

# Intratekalt morfin möjlig behandling vid svår restless legs



**PETER K J LINDVALL**, med dr, specialistläkare, neurokirurgiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå  
peter\_lindvall\_nkk@hotmail.com  
**KRISTER RUUTH**, överläkare, smärtenheten, anestesikliniken, Sunderby sjukhus, Luleå

**BENGT JAKOBSSON**, överläkare, anestesikliniken, Sunderby sjukhus, Luleå  
**STEFAN K NILSSON**, överläkare, rehabmedicinskt centrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Restless legs (RLS) är ett sjukdomstillstånd som beskrevs av Karl Axel Ekbom på 1940-talet [1]. Detta tillstånd karaktäriseras av parestesier, myrkrypningar, som vanligtvis är lokaliserade symmetriskt i de nedre extremiteterna även om armarna kan drabbas i mindre grad. Karaktäristiskt är att symtomen framträder endast i vila och att rörelser av de nedre extremiteterna lindrar parestesierna. Av detta följer att patienterna har störst problem nattetid, vilket medför en störd nattsömn med efterföljande trötthet dagtid, koncentrationssvårigheter och övriga allmänsymtom [2].

Diagnosen RLS baseras på den anamnes patienten lämnar, och internationella diagnoskriterier finns tillgängliga [3]. Prevalensen i befolkningen har uppskattats till mellan 2,5 och 15 procent [4]. Två skilda former av RLS existerar, en primär form med symtomdebut före 40 års ålder och en sporadisk form med symtomdebut efter 50 års ålder [5]. Vid den primära formen finns ett ärftligt samband, och hittills har 4 lokus på olika kromosomer lokaliserats [6]. Den sporadiska formen har associerats med neuropati. En hög prevalens av järnbrist har rapporterats hos patienter med RLS, och behandling av denna kan leda till regress av symtom [7].

Patofysiologin vid RLS är ofullständig känd, men dopamin har sannolikt en nyckelroll. Det har föreslagits att en dysfunktion i det dorsoposteriora hypotalamiska dopaminerga cellsystemet som projiceras genom ryggmärgens dorsolaterala funikel kan spela en roll [8]. Vid farmakologisk behandling av RLS är idag dopaminagonister ett förstahandsval för dem med måttlig till svår idiopatisk RLS medan levodopa lämpar sig bättre för behovsmedicinering [2]. Medan lindriga fall av RLS inte kräver en farmakologisk behandling kan en sådan kan vara nödvändig vid svårare fall. Vid behandling med levodopa har rapporterats en s k augmentation hos upp till 80 procent av patienterna [5]. Augmentation innebär en progress av symtom allt tidigare under dagen medförande högre läkemedelsdoser med alltmer bristande effekt. Vid bristande effekt av levodopa eller dopaminagonister har beskrivits behandling med peroral opioidepreparat, antiepileptika eller bensodiazepiner för att förbättra sömnen.

Vi beskriver nu ett antal fall av svår RLS som framgångsrikt behandlats med intratekal tillförsel av morfin. Till skillnad från vid RLS har behandling av kronisk benign smärta med intratekalt morfin utvecklats till en etablerad behandlingsmetod under senare år och kan övervägas när peroral eller systemisk morfinterapi visar sig otillräcklig eller begränsas av biverkningar [9]. Vid intratekal terapi levereras läkemedlet via en pump med reservoar som planterats subkutant på buken och kopplats till en kateter som införts intratekalt via punktion

lumbalt. Två principiellt olika pumpar finns på marknaden: en programmerbar pump som drivs av ett batteri med en livslängd på ca 7 år, och en icke-programmerbar pump med en konstant flödes hastighet som drivs av en inert gas. Den programmerbara pumpen måste bytas ut genom ett mindre, kirurgiskt ingrepp när livslängden är slut. En implantation av ett pumpsystem föregås oftast av en testperiod där patienter erhåller stegrade doser morfin intratekalt för att utvärdera effekt och eventuella biverkningar innan patienten erhåller ett komplett system.

Komplikationer relaterade till implantation av en pump med exempelvis infektion eller avbrott och ocklusion av den intratekala katetern har beskrivits. En prospektiv studie har tidigare rapporterat att 21,1 procent av patienterna drabbades av komplikationer relaterade till kirurgisk procedur eller intratekal kateter under en period på 9 månader efter utförd ingrepp [10].

Efter implantation av ett pumpsystem fylls pumpens reservoar, vanligtvis i intervallet 1–3 månader beroende på läkemedelsdos, och detta kan ske polikliniskt vid ett mottagningsbesök. Liksom vid peroral terapi uppträder vanligtvis en toleransutveckling vid intratekal tillförsel av morfin, vilket leder till en upptrappning av läkemedelsdoser över tid [9].

## METOD

Insamling av data från patientjournaler hos 10 patienter som fått testdoser intratekalt morfin eller erhållit en läkemedelspump för intratekal infusion av morfin. Patienterna har behandlats vid neurokirurgiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus (3 patienter), anestesikliniken, Sunderbyn sjukhus (6 patienter) samt anestesikliniken, Piteå älvbalds sjukhus (1 patient). Patienterna har under uppföljningstiden haft en kontinuerlig kontakt med respektive kliniker i samband med påfylldna av läkemedel och eventuella dosjusteringar.

## RESULTAT

Totalt 10 patienter med svår RLS har mellan 1998 och 2006 testats med intratekalt morfin. Sju patienter med svår RLS svarade väl på testdoser och har behandlats med implantation av en pump för intratekal läkemedelstillförsel under denna tidsperiod. Samtliga 7 patienter som fick en läkemedelspump planterad hade mångåriga besvär där gängse terapi med levodopa eller dopaminagonister haft en otillräcklig effekt eller avbrutits på grund av biverkningar. En av patienterna hade upplevt en påtaglig augmentation vid behandling med levodopa, vilket medförde en bristande symtomkontroll. Fyra av patienterna var kvinnor, tre män. Medelålder vid implantation av pump var 62 (51–73) år. Tre patienter erhölet en programmer-

## SAMMANFATTAT

**Sju patienter med svår restless legs** har behandlats framgångsrikt med planterad pumpsystem och intratekal infusion av morfin.

**Majoriteten av patienterna**

upplevde ingen toleransutveckling vid behandlingen. **Patienterna upplevde inga** allvarliga komplikationer relaterade till behandlingen.

bar läkemedelspump (Syncromed EL, Medtronic) och hos 4 patienter implanterades en läkemedelspump med konstant flödes hastighet (Isomed, Medtronic). Före pumpimplantation behandlades en patient med en epidural kateter för administration av morfin-bupivakain-klonidin. Denna patient var symtomfri i två månader under denna behandling och erhöll senare en pump. De övriga patienterna har genomgått ett testförfarande före implantation av en pump. Testdoser av sufentanil, en blandning av morfin och bupivakain eller endast morfin har administrerats intratekalt. De morfindoser som använts i Umeå vid neurokirurgiska kliniken och som gett övergående symtomfrihet har varit i intervallet 12,5–100 µg. Hos två av patienterna har placebo doser med natriumklorid administrerats intratekalt under testperioden. Ingen av patienterna uppgav symtomlindring av dessa doser.

Efter implantation av en läkemedelspump behandlades 3 patienter initialt med en blandning av morfin och bupivakain med full symtomlindring. Hos dessa patienter sattes bupivakain ut efter hand. De övriga patienterna behandlades initialt endast med intratekalt morfin. Hos en patient har ett tillägg med klonidin gjorts på grund av bristande effekt på endast morfin. Denna patient har blivit symtomfri på en dygnsdos av 1 mg morfin i kombination med 100 µg klonidin. De övriga 6 patienterna har varit helt besvärsfria på en dygnsdos intratekalt morfin på 50–800 µg/dygn, medelvärde 300 µg/dygn. Fyra av patienterna har varit besvärsfria på dygnsdos på ≤75 µg. Hos 5 av patienterna har det inte funnits några hållpunkter för toleransutveckling då den initiala dosen efter implantation inte höjts efter hand, utan däremot i två fall sänkts från 75 µg/dygn till 50 µg/dygn, respektive från 250 µg/dygn till 70 µg/dygn. Hos en patient sänktes dygnsdosen morfin successivt ned till 40 µg, varvid samtliga symtom återkom i uttalad grad, för att senare försvinna helt vid dygnsdosen 80 µg. Under uppföljningstiden har 2 patienter opererats med byte av läkemedelspump på grund av att livslängden på batteriet överskridits. En av dessa patienter upplevde återkomst av symtom på RLS i samband med byte av läkemedelspump 6 år efter implantation av den ursprungliga pumpen. Denna patient blev änyo helt besvärsfri ett par dagar efter byte av pumpen.

En patient har avlidit av en orsak som inte varit relaterad till den intratekala läkemedelsbehandlingen (hjärtinfarkt), och de övriga patienterna är fortfarande under uppföljning i samband med pumppåfyllnad i Umeå, Piteå och Sunderbyn. Den totala uppföljningstiden hos samtliga patienter är i intervallet 11–92 månader, medelvärde 48 månader. Inga av ovan nämnda patienter som behandlas med intratekalt morfin har till följd av denna behandling drabbats av allvarliga komplikationer som krävt medicinsk eller kirurgisk behandling.

## DISKUSSION

I denna fallstudie rapporterar vi utmärkta resultat vid behandling av svår RLS med intratekalt morfin. Sju av tio patienter som testats med intratekalt morfin rapporterade en god behandlingseffekt och fick en läkemedelspump implanterad. Samtliga sju patienter blev totalt symtomfria vid behandling med intratekalt morfin. Endast en tidigare fallstudie på två patienter har tidigare beskrivit denna behandlingsform, och dessa patienter finns inkluderade i detta material [11]. En patient behandlades med ett tillägg av klonidin. Klonidin har djurexperimentellt visat en additiv eller synergistisk smärtlindrande effekt tillsammans med intratekalt morfin [12].

Med tanke på den rapporterade höga prevalensen av RLS i befolkningen är det rimligt att anta att den behandling som beskrivits ovan kan vara ett alternativ för ett antal patienter med svår RLS som inte svarat på annan behandling. Även om endast

två patienter erhöll placebos doser under testförfarandet (utan effekt) förefaller det föga sannolikt att den goda behandlingseffekten kan förklaras av placebo då samtliga patienter är symtomfria efter en medeluppföljningstid på 48 månader. Anmärkningsvärt är den låga dygnsdosen morfin som krävdes för symtomkontroll: fyra patienter blev symtomfria av en dygnsdos på ≤75 µg. Detta i kontrast till behandling av kronisk smärta med intratekalt morfin där initiala dygnsdoserna mellan 0,5 och 3 mg brukar krävas för smärtreduktion [9]. Intressant är även att det hos fem av sju patienter med RLS inte funnits några hållpunkter för toleransutveckling, vilket annars brukar vara vanligt vid behandling av kronisk smärta. En medel dos intratekalt morfin på 13 mg efter två års behandling har rapporterats hos patienter med kronisk smärta [13]. De låga doserna och avsaknaden av toleransutveckling medför en påtaglig fördel jämfört med peroral behandling där risken för tillvänjning och beroende kan vara betydande.

De ovan nämnda fynden samt en intratekal tillförsel på lumbal eller torakal nivå leder tankarna till att morfinet verkar på spinal nivå. Det finns hållpunkter för en tydlig gradient mellan morfinkoncentration spinalt och centralt. En tidigare studie har visat ett förhållande mellan morfinkoncentration lumbal och i cisterna cerebellomedullaris på 7:1 [14]. Det kan även existera en koppling till det spinala dopaminerga systemet. Det har tidigare föreslagits att såväl opioida som monoaminerga interneuron spinalt kan hämma feedback från flexor- reflexafferenter från nedre extremiteter och därigenom uppkomsten av RLS [15].

Sammanfattningsvis är kontinuerlig intratekal infusion av morfin vid annan indikation (kronisk smärta) en etablerad behandlingsmetod sedan många år. Den allvarligaste kända biverkan är andningsdepression, vilket tidigare har rapporterats efter behandlingsstart. Endast ett fall finns dock beskrivet vad gäller respiratorisk insufficiens under långvarig behandling med oförändrad morfinsdos [16]. Inga patienter i detta material upplevde någon allvarlig form av biverkan under testperioden, eller efter implantation av ett komplett pumpsystem, som krävde åtgärd.

## KONKLUSION

Intratekal morfininfusion kan vara ett alternativ vid svår RLS där levodopa eller dopaminagonister har otillräcklig effekt eller där användningen begränsas av biverkningar. Vi rapporterar goda behandlingsresultat hos sju patienter. Den effektiva dosen intratekalt morfin var låg, och majoriteten av patienterna upplevde ingen toleransutveckling. Inga allvarliga komplikationer rapporterades i samband med denna behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Ekblom K. Restless legs. Acta Med Scand. Suppl. 1945;158(1-123).
- Ekblom K, Leissner L, Olsson JE, Widner H. Restless legs – vanligt sjukdomstillstånd som ofta missas. Möjlighet till framgångsrik behandling finns idag. Läkartidningen. 2006;103(4):207-11.
- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2003;4(2):101-19.
- Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: A review of clinical and pathophysiologic features. J Clin Neurophysiol. 2001;18(2):128-47.
- Earley CJ. Clinical practice. Restless legs syndrome. N Engl J Med. 2003;348(21):2103-9.
- Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, Xiong L, St-Onge J, Thibodeau P, et al. A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. Neurology. 2006;67(5):900-1.
- O'Keefe ST, Noel J, Lavan JN. Restless legs syndrome in the eld-

- erly. Postgrad Med J. 1993;69(815):701-3.
8. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: Revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. Neurology. 2006;67(1):125-30.
  9. Gerber HR. Intrathecal morphine for chronic benign pain. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2003;17(3):429-42.
  10. Follett KA, Naumann CP. A prospective study of catheter-related complications of intrathecal drug delivery systems. J Pain Symptom Manage. 2000;19(3):209-15.
  11. Jakobsson B, Ruuth K. Successful treatment of restless legs syndrome with an implanted pump for intrathecal drug delivery. Acta Anaesthesiol Scand. 2002;46(1):114-7.
  12. Plummer JL, Cmielewski PL, Gourlay GK, Owen H, Cousins MJ. Antinociceptive and motor effects of intrathecal morphine combined with intrathecal clonidine, noradrenaline, carbachol or midazolam in rats. Pain. 1992;49(1):145-52.
  13. Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: A retrospective, multicenter study. J Pain Symptom Manage. 1996;11(2):71-80.
  14. Moulin DE, Inturrisi CE, Foley KM. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intrathecal morphine sulfate and D-Ala2-D-Leu5-enkephalin. Ann Neurol. 1986;20(2):218-22.
  15. Paulus W, Schomburg ED. Dopamine and the spinal cord in restless legs syndrome: Does spinal cord physiology reveal a basis for augmentation? Sleep Med Rev. 2006;10(3):185-96.
  16. Scherens A, Kagel T, Zenz M, Maier C. Long-term respiratory depression induced by intrathecal morphine treatment for chronic neuropathic pain. Anesthesiology. 2006;105(2):431-3.

# SÖKER DU LÄKARE? DU HITTAR DEM HÄR!

Karriär & Arbete är Läkartidningens jobbsajt och den ledande annonsplatsen för lediga läkartjänster i Sverige.



Kontakta vår annonsavdelning för mer information!  
E-post: [annonser@lakartidningen.se](mailto:annonser@lakartidningen.se)  
eller telefon: 08-790 35 60

Läkartidningen Karriär&Arbete