

Valtteri Kaasinen, Tomi Sarkanen, Eero Pekkonen ja Mikko Kärppä

Dopaminergiset lääkkeet lisäävät ongelman pahenemisen riskiä pitkään käytettyinä

Aika pohtia uudelleen dopamiiniagonistien roolia levottomien jalkojen hoidossa?

Syyskuussa 2024 Yhdysvaltain unilääketieteen yhdistys (AASM) julkaisi päivitetyn hoitosuosituksen levottomien jalkojen oireyhtymän (RLS) hoidosta (1,2). Uuden suosituksen hoitolinjauksissa korostetaan gabapentinoideja, rautalisää ja lääkkeitöntä hoitoa, jotka ovat aiemminkin olleet keskeisiä tämän oireyhtymän hoitoja. Merkittävin muutos koskee dopaminergisiin lääkkeisiin, levodopaan ja dopamiiniagonisteihin (pramipeksoli, ropiniroli ja rotigotiini) liittyvää hoitokäytäntöä. Suosituksessa otetaan nyt selvästi kielteinen kanta näiden lääkkeiden käyttöön RLS-potilaiden hoidossa, mikä pohjautuu dopaminergisiin lääkkeisiin liittyviin pitkäaikaisiin haittavaikutuksiin, erityisesti augmentaatioon.

Augmentaatiolla tarkoitetaan hoidettavan sairauden asteittaista pahenemista hoidon aikana. RLS:n yhteydessä augmentaatio viittaa oireiden kokonaisvaltaiseen pahenemiseen dopaminergisen hoidon seurauksena. Tämä ilmenee tyypillisesti oireiden voimistumisena, nopeampana ilmaantumisena levossa, leviämisenä muihin kehon osiin kuten yläraajoihin sekä hoitovasteen lyhenemisenä (3). Vielä vuonna 2016 International Restless Legs Syndrome Study Group, European Restless Legs Syndrome Study Group ja Restless Legs Syndrome Foundation laativat suosituksen, jossa katsottiin mahdolliseksi etenkin satunnainen dopaminergisten lääkkeiden käyttö levottomien jalkojen oireyhtymän hoidossa (4). Suosituksen mukaan näiden lääkkeiden annoksen tulisi kuitenkin olla mahdollisimman pieni ja käyttöajan mahdollisimman lyhyt augmentaation riskin vähentämiseksi.

Levottomien jalkojen oireyhtymä voidaan luokitella sekä unihäiriöksi että neurologiseksi

liikehäiriöksi. Liikehäiriönä se on vapinan jälkeen yleisin yleislääkärin kohtaama liikehäiriö. Näin ollen hoito aloitetaan yleensä aina perusterveydenhuollossa. Vaikeimmat tapaukset ohjautuvat erikoissairaanhoidon lääkäreille, joilla on unilääketieteen erityispätevyys tai neurologeille, jotka ovat erikoistuneet liikehäiriöiden hoitoon. Tässä vaiheessa augmentaatio voi olla jo erittäin voimakasta ja vaikeahoitoista. Pieni-annoksinen pramipeksoli on usein ollut ensimmäinen lääke monille potilaille, ja alkuvaiheessa hoitovaste onkin usein hyvä. Tämä voi johtaa annoksen suurentamiseen, jos hoitovaste heikenee ajan myötä. Annoksen suurentaminen voi kuitenkin lisätä augmentaation riskiä. Eräiden RLS-tutkijoiden mukaan annoksen suurentaminen augmentaation merkkejä havaittaessa voi olla verrattavissa ”bensan lisäämiseen liekkeihin”. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että pitkäaikainen dopamiiniagonistihoido voi aiheuttaa pysyviä muutoksia keskushermostossa ja muun muassa heikentää muiden lääkkeiden tehoa levottomien jalkojen hoidossa (5).

Yhdysvaltain uusi suositus herättää tarpeen pohtia nykyisiä hoitokäytäntöjämme Suomessa. Kelan tilastojen mukaan esimerkiksi pramipeksolia Suomessa käytti yli 27 000 henkilöä vuonna 2023 (tilastot.kela.fi). Parkinsonin tautia sairastavia on Suomessa arvioitu olevan alle 20 000, ja vain pieni osa heistä käyttää pramipeksolia, joten mahdollisesti yli 10 000 potilasta käytti tätä lääkettä levottomien jalkojen oireyhtymän hoitoon. Ehkä meidän tulisi kiinnittää enemmän huomiota hoitoratkaisujemme pitkän aikavälin vaikutuksiin jo ensimmäistä reseptiä määrätessämme ja erityisesti harkittesamme dopamiiniagonistiannoksen suurenta-

mista. Levottomien jalkojen oireita provosoivat tekijät kuten muut unihäiriöt ja SSRI- tai SNRI-lääkitys on huomioitava. Gabapentiinia ja pregabaliinia tulisi pitää ensisijaisina lääkkeinä levottomien jalkojen hoidossa, sillä niiden teho on osoitettu useissa satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa lumelääkettä paremmaksi ja niiden käyttöön liittyy huomattavasti pienempi augmentaation riski (6).

Kaikille potilaille tulisi myös harkita rauta-hoitoa, ja ferritiinipitoisuus sekä transferriinin rautakylläisyys paastotilassa ovat keskeisiä tekijöitä tämän päätöksen tukena (7). Suuria levodopa- ja dopamiiniagonistiannoksia tulee välttää, ja jokaista potilasta on informoitava augmentaatoriskistä. AASM suositaa, että näitä lääkkeitä tulisi harkita vain tarkoin valikoiduille potilaille, jotka ovat tietoisia mahdollisesti lyhytaikaisesta hyödyistä suhteessa augmentaation riskiin. AASM:n linjaus dopamiiniagonistien käytöstä on kuitenkin edelleen

poikkeava ja herättää keskustelua. Esimerkiksi saksalaiset kollegat pitävät dopamiiniagonisteja yhä mahdollisena levottomien jalkojen oireyhtymän ensilinjan lääkehoitona. Heidänkin suosituksessaan kuitenkin painotetaan, että gabapentinoidien tulisi olla ensisijainen hoitovaihtoehto ja mikäli dopamiiniagonisteja käytetään, niiden annosten tulisi olla mahdollisimman pieniä augmentaation riskin minimoimiseksi (pramipeksolin enimmäisannos 0,52 mg/vrk) (8).

Olisiko nyt oikea aika harkita uudelleen dopaminergisten lääkkeiden roolia levottomien jalkojen hoidossa myös Suomessa? Hyvin toimivaa, pieniannoksista dopamiiniagonistihoidoa ei välttämättä tarvitse lopettaa, mutta augmentaation riski on aina olemassa. Sekä potilaiden että hoitavien lääkäreiden on tärkeää tiedostaa tämä riski, jotta hoitopäätökset voidaan tehdä mahdollisimman perustellusti ja pitkäaikaisia haittavaikutuksia välttämällä. ■



VALTTERI KAASINEN, neurologian professori, ylilääkäri, neurologian erikoislääkäri

Kliiniset neurotieteet, Turun yliopisto ja Neurokeskus, Tyks

TOMI SARKANEN, LT, neurologian erikoislääkäri, unilääketieteen erityispätevyys, apulaisylilääkäri, vastualuejohtaja

Neuroalat, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue ja Tampereen yliopisto

EERO PEKKONEN, neurologian dosentti, osastonylilääkäri, neurologian erikoislääkäri
Neurologian klinikka, Neurokeskus, HUS

MIKKO KÄRPPÄ, neurologian dosentti, kliininen opettaja, neurologian erikoislääkäri

Kliinisen lääketieteen tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto, neurologia ja Neurokeskus, Oys

SIDONNAISUUDET

Valteri Kaasinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Nordic Infucare AB, Abbvie, Lundbeck, Orion Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nordic Infucare), luottamustoimet (Liikenne- ja potilasvahinkolautakunta)

Tomi Sarkanen: Apuraha (Signe ja Ane Gyllenbergin säätiö, Jane ja Aatos Erkon säätiö, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö, Tays tukisäätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion, Novo Nordisk), luottamustoimet (Suomen Unitutkimusseura (puheenjohtaja 2022–2023))

Eero Pekkonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbott, Abbvie, Boston Scientific, Nordic InfuCare), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbott, Abbvie)

Mikko Kärppä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Novartis, Lilly, Lundbeck, NordicInfu Care, Orion Pharma, Pfizer, Teva), muut sidonnaisuudet (GemVax&KAE, GSK, Dr. Falk Pharma)

KIRJALLISUUTTA

1. Winkelman JW, Berkowski JA, DelRosso LM, ym. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2024;21:153–99.
2. Winkelman JW, Berkowski JA, DelRosso LM, ym. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2025;21:137–52.
3. Williams AM, Garcia-Borreguero D. Management of restless legs syndrome augmentation. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:327–32.
4. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, ym. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;21:1–11.
5. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I, Garcia Malo C, ym. Reduced response to gabapentin enacarbil in restless legs syndrome following long-term dopaminergic treatment. *Sleep Med* 2019;55:74–80.
6. Winkelman J, Allen RP, Högl B, ym. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). *Mov Disord* 2018;33:1077–91.
7. Niemi KT, Katinka, Norrkvilä A, ym. Aivojen raudanpuute levottomat jalat -oireyhtymässä. *Suom Lääkäril* 2022;77:e30781.
8. Trenkwalder C, Stefani A, Bachmann CG, ym. Restless legs syndrome: abbreviated guidelines by the German sleep society and the German neurological society. *Neurol Res Pract* 2024;6:53.