



Nasjonal anbefaling for utredning og behandling av restless legs syndrome (RLS)

HENNING KRISTIAN OLBERG^{1,2}, RAGNHILD BERLING GRANDE³, EILIV BRENNER⁴, EINAR KINGE⁵, MARIA NEBUCHENNYKH⁶, BJØRN BJØRVATN^{1,7}

¹ Nasjonalt senter for søvnmedisin, Haukeland universitetssjukehus | ² Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus | ³ Nasjonalt senter for sjeldne diagnoser, enhet hjernesykdommer, Oslo universitetssykehus | ⁴ Avdeling for nevrologi og klinisk nevrofysiologi, St. Olavs hospital | ⁵ Sandvika Nevrosenter | ⁶ Seksjon for klinisk nevrofysiologi, Universitetssykehuset Nord-Norge | ⁷ Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen

Mandat og målgruppe

Nasjonalt senter for søvnmedisin nedsatte høsten 2025 en arbeidsgruppe for å lage en nasjonal anbefaling for utredning og behandling av søvnrelaterte bevegelsessykdommer med fokus på en av de aller hyppigste nevrologiske sykdommene, restless legs syndrome (RLS). Gruppen bestod av personer med ulik fagbakgrunn (nevrologi, klinisk nevrofysiologi, allmennmedisin og somnologi), som alle har forsknings- og/eller klinisk kompetanse innen fagområdet. Gruppen hadde en to-dagers fysisk samling i Bergen hvor deler av arbeidet ble ferdigstilt. Målgruppen for anbefalingen er klinikere som utreder og

behandler pasienter med RLS, periodiske beinbevegelser under søvn (PLMS) og periodic limb movement disorder (PLMD). Anbefalingen gjelder tilstandene hos barn og voksne.

Definisjoner og symptombilde, augmentasjon, gradering, PLMS, PLMD

RLS er en sensorimotorisk nevrologisk og søvnrelatert bevegelsessykdom kjennetegnet av en ubehagelig trang til å bevege beina, iblant også armene. Symptomene oppstår i hvile, er tydeligst om kvelden og natten, og lindres helt eller delvis ved bevegelse (Tabell 1).

Tabell 1. Obligatoriske kriterier for RLS (1)

Pasienten opplever en påtrengende trang til å bevege beina (eventuelt også i armer), vanligvis ledsaget av ubehagelige følelser/kriblinger i beina (armene).
Symptomene forverres ved hvile og inaktivitet.
Symptomene opphører helt eller delvis ved bevegelse.
Symptomene forverres om kvelden eller natten.
De ovennevnte symptomene skal ikke være forårsaket av andre tilstander som myalgi, venøs stase, ødem i leggene, artritt og leggekramper.

Pasientene har ofte en ubehagelig og vanskelig definerbar fornemmelse i leggene. Denne kan beskrives som «kribling», «mauring», «prikking», «elektrisk», «urolig», «sårhet», «kløende» eller «smerteaktig ubehag» (2, 3). Dette ubehaget kan bli sterkt og lindres ved bevegelse. Symptomene varierer betydelig i hyppighet, fra noen få ganger i året, til daglig, og i alvorlighetsgrad fra lett irriterende til sterkt funksjonsnedsettende. Symptomene kan forbigående bli mye bedre, nærmest helt borte i kortere eller lengre perioder. RLS forekommer også hos barn og ungdom. Diagnostikk av RLS hos barn kan være utfordrende da barn ofte har problemer med å sette ord på RLS-symptomer. Under utredning er det viktig å la barnet beskrive symptomene med egne ord evt. tegne symptomene sine. RLS hos barn kan ha uttalt innvirkning på søvn og det er beskrevet hyppig komorbiditet med ADHD, stemningslidelser og angstlidelser (4).

De siste tiårene er det kommet stadig flere studier som har vist at en stor andel pasienter utvikler forverring av RLS-symptomer under behandling. Dette gjelder behandling med levodopa eller dopaminagonister. Dette fenomenet kalles augmentasjon og defineres på følgende måte: symptomer tidligere på dagen enn før dopaminerg behandling (for eksempel fra natt til dagtid), sterkere enn før, raskere utvikling, kortere latens til symptomdebut ved stillesittende aktivitet og/eller utbredelse av symptomer til andre deler av kroppen (armer) (5, 6).

For gradering av RLS anbefales en egen skala, International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale, Tabell 2.

Tabell 2. Vurdering av alvorlighetsgrad (The International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale, IRLS-skalaen)

Instruksjon: Vennligst vurder symptomene dine i henhold til spørsmålene nedenfor:

1. Hvordan vil du vurdere ubehaget i bein eller armer på grunn av restless legs (RLS)?

- (4) Svært alvorlig
 - (3) Alvorlig
 - (2) Moderat
 - (1) Mild
 - (0) Ingen
-

2. Hvordan vil du vurdere behovet for å bevege deg på grunn av RLS-symptomene?

- (4) Svært alvorlig
 - (3) Alvorlig
 - (2) Moderat
 - (1) Mild
 - (0) Ingen
-

3. Hvor mye lindring av ubehaget i bein eller armer får du ved å bevege deg?

- (4) Ingen lindring
 - (3) Lett lindring
 - (2) Moderat lindring
 - (1) Fullstendig eller nesten fullstendig lindring
 - (0) Ingen RLS-symptomer, derfor ikke relevant
-

4. Hvor alvorlig er søvnproblemene dine på grunn av RLS-symptomene?

- (4) Svært alvorlig
- (3) Alvorlig
- (2) Moderat
- (1) Mild
- (0) Ingen

5. Hvor alvorlig er trettheten eller søvnigheten din på grunn av RLS-symptomene?

- (4) Svært alvorlig
- (3) Alvorlig
- (2) Moderat
- (1) Mild
- (0) Ingen

6. Hvor alvorlig er RLS totalt sett?

- (4) Svært alvorlig
- (3) Alvorlig
- (2) Moderat
- (1) Mild
- (0) Ingen

7. Hvor ofte har du RLS-symptomer?

- (4) Svært alvorlig (6–7 dager per uke)
- (3) Alvorlig (4–5 dager per uke)
- (2) Moderat (2–3 dager per uke)
- (1) Mild (1 dag per uke eller mindre)
- (0) Ingen

8. Når du har RLS-symptomer, hvor alvorlige er de på en gjennomsnittsdag?

- (4) Svært alvorlig (8 timer eller mer per døgn)
- (3) Alvorlig (3–8 timer per døgn)
- (2) Moderat (1–3 timer per døgn)
- (1) Mild (mindre enn 1 time per døgn)
- (0) Ingen

9. Hvor alvorlig er påvirkningen av RLS-symptomene på din evne til å utføre daglige aktiviteter (familie, hjem, sosialt, skole eller arbeid)?

- (4) Svært alvorlig
- (3) Alvorlig
- (2) Moderat
- (1) Mild
- (0) Ingen

10. Hvor alvorlig er humørforstyrrelsen din på grunn av RLS-symptomene (f.eks. irritert, deprimert, trist, engstelig)?

- (4) Svært alvorlig
- (3) Alvorlig
- (2) Moderat
- (1) Mild
- (0) Ingen

**Poengberegning: Svært alvorlig: 31–40 poeng | Alvorlig: 21–30 poeng | Moderat: 11–20 poeng | Mild: 1–10 poeng
Ingen: 0 poeng**

Tabell 3. Kriterier for periodic limb movement disorder (PLMD)

Polysomnografi viser gjentatte stereotype beinbevegelser.
Antall bevegelser per time (Periodic Limb Movement Index, PLMI) er ≥ 15 for voksne.
Klinisk bilde av søvnforstyrrelse (uansett variant), og nedsatt funksjon på dagtid.
Kan ikke forklares av andre medisinske eller psykologiske tilstander, eller substansmisbruk.

Intermitterende RLS er plagsomme symptomer med behov for behandling, som opptrer mindre enn to ganger per uke.

Kronisk persisterende RLS er symptomer som opptrer mer enn 2 ganger per uke gjennom det siste året.

Under søvn har mange med RLS også periodiske beinbevegelser (periodic limb movements during sleep, PLMS) (7). PLMS er repeterende og svært stereotypiske ekstremitetsbevegelser under søvn og påvises ved polysomnografi (PSG).

PLMS kan opptre samtidig i begge bein, veksle mellom beina eller forekomme ensidig. Intensiteten i bevegelsen varierer fra en lett ekstensjon av stortå til uttalt fleksjon i hele beinet. Varigheten av en bevegelse er vanligvis mellom 1,5 og 2,5 sekunder og de opptrer med intervall på 20 - 40 sekunder (8). Hvis en person med påvist PLMS har symptomer som dårlig nattesøvn/insomni, dagtidssøvnighet eller tretthet kan man gi diagnosen PLMD (periodic limb movement disorder), Tabell 3. Hvis pasienten derimot har symptomer forenlig med RLS, skal imidlertid pasienten kun ha diagnosen RLS.

Patofysiologi RLS

Patofysiologien bak RLS er ikke godt kartlagt. Det har lenge vært kjent at jernmangel kan forverre RLS og at dopaminerge legemidler gir symptomlindring. Studier har påvist lave nivåer av jern/ferritin i hjernen til RLS-pasienter ved analyse av cerebrospinalvæske (CSF) (9), på MRI (10) og ved obduksjon (11). Man tror dysregulert jerntransport over blod–hjerne–barrieren er årsaken til dette. Døgnvariasjoner i hjernens jernstatus ser ut til å være en viktig faktor ved RLS. Nivået av CSF-ferritin er funnet å være betydelig lavere hos pasienter med RLS sammenlignet med kontrollpersoner, og denne forskjellen er større om natten. Fordi jern er en viktig kofaktor for tyrosinhydroksylase

(hastighetsbegrensende trinn i dopaminsyntesen), kan hjernens jernmangel gi sekundære endringer i dopaminmetabolismen og forårsake RLS-symptomer. Disse teoriene passer også med døgnvariasjonen av symptomene (12). Når serum-ferritin $>50 - 75 \mu\text{g/L}$ blir jernopptaket i tarmen ineffektivt. Dette skyldes at økt hepcidin inhiberer jerntransport i tarmen (13) som gir direkte implikasjoner for behandling.

Forekomst av RLS og PLMS

Forekomsten av RLS rapporteres til å være mellom 5 og 15 % i den generelle befolkningen (14, 15, 16). Når det gjelder tilfeller med moderate til uttalte symptomer, som opptrer mer enn to ganger per uke, anslås prevalensen til å være mellom 1,5 og 2,7 % (14, 15). I asiatiske befolkninger angis lavere prevalens av RLS, mellom 1 og 7,5 %, mens den i Afrika er rapportert så lavt som 0,037 % (17). I en norsk studie ble det funnet prevalens på 14,3 % blant pasienter på venterommet til fastlegen (18). Forekomsten av RLS er økt hos pasienter med irritable tarmsykdom, fibromyalgi og kroniske muskel- og rygg smerter (18), og med arvelige nevropatier (19). Tilstanden forekommer hyppigere hos kvinner (20, 21), og spesielt under graviditet (22, 23). Blant barn er prevalensen 2 %, hvorav 0,5-1 % har moderate til uttalte symptomer mer enn to ganger per uke (24). Hos ungdommer vurderes prevalensen opptil 3,6 %, og er ofte assosiert med hyperaktivitet og redusert oppmerksomhet (25). Prevalensen av RLS øker hos personer over 40 år, og estimeres til opptil 18-23 % hos eldre (21, 26).

Arvelig predisposisjon med familiehistorie for RLS beskrives hos opptil 50 % av pasientene. Ved arvelig RLS er alder for symptomstart tidligere (27). Svangerskap synes å direkte utløse RLS dersom arvelig predisposisjon foreligger (22).

PLMS kan opptre samtidig i begge bein, veksle mellom beina eller forekomme ensidig.



Periodiske beinbevegelser under søvn (PLMS) med indeks ≥ 15 per time forekommer hos 7,6 til 36 % i den generelle befolkningen, ofte assosiert med økende alder, RLS, fysisk inaktivitet og bruk av antidepressiva (28, 29, 30). I en studie hvor det ble brukt terskelverdi for PLM-indeks ≥ 5 per time rapporteres det at PLMS forekommer hos opptil 80 % av pasienter med RLS (7), men er også vanlig hos personer uten RLS-symptomer. Prevalensen av PLMD er ikke fullstendig kartlagt.

Utredning og diagnostikk/differensialdiagnostikk

RLS er en klinisk diagnose som stilles på basert på sykehistorien alene (31). Det er ikke krav om objektive funn fra polysomnografi og heller ikke funn på blodprøver.

Det er avgjørende at pasientene har bevegelsestrang og lindring av bevegelser. Pasienter med RLS har oftest økt forekomst av periodiske beinbevegelser under søvn (PLMS) (32). PLMS kan medføre mikrooppvåkninger og redusert søvnkvalitet. PLMS kan

kun påvises ved polysomnografi og karakteriseres av gjentatte rytmiske og stereotype bevegelser i en underekstremitet. Vi anbefaler likevel ikke rutinemessig polysomnografiundersøkelse av pasienter med RLS, fordi det ikke endrer anbefalt behandling. Søvnproblemene kan også skyldes innsovningssvanser og hyppig oppvåkning på grunn av bevegelsestrangen og det sensoriske ubehaget.

Fordi tilstanden er så utbredt og de fleste har søvnproblemer, er det viktig å vurdere alle pasienter med søvnproblemer om det kan være RLS. Andre søvnsykdommer som insomni og OSA forekommer hyppig samtidig med RLS og bør også vurderes.

Det finnes en rekke sykdommer som har likhetspunkter med RLS, men oftest er diagnosen lett å stille. Et viktig tegn er bevegelsestrang og lindring av bevegelse, noe som er uvanlig ved differensialdiagnosene. Tabell 4 viser differensialdiagnoser ved RLS.

Tabell 4. Differensialdiagnoser ved RLS (33)

Bein- og leggkramper	Smertefulle muskelspasmer, palpasjonsømt muskulatur.
Posisjonelt ubehag (positional discomfort)	Ubehaget forsvinner fort ved korte endringer av kroppsstillingen.
Venestase	
Artritt	Relasjon til ledd.
Polyneuropati Tynnfiberneuropati	Parestesier (nummenhet), symptomer oppstår både dagtid og om natten «brennende føtter».
Akatisi	Trang til å bevege hele kroppen, «gniende» beinbevegelser.
Hos barn: Voksesmerter	Nattlige smerter, men lindres ikke ved bevegelse.
Hos barn: ADHD	

Diagnosen kan være vanskelig å stille hos barn, men kan gi alvorlige plager, og korrekt diagnose og adekvat behandling er derfor viktig (34).

Før behandling anbefaler vi at følgende blodprøver tas i serum: ferritin og transferrinmetning. Ferritin er en sensitiv markør for jernmangel, men er også et akutfaseprotein som øker ved infeksjoner og ved andre tilstander. Det er viktig at jernholdige produkter unngås de siste 24 timer før blodprøvetaking. Det kan også være nyttig å vurdere andre blodprøver, som for eksempel hemoglobin, jern, jernbindingskapasitet (TIBC), vitamin B12, folsyre, kreatinin, blodsukker, stoffskifteprøver og elektrolytter med tanke på differensialdiagnostikk.

PLMD er en diagnose som kun kan stilles basert på funn ved polysomnografi (32). Diagnosen er aktuell ved en PLM-indeks på minst 15 per time og i tillegg hvor pasienten har tretthet eller dagtidssøvnet. Diagnosen er ikke aktuell hvis det samtidig påvises søvnapné, narkolepsi eller dersom pasienten har RLS. Det har vært mindre søkelys på PLMD i forhold til RLS de senere årene, og betydningen av PLMS er fremdeles uavklart. Indikasjon for polysomnografi kan være dersom pasienten ikke har sikker RLS diagnose, og rapporterer om hyppige oppvåkninger, motorisk uro og gjentatte bevegelser i ekstremiteter om natten (komparentopplysninger), insomni og økt dagtidstretthet der nevrolog og somnolog kan bidra til indikasjonsstilling.

Når skal fastlegen henvise til andrelinjetjenesten?

Fastlegen spiller en avgjørende rolle i utredning og behandling av pasienter med RLS. De fleste pasienter kan håndteres av

fastlegen, og det har vært uvanlig å henvise pasienter med RLS til andrelinjetjenesten. Fastleger har også erfart at slike henvisninger ofte blir avvist, iallfall hvis ikke anbefalt behandling har vært forsøkt. Nye behandlingsanbefalinger kan medføre at fastlegen oftere bør henvise pasienten videre.

Vår anbefaling er at fastlegene utreder pasientene med blodprøver og vurderer ikke-medikamentelle tiltak før man iverksetter medikamentell behandling. Medikamentell behandling er først aktuelt ved alvorlige plager, noe som betyr at pasienten er plaget minst 3 eller flere dager per uke og at plagene innvirker negativt på livskvalitet og/eller søvn. Vi anbefaler at pasientene fyller ut et validert spørreskjema for å vurdere alvorlighetsgraden (se Tabell 2). Hvis medikamentell behandling har vært forsøkt over flere måneder, uten tilstrekkelig effekt, bør pasienten henvises videre til nevrolog eller somnolog for vurdering.

Nye amerikanske retningslinjer (33) anbefaler jerntilskudd ved lav ferritin eller lav transferrinmetning. Anbefalingen er å bruke oralt eller intravenøst jerntilskudd hvis ferritin er 75 µg/L eller lavere, eller ved transferrinmetning på under 20 %. Hvis ferritin er mellom 76 og 100 µg/L anbefales ikke oralt jern, men kun intravenøs tilførsel fordi absorpsjonen fra tarmen da regnes som dårlig (se avsnitt om patofysiologi). Oral jernbehandling er åpenbart noe fastlegene kan forskrive/anbefale, men ved behov for intravenøs behandling må dette skje i andrelinjetjenesten. Det betyr at hvis intravenøs jernbehandling er aktuelt, bør fastlegene henvise pasienten til nærmeste nevrologiske avdeling/ søvncenter. Ved ferritin over 100 µg/L kan jerntilskudd også vurderes. Det er i en nyere studie vist

De fleste pasienter kan håndteres av fastlegen, og det har vært uvanlig å henvise pasienter med RLS til andrelinjetjenesten.

nytte av jerntilskudd i nivåer opp til 300 µg/L uten bivirkninger eller leverdysfunksjon (35).

Det er ikke nødvendig å henvise pasienter med RLS til andrelinjetjenesten hvis pasienten har god effekt av tiltak iverksatt i allmennpraksis. Et problem med langvarig behandling med dopaminagonister er augmentasjon. Ved tegn til augmentasjon bør pasienten henvises til nevrolog/ somnolog. Det er da aktuelt å gradvis redusere dosen med dopaminagonist og endre til behandling med en alfa-2-delta-ligand. Fastleger kan selvsagt prøve dette i påvente av konsultasjon i andrelinjetjenesten. Samtidig kan slike pasienter være vanskelige å håndtere, og det er naturlig at nevrolog/somnolog er til støtte i slike kompliserte kasus.

Behandling

Behandlingsmålet er først og fremst å redusere RLS-symptomene, men også å bedre søvnen for å oppnå bedre fungering på dagtid. Inntil nylig har dopaminagonistene vært første behandlingsvalg, men pga. risiko for augmentasjon, har alfa-2-delta-ligandene gabapentin og pregabalin (gabapentinoidene) blitt foreslått som førstevalg, samtidig med at jern har fått en helt sentral plass i behandlingen (33). Behandlingen bør være persontilpasset. Første skritt er å vurdere jernstatus, å eliminere triggerfaktorer og å iverksette andre ikke-medikamentelle behandlingstiltak. Først ved manglende effekt av de ovenfornevnte kan det være aktuelt med medikamentell behandling. For å vurdere indikasjon og effekt av både ikke-medikamentell og medikamentell behandling er det nyttig å benytte RLS alvorlighetskalaen (se Tabell 2). Medikamentell behandling er kun aktuelt ved plagsom og kronisk RLS.

Ikke-medikamentelle tiltak

Et første tiltak er å undersøke om det eksisterer forhold som er kjent for å kunne «trigge» RLS. Dette er typisk inntak av alkohol, nikotin og koffein, som bør begrenses. Det er også kjent at mangelfull søvnhygiene med for liten søvntid kan forverre RLS, og det anbefales at generelle søvnhygieniske tiltak iverksettes (36). Jevnlig fysisk aktivitet på dagtid, (men ikke på kveldstid) kan også bedre RLS (37).

En rekke medikamenter kan utløse eller forsterke RLS, og man bør derfor vurdere å seponere eller redusere nevroleptika (antipsykotika), metoklopramid, visse typer antidepressiva, antihistaminer, serotoninerg- og antidopaminerg medikasjon. Dosen kan evt. flyttes fra kveld til morgen, om det kan la seg gjøre. Man bør spesielt være oppmerksom på at amitriptylin (Sartex) og alimemazin (Vallergan) kan forverre RLS.

Andre symptomdempende tiltak kan være ulike former for stimulering av beina, bl.a. strekk, massasje og varme/

kulde-påvirkning. Mental aktivisering kan også dempe symptomene. Et praktisk råd kan være å unngå situasjoner hvor man er tvunget til å sitte stille over lengre perioder når symptomene er uttalte, for eksempel flyreiser og lange bilturer på kveldstid.

Jernbehandling

Da lavt jerninnhold i hjernen antas å representere en vesentlig patogenetisk faktor ved RLS, er det viktig med avklaring av jernstatus og behandling av jernmangel hos samtlige pasienter med RLS. Man må være spesielt klar over, og dette er viktig, at indikasjonen for behandling med jern hos pasienter med RLS er veldig annerledes enn i den øvrige befolkningen. Dvs. de oppgitte referanseverdiene fra laboratoriene kan ikke benyttes her. Dette fordi pasienter med RLS skal ha jernsubstitusjon selv om jernnivåer ligger godt innenfor det oppgitte referanseområdet for andre vanlige problemstillinger i allmennpraksis og sykehusmedisin. Vi anbefaler peroral jernbehandling ved ferritin <75 µg/L og/ eller ved transferrinmetning <20 % og intravenøs jernbehandling ved ferritin 75 – 100 µg/L (33), sistnevnte fordi jernabsorpsjonen i tarmen regnes som for dårlig ved ferritinverdier >50 – 75 µg/L (38).

Ved peroral behandling anbefales 65 mg jern gjerne kombinert med vitamin C 100-200 mg på tom mage, helst en dose per døgn og maks to ganger per døgn (38). Bruk av magesyrenøytraliserende legemidler minst to timer før og fire timer etter inntak av jern bør unngås. Ved bivirkninger kan det forsøkes en dose hvert 2. døgn. evt. at jern inntas sammen med mat. Effekt forventes etter to – tre måneder, og behandlingen bør følges opp med kontroll av jernstatus etter tre måneder. Ved tilfredsstillende respons kan behandlingen forsøksvis trappes ned. Ved manglende effekt bør intravenøs jernbehandling vurderes (se Figur 1).

Intravenøs jernbehandling er aktuelt ved ferritin 76 – 100 µg/L. Dette gjelder både pasienter som ikke har fått jerntilskudd og pasienter med utilstrekkelig effekt av peroral jernbehandling over 12 uker. Intravenøs behandling kan også forsøkes ved intolerante bivirkninger av peroral behandling eller der peroral behandling er kontraindisert (38). Vi anbefaler ferrokarboxymaltose (Ferinject) 1000 mg x 1 som gis ila. 15 min eller 500 mg som gis som 2 doser ila. 7,5 min med 5 – 7 dagers intervall. Pasientene bør kontrolleres etter 6 – 12 uker.

Vurder å gjenta intravenøs jernbehandling ved klinisk signifikant respons på den første jerninfusjonen, hvis RLS-symptomer kommer tilbake eller forverres betydelig ≥ 12 uker etter IV-jernbehandling, perifer jernstatus har blitt tydelig redusert etter infusjonen, og serum ferritin er < 300 µg/L med transferrinmetning < 20 % (se Figur 2).

Figur 1. Algoritme for peroral jernbehandling ved RLS

PRESIS DIAGNOSE OG JERNSUBSTITUSJONS-BEHANDLING

- Er alle fire kjernesymptomene ved RLS til stede?
- Utelukk ting som ligner, spesielt leggekramper og posisjonelt ubehag
- Kartlegg symptomenes alvorlighet (hyppighet og påvirkningsgrad)
- Ta blodprøver fastende, om morgenen, av serum-ferritin, jern, total jernbindingskapasitet og transferrinmetning

Transferrinmetning < 20 %?

Nei

Ikke gi jernbehandling

Ja

- 1) Er serum-ferritin >75 µg/L?
- 2) Er forhold til stede som kan blokkere oral jernabsorpsjon eller redusere respons?
- 3) Kontraindikasjoner mot oralt jern?
- 4) Behov for raskere respons?

Nei til alle 4

ORAL JERNBEHANDLING

- Ferrosulfat 325 mg (65 mg elementært jern) + vitamin C 100 mg to ganger daglig eller hele dosen en gang daglig
- Fortsett i 12 uker eller stopp hvis oralt jern ikke tolereres
- Gjenta jernstatus etter 12 ukers behandling

Tilfredsstillende respons på RLS av oralt jern?

Ja

- Stopp oralt jern, men gjenta ved behov hvis symptomene forverres ved synkende perifer jernstatus
- Juster annen RLS-behandling etter behov

Nei

- Gi intravenøst jern (se IV jern-algoritme)

Figur 2. Algoritme for intravenøs jernbehandling ved RLS



Forkortelser: FCM – ferric carboxymaltose (jern(III)karboksymaltose), LMW ID – lavmolekulært jerndekstran



Medikamentell behandling

Medikamentell behandling er aktuell ved kronisk RLS, dvs hos pasienter med svært plagsomme symptomer ≥ 3 dager per uke. RLS alvorlighetsskala (se Tabell 2) er nyttig for vurdering av indikasjon. Behandlingsterskelen bør ligge høyt, og pasientene må være godt informert om utfordringene ved de ulike behandlingene før oppstart. Inntil nylig har dopaminagonister vært førstevalget, men fordi dopaminagonistene kan forårsake forverring (augmentasjon) og impulskontrollforstyrrelser, er alfa-2-delta-ligandene gabapentin og pregabalin nå førstevalg ifølge amerikanske retningslinjer. Skreddersydd behandling skal tilstrebes. Følgende er basert på de nye amerikanske retningslinjene (33).

Alfa-2-detaligander:

Gabapentin (Neurontin®) trappes opp gradvis og gis vanligvis kun som ettermiddags- og kveldsdosering 1-2 timer før symptomstart. Start med laveste dose (100 mg) og trapp langsomt opp, fordi bivirkninger er doseavhengige. Laveste effektive dose tilstrebes. Obs. lavere dosering hos eldre og ved nedsatt nyrefunksjon. Hvis hovedmålet er å lindre plagene ved innsovning, slik at man klarer å sovne, og hvis inntak tidligere på kvelden gir utålelige bivirkninger, kan det tas 45 min - 1 time før sengetid. Gabapentin kan foreskrives av allmennlege, men er uten refusjon for voksne. Preparatet er et C-preparat og bør gjerne være førstevalget ved medikamentell behandling av RLS.

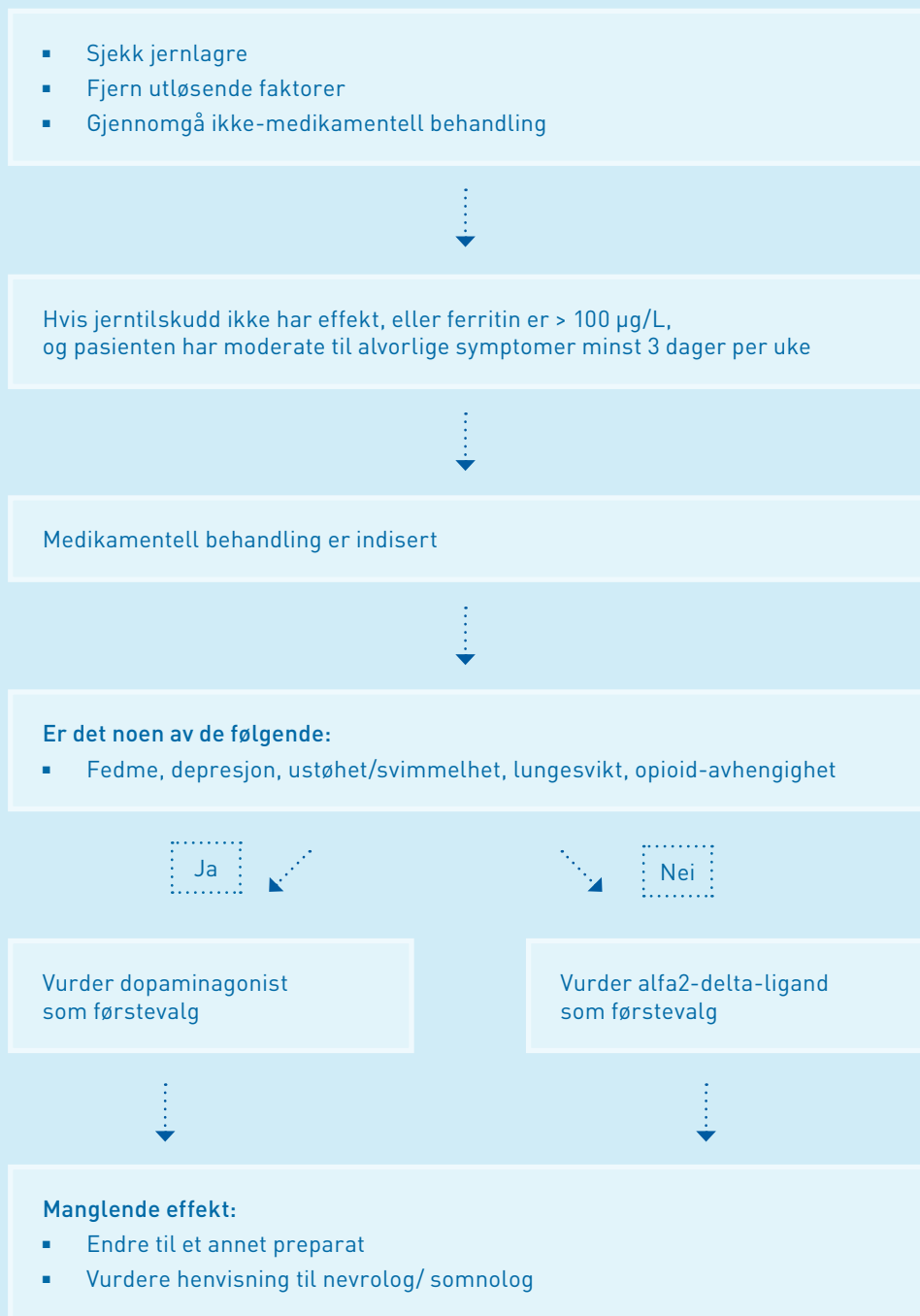
Bivirkningene er ofte doseavhengige, slik at «start low - go slow» er en god regel ved bruk av disse legemidlene.

Pregabalin (Lyrica®) trappes opp gradvis. Gis vanligvis kun som en ettermiddags - og kveldsdosering 1-2 timer før symptomstart. Vi anbefaler å begynne med laveste dose, dvs 25 mg vesp. Obs. lavere dose hos eldre og ved nedsatt nyrefunksjon. De samme behandlingsanbefalingene som gjelder for gabapentin gjelder også for pregabalin. Pregabalin kan foreskrives av allmennlege og det kan gis individuell refusjon (for maks 600 mg) etter søknad fra spesialist (her gjelder krav om gjennomført behandling med to ulike dopaminagonister). Pregabalin er klassifisert som B-preparat, noe som gjør at vi i stedet anbefaler Gabapentin som førstevalg blant alfa-2-detaligandene.

Vanlige bivirkninger ved gabapentin og pregabalin er kvalme, vektøkning, svimmelhet, ustøhet og somnolens (med økt fallrisiko spesielt hos eldre). Bivirkningene er ofte doseavhengige, slik at «start low - go slow» er en god regel ved bruk av disse legemidlene. Tett oppfølging av pasienten er viktig for å lykkes med persontilpasset behandling. Vær oppmerksom på at både gabapentin og pregabalin har et potensial for misbruk. I tillegg kan de forårsake respirasjonsdepresjon og sedasjon som kan forsterkes når de kombineres ved ubehandlet obstruktiv søvnapné (33). Gabapentin og pregabalin kan ha bedre effekt på generelle smerter og søvn sammenlignet med dopaminagonistene som er en fordel hos denne gruppen.

Ved fedme, høy alder, depresjon, ustøhet og svimmelhet bør en dopaminagonist vurderes, se Figur 3.

Figur 3. Behandling av RLS hos voksne





Dopaminagonister:

Nyere amerikanske retningslinjer anbefaler ikke lenger å benytte dopaminagonister som førstevalg, fordi det foreligger risiko for augmentasjon. Augmentasjon innebærer at symptomene utvikler seg raskere, blir sterkere og sprer seg til andre kroppsdeler. Risikoen øker med økende dose, og det er derfor viktig at laveste effektive dose tilstrebes. Det er uklart om augmentasjon er en irreversibel tilstand. Det er også et problem med rebound symptomer (symptomforverring) under nedtrapping. Dopaminagonistene kan også medføre impuls-kontrollforstyrrelser. Behandling med dopaminagonister er aktuelt der behandling med alfa-2-delta-ligander er kontraindisert eller ikke har gitt tilstrekkelig effekt. Pasienter som over tid har hatt god effekt av en dopaminagonist i tilstrekkelig lav dose, trenger ikke å skifte til en alfa-2-delta-ligand.

Dopaminagonistene er godkjent på blå resept for pasienter med uttalte plager etter søknad fra lege på individuell refusjon.

Pramipexol (Sifrol®): laveste dose er 0,088mg, medikamentet er lett å titrere og kan trappes opp til maks døgndose på 0,54 mg.

Transdermal rotigotine (Neupro depotplaster®): trappes opp til maksimalt 3 mg/ 24 timer. Er særlig effektivt hos pasienter der symptomene også er til stede på dagtid. Det er imidlertid et praktisk problem at laveste dose kun finnes i styrke 2 mg/ 24 timer.

Ropinirol (Adartrel®): tabletter, kan trappes opp til maks døgndose på 2-4 mg.

Levodopa (Madopar Solubile): oppløselige tabletter, kun til ad hoc bruk (maks 2 ganger per uke) i situasjoner med mye stillesitting, for eksempel flyreiser, vanlig dose 50 mg - 100mg.

Terapieresistent RLS: Opiater

(Oxycodon/naloxon), Targiniq kan forsøkes hos pasienter som har utvist utilstrekkelig respons på behandling med jern, alfa-2-delta-ligander og dopaminagonister. NB! Forsiktighet bør utvises på grunn av risiko for bivirkninger og tilvenning, og behandlingen bør kun foregå i andrelinjetjenesten.

Spesielle grupper

Graviditet og amming: RLS er vanlig ved graviditet med en prevalens på 15 – 25 %. Symptomene kan tilta under svangerskapet og er ofte mest uttalt i tredje trimester (39). Ikke-medikamentell tilnærming tilstrebes med spesielt fokus på moderat trening og unngåelse av utløsende agens som f.eks. kaffe. Det er viktig å kontrollere jernstatus og å korrigere jernmangel med peroralt tilskudd (23). IV jernbehandling kan være aktuelt i 2. eller 3. trimester i de mest ekstreme tilfellene (40). Sikkerhet ved medikamentell behandling er ikke avklart (41).

Barn: RLS kan være vanskelig å diagnostisere hos barn. Ikke-medikamentell behandling skal tilstrebes med vekt på søvnhygiene (34). Som hos voksne er det viktig å unngå trigger, se avsnittet om ikke-medikamentelle tiltak. Hovedfokus er behandling med jern der barna skal tilbys peroral jernbehandling ved ferritin <50 µg/L. Hvis peroral jernbehandling ikke tolereres, eller dersom behandlingen ikke resulterer i stigende ferritin eller har klinisk effekt, kan det være aktuelt med behandling med intravenøs behandling i form av ferrokarboxymaltose (Ferinject). Det foreligger ingen kontrollerte studier som viser effekt av medikamentell behandling (6).

Nyresvikt: Ved alvorlig nyresvikt foreslås behandling med gabapentin, alternativt IV jernbehandling ved lavt jerninnhold. Kontakt med nefrolog anbefales.

Behandling av PLMD (periodic limb movement disorder): Den kliniske betydningen av PLMD er usikker, og det eksisterer ingen studier som har demonstrert signifikant effekt ved noen behandling av denne tilstanden (33).

Prognose

Mange pasienter har milde symptomer. Symptomene kan fluktuere og til og med forsvinne i perioder, men blir som oftest verre med tiden. RLS regnes som en kronisk livslang sykdom. God symptomlindring kan oppnås med rett behandling. Dersom RLS er nyoppstått i svangerskapet forsvinner plagene vanligvis etter fødselen (42).

Det er særlig tidlig og moderat RLS som kan være fluktuerende. Mer alvorlig RLS er mer vedvarende og da særlig uten

behandling. Spontan remisjon er i longitudinelle studier vist å være mellom 30-60 %. Faktorer som oftere fører til at tilstanden kronifiseres er; alvorlige symptomer, positiv familie-anamnese og høyere alder ved debut (43, 44, 45). Det ses en klar aldersrelatert økning i prevalens med økende alder i Europa og Nord-Amerika, men ikke i Asia (21).

Pasient-og brukerorganisasjon, pasientinformasjon

RLS Norge anbefales nevnt av behandlende lege for pasienter og pårørende, da det er kjent at pasient-og brukerorganisasjoner kan være til hjelp og nytte for brukere. Her kan de få tips og råd om læring og mestring samt kontakt med likepersoner (46).

Les mer om RLS på www.sovno.no

Helsenorge - Restless legs syndrome - rastløse bein (47).

REFERANSER:

1. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Medicine*, Volume 15, Issue 8, 2014
2. Zhu XY, Wu TT, Wang HM, Ni LY, Li X, Liu Y, Zhang XJ, Chen YJ, Cui XX, Ondo WG, Wu YC. Clinical features and subtypes of restless legs syndrome in Chinese population: a study of 359 patients. *Sleep Med*. 2019 Jul;59:15-23.
3. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology*. 1996 Dec;47(6):1435-41.
4. UpToDate, Clinical features and diagnosis of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults. www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-restless-legs-syndrome-and-periodic-limb-movement-disorder-in-adults.
5. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the Restless Legs Syndrome With Carbidopa/Levodopa. *Sleep* 1996. 19(3):205-213.
6. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Koo BB, Manconi M, Winkelman JW; Scientific and Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome Foundation. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jul;96(7):1921-1937.
7. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*. 1997 Jan;12(1):61-5.
8. Ferri R, Koo BB, Picchietti DL, Fulda S. Periodic leg movements during sleep: phenotype, neurophysiology, and clinical significance. *Sleep Medicine*, Volume 31, 2017, Pages 29-38, ISSN 1389-9457.
9. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res* 2005;14:43-7.
10. Li X, Allen RP, Earley CJ, Liu H, Cruz TE, Edden RAE, Barker PB, van Zijl PCM. Brain iron deficiency in idiopathic restless legs syndrome measured by quantitative magnetic susceptibility at 7 tesla. *Sleep Medicine*, Volume 22, 2016.
11. Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, Earley CJ. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain* 2009;132(Pt 9): 2403-2412.
12. Wijemanne S, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. *Sleep Medicine*, Volume 16, Issue 6, 2015, Pages 678-690.
13. Ruivard M, Lainé F, Ganz T, Olbina G, Westerman M, Nemeth E, Rambeau M, Mazur A, Gerbaud L, Tournilhac V, Abergel A, Philippe P, Deugnier Y, Coudray C. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *J Hepatol*. 2009;50(6):1219-1225.
14. Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: results of a general population survey in the United States. *Mov Disord* 2011; 26:114-120.
15. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity and risk factors. *Neurology* 2005; 64 (11): 1920-1924.

16. Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Nordhus IH, Pallesen S. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Medicine* 6 (2005) 307-312.
17. Koo BB. Restless legs syndrome across the Globe: Epidemiology of restless legs syndrome/Willis -Ekbom disease. *Sleep Med Clin* 2015 ;10 (3):189-205.
18. Bjorvatn B, Wensaas K-A, Emberland KE, Fadnes LT, Litleskare S, Diaz E, Ruths S, Rørtveit G, Waage S. Restless legs syndrome-a study from general practice. *Tidsskriftet for den Norske legeforening*, 2021.
19. Hattat E, Chalk C, Postuma RB. Is there higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology* 2009, 72: 955-960.
20. Berger K, Luedmann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164:196-202.
21. Ohayon M, O'Hara R, Vitiello M. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012, 16 (4): 283-95.
22. Pantaleo NP, Hening WA, Allen RP, Earley CJ. Pregnancy accounts for the most of the gender differences in prevalence of familial RLS. *Sleep Med* 2010; 11:310-313.
23. Philips A, Sward LB, Manning N, Hass HN, Sandlin AT, Magann EF. Restless legs syndrome and pregnancy. *South Med J*, 2025; 118 (5): 269-274.
24. Picchietti DL, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents - the PedsREST study. *Pediatrics* 2007; 120:253-266.
25. Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2011, 53 (1): 40-47.
26. Juuti AK, Läärä E, Rajala U, Laakso M, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Hiltunen L. Prevalence and associated factors of restless legs in a 57 -years- old urban population in northern Finland. *Acta Neurol Scand* 2010; 122 (1): 63-69.
27. Winkelman JW, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, Trenkwalder C. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*. 2000; 23 (5): 597-602.
28. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlations and racial differences. *Sleep* 2008. 31 (9):1221-7.
29. Szentkiralyi A., et al. Prevalence and associated risk factors of periodic limb movement in sleep in two German population-based studies. *Sleep* 2019; 42 (3).
30. Haba-Rubio J., et al. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol* 2016; 79:464-474.
31. Kinge E, Lossius M. Rastløse bein. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 25-7.
32. Kinge E, Ulfberg J. Søvnrelaterte bevegelsesforstyrrelser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 18: 1888-91.
33. Winkelman JW, Berkowski JA, DelRosso LM, Koo BB, Scharf MT, Sharon D, Zak RS, Kazmi U, Falck-Ytter Y, Shelgikar AV, Trotti LM, Walters AS. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2025 Jan 1;21(1):137-152.
34. DelRosso LM, Mogavero MP, Bruni O, Ferri R. Restless Legs Syndrome and Restless Sleep Disorder in Children. *Sleep Med Clin* 2023 Jun;18(2):201-212.
35. Garcia-Malo C, Garcia-Borreguero D, Silber MH. Efficacy and safety of intravenous iron in patients with restless legs syndrome with normal serum ferritin levels: a stratified subanalysis. *J Clin Sleep Med*. 2025;21(12):2023-2029.
36. Søvnhygiene - gode råd ved søvnproblemer - Helse Bergen HF, www.helse-bergen.no/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sovnsykdommer-sovno-sovnn-og-sovnsykdommer/sovnhygiene---gode-rad-ved-sovnproblemer
37. Bega D, Malkani R. Alternative treatment of restless legs syndrome: an overview of the evidence for mind-body interventions, lifestyle interventions, and neutraceuticals. *Sleep Medicine* 17 (2016) 99-105.
38. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, Garcia-Borreguero D, Kotagal S, Manconi M, Ondo W, Ulfberg J, Winkelman JW, On behalf of the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Medicine* 41 (2018) 27-44.
39. Picchietti DL, Hensley JG, Bainbridge JL, Lee KA, Manconi M, McGregor JA, Silver RM, Trenkwalder C, Walters AS; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med Rev*. 2015 Aug; 22:64-77.
40. Kondori MJ, Kolla BP, Moore KM, Mansukhani MP. Management of Restless Legs Syndrome in Pregnancy and Lactation. *Journal of Primary Care & Community Health* Volume 11, 2020.
41. Gupta R, Dhyani M, Kendzerska T, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Srivannichapoom P, Pandey S, Hallett M. Restless legs syndrome and pregnancy: prevalence, possible pathophysiological mechanisms and treatment. *Acta Neurol Scand*. 2016 May; 133(5): 320-329.
42. Hübner A, Krafft A, Gadiant S, Werth E, Zimmermann R, Basetti CL. Characteristics and determinants of restless legs syndrome in pregnancy: a prospective study. *Neurology* 2013; 80:738-42.
43. Lee CS, Kim T, Lee S, Jeon HJ, Bang YR, Yoon I-Y. Symptom Severity of Restless Legs Syndrome Predicts Its Clinical Course. *The American Journal of Medicine* Volume 129, Issue 4, April 2016, Pages 438-445.
44. Juuti AK, Hiltunen L, Rajala U, Laakso M, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Läärä E. Ten-year natural course of habitual snoring and restless legs syndrome in a population aged 61-63 years at the baseline. *Sleep Breath* (2012) 16:639-648.
45. Kagimura T, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Inoue Y. Prospective survey on the natural course of restless legs syndrome over two years in a closed cohort. *Sleep Medicine* 12 (2011) 821-826.
46. RLS Norge. www.rlsnorge.no
47. Restless legs syndrome. Helsenorger. www.helsenorge.no/sykdom/restless-legs-syndrom