefär som här i Sverige. Flyget hem gick från Quebec 17.30 den 14 september och landade i Frankfurt am Main den 15 september klockan 06.30. Jag tog min första dos 16.30 i Montreal och den andra 18.30 i flygmaskinen. Den tredje dosen tog jag inte eftersom det skulle blivit för tätt mellan doserna. Jag satt i min stol hela tiden och läste och arbetade och åt och drack vin som hörde till resan. Jag var inte ens ur stolen för att gå på toa. Professor Claudia Trenkwalder, som jag känner väl, är en av världens ledande forskare på RLS och satt snett bakom mig frågade mig ett par gånger hur det gick att sitta. INGA PROBLEM! Väl tillbaka i Tyskland blev det en lång dag naturligtvis. För att undgå "jetlag" måste man även här leva som om jag vaknade i Tyskland på morgonen. Vid 23.30 på kvällen tog jag en insomningstablett och vaknade 09.30 nästa morgon pigg och utsövd! Bara att få sova en hel natt var en enormt skön upplevelse!

Sten Sevborn