



# Willis Ekbom Hastalığının Güncel Tedavisi

## Current Treatment of Willis Ekbom Disease

Selda Korkmaz, Murat Aksu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Willis Ekbom Hastalığı (WEH), sık görülen uyku ile ilişkili hareket bozukluklarından biridir. Hastalık tedavisi zaman içinde değişiklik göstermiştir. L-dopa, tedavide ilk kullanılan ajandır, ancak ogmentasyon yan etkisi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Daha az ogmentasyona yol açtığı düşünülen dopamin agonisti ajanlar WEH tedavisinde ilk seçenektir. Bu ajanlardan günümüzde FDA onayı bulunanlar; ropirinol, pramipeksol ve rotigotin transdermal banttır. Gündüz aşırı uykululuk ve dürtü kontrol bozuklukları önemli yan etkileridir. Dopaminerjik etki gösteren ajanların yanı sıra gabapentin, gabapentin enakarbil ve pregabalin gibi  $\alpha 2\delta$  bağlayıcı ajanlar da günümüzde giderek artan oranda WEH tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanlardan sadece gabapentin enakarbil WEH tedavisi için FDA onayı almıştır. Olgu örneklerinin varlığına rağmen uzun dönem kontrollü çalışmalarda bu gruptaki ajanların ogmentasyona yol açtığı gösterilmemiştir. Sekonder formdaki WEH olgularında, eşlik eden medikal durumların tedavisi de WEH semptomlarında belirgin düzelmeye neden olmaktadır. (JTSM 2014;3:62-5)

**Anahtar Kelimeler:** Willis Ekbom Hastalığı, L-dopa, dopamin agonisti,  $\alpha 2\delta$  bağlayıcı ajanlar

### Summary

Willis Ekbom Disease (WED) is one of sleep related movements disorders, which is commonly encountered. The treatment of WED has showed many alterations over time. L-dopa is the first dopaminergic agent used to treat to WED, but its use is limited due to adverse effects such as augmentation. Dopamin agonists are the first option in the treatment of WED. These agents are thought to cause less augmentation compared to L-dopa. Of these agents, today, ropinirole, pramipexole and rotigotine have FDA approval. Excessive daytime sleepiness and impulsive control disorders are among important adverse effects. Other agents used to treat WED are  $\alpha 2\delta$  ligands such as gabapentin, gabapentin enacarbil and pregabalin. Of these, only gabapentin enacarbil has FDA approval for the treatment of WED. Although there are several case reports, augmentation has not been demonstrated related to  $\alpha 2\delta$  ligands in long term controlled studies. In secondary WED cases, treatment of associated medical conditions also leads to great improvements in WED symptoms. (JTSM 2014;3:62-5)

**Key Words:** Willis Ekbom Disease, L-dopa, dopamin agonists,  $\alpha 2\delta$  ligands

### Giriş

Huzursuz bacaklar sendromu, yeni adı ile Willis-Ekbom Hastalığı (WEH), bacakları hareket ettirme isteği doğuran rahatsız edici ve tarif edilmesi güç bir his ile şekillenen uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğudur. Bu temel yakınmanın, istirahat ve günün ilerleyen saatlerinde ortaya çıkması ya da şiddetlenmesi hastalık için tipiktir. Hastalık tanısı, ICSD-3 tanı kriterlerine göre klinik olarak konulmaktadır (1).

WEH sıklığı, genel nüfusta %2-3 olarak bulunmuştur; ileri yaş ve kadın cinsiyette daha sık olduğu gözlenmiştir (2-4). Hastalık, primer ya da sekonder formda görülür. Primer olgular ailesel olanlardır. Sekonder olgularda hastalık semptomlarına neden olan demir eksikliği, üremi, gebelik gibi başka bir medikal durum vardır. Periyodik bacak hareketleri, olguların %80'inde tabloya eşlik eder (5). Gece boyu gözlenen bacak hareketleri sık uyku bölünmelerine yol açarak uyku kalitesinde ve dolaylı olarak yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır (6). Son zamanlarda, uyku ve yaşam kalitesindeki bozulmaya ek olarak

hastalığın kardiyovasküler komplikasyonlarının varlığı da önem kazanmaktadır (7-9).

Hastalık patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastaların dopaminerjik ajanlara iyi yanıt vermesi, bu durumun dopaminerjik bir yetersizlik mi olduğu sorusunu akla getirmiş, ancak beyinde dopaminerjik hücre kaybı saptanmamıştır. WEH hastalarında, substantia nigrada demir eksikliği saptanmış ancak bunun dopaminerjik mekanizmalarla ilişkisi de tam olarak ortaya konulamamıştır (10).

### Tedavi

WEH tedavisi olguya göre değişkenlik göstermektedir. Hafif şiddette hastalık semptomları varlığında tedavi verilmeyebilir. Burada önemli olan, olgunun uyku kalitesindeki ve yaşam kalitesindeki bozulmanın şiddetidir. Bu nedenle, uygulanacak sıkı bir tedavi algoritması başarısızlıkla sonuçlanabilir (11). Bir diğer önemli nokta, tedavi kararı verilen olgularda hastalığın primer formda mı yoksa sekonder formda mı olduğudur.

Sekonder formdaki olgularda, saptanan ek medikal durumların düzeltilmesi yoluna gidilmelidir:

**i) Demir eksikliği:** Sekonder formdaki WEH olgularında en sık nedendir. WEH tanısı alan hastalarda öncelikli olarak depo demir seviyesine bakılmalıdır. Depo demir düzeyinin en önemli göstergesi serum ferritin seviyesidir. Düşük ferritin seviyesi hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur (12). Ferritin düzeyi düşük saptanan olgularda oral ya da parenteral demir tedavisi, hastalık semptomlarında büyük oranda düzelmeye neden olur (13). Oral tedavi, günde 2 kez 50-60 mg elementer demir şeklinde uygulanır. Beraberinde C vitamini verilmesi, demir emilimini artırıcı etki gösterir. Oral demir tedavisinin en önemli ve kullanımını kısıtlayan yan etkileri, bulantı, karın ağrısı, konstipasyon gibi gastrointestinal sisteme ait yan etkilerdir. Çelişkili sonuçlara rağmen günümüzde parenteral demir tedavisi WEH olgularında önerilmektedir, özellikle oral tedaviye bağlı gastrointestinal yan etkilerin parenteral tedavide gözlenmemesi önemli bir avantajdır. WEH hastalarında parenteral tedavi uygulamasına ait tam bir algoritma oluşturulamamıştır. Hastaların serum ferritin seviyesi aralıklı olarak kontrol edilmelidir. Böylelikle hem etkin tedavi sağlanabilecek hem de aşırı demir yüklemesinden kaçınılmış olacaktır. Demir eksikliği ile ilişkili WEH olgularında bir diğer önemli nokta, bu olgulardaki demir kaybının nedenine ait ayrıntılı tetkik yapılması gerekliliğidir; nadir de olsa gastrointestinal malignite varlığı değerlendirmeler sonucu ortaya konabilir (14).

**ii) Son dönem böbrek yetmezliği:** WEH, böbrek yetmezliği olan olgularda genel nüfusa kıyasla çok daha sık gözlenir. Bu hastalardaki WEH nedeni tam olarak bilinmemektedir. Olguların çoğunda demir eksikliği gibi diğer bir WEH nedeni vardır (15). Bu nedenle bu olgulardaki WEH tedavisi çok yönlü olarak yapılmaktadır. Diğer yandan, diyaliz ve organ naklinin WEH semptomlarında iyileşmeye neden olduğu da gösterilmiştir (16).

**iii) Medikal ajanlar:** Trisiklik antidepresanlar, serotonin/norepinefrin geri alım inhibitörleri, dopamin antagonistleri, antihistaminikler, lityum, zonisamid ve sodyum oksibat gibi pek çok ajanın WEH oluşumuna ya da semptomlarda kötüleşmeye yol açtığı bilinmektedir (17). WEH tanısı olan hastalarda bu ajanların kullanımından özellikle kaçınılması önerilmektedir.

İkincil Bir Medikal Durumun Eşlik Etmediği Primer Formdaki Willis-Ekbon Olgularında Tedavi

1980 öncesinde WEH tedavi seçenekleri oldukça sınırlı iken, Prof. Dr. Şevket Akpınar hocamız, ilk kez L-dopa ve bromokriptinin hastalık semptomlarını iyileştirdiğini göstermiştir (18). O zamandan beri dopaminerjik ajanlar tedavide temel seçenek olmuştur. WEH tedavisinde kullanılan dopaminerjik ajanlar L-dopa ve dopamin reseptör agonistleridir.

#### L-Dopa

Kısa dönemde oldukça etkin olmakla birlikte uzun dönem kullanımda 'rebound' ve ogmentasyon şeklinde komplikasyonlara neden olmaktadır (19,20). Diğer dopaminerjik ajanlara kıyasla, özellikle ogmentasyon daha sık gözleendiğinden dolayı, kullanımı günümüzde oldukça sınırlıdır.

#### Dopamin Agonistleri

**Ergo derivelere:** Bromokriptin, pergolid, kabergolin. WEH tedavisinde ilk kullanılan dopamin reseptör agonisti ajanlarıdır (18). Ancak kalp kapağı, retroperiton, plevral ve perikardiyal

fibroza neden oldukları gösterildiğinden dolayı günümüzde kullanılmamaktadır.

**Non-ergo derivelere:** FDA tarafından onaylanmış 3 ajan vardır. Bu gruptaki ajanların 5 HT2B reseptör afiniteleri ergo grubuna göre oldukça düşüktür ve bu nedenle fibrozis riski bulunmamaktadır.

**Ropinirol:** WEH tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk ajandır. Özellikle D3 reseptör üzerinden etki gösterir, daha az D2 ve çok az D1 reseptör afinitesi vardır. Kısa ya da uzun salınımlı formları mevcuttur. Karaciğerde metabolize edilerek renal yoldan atılır (21). Tedavide, 0,25 mg başlangıç dozu sonrasında 4 mg'ye kadar kademeli doz arttırımı yapılır. Uzun dönem kullanımda tedavi yanıtının kaybolması ya da düşük olmakla birlikte ogmentasyon riski vardır.

**Pramipeksol:** Belirgin D3 reseptör afinitesinin yanı sıra D2 ve D4 reseptör afinitesi vardır. Temel olarak böbreklerde metabolize olduğundan dolayı böbrek yetmezliği varlığında doz ayarı yapılmalıdır (21). Tedavi başlangıç dozu 0,125 mg olup, kademeli olarak 1000 mg'ye kadar arttırılır.

**Rotigotin transdermal bant:** Ön planda D2 agonist etkisi yanı sıra D1 ve D3, 5-HT1a agonist ve  $\beta 2$  adrenerjik reseptör antagonist etkisi vardır. Temel olarak karaciğerden metabolize edilir ve çok şiddetli karaciğer yetmezliği olmadıkça doz ayarı gerektirmez (21). Günlük 1-3 mg olarak uygulanır.

Bu ajanlar farmakolojik olarak farklı özellikte olmalarına rağmen birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir. Dopaminerjik etkili ajanların WEH tedavisinde kullanımını kısıtlayan en önemli durum yan etkilerdir. Ogmentasyon, dopaminerjik ajanların uzun dönem kullanımı ile ortaya çıkan önemli bir komplikasyondur. WEH tedavisine olumlu yanıt sonrasında tedavi sürecinde hastalık semptomlarının tedavi öncesinden daha şiddetli hale gelmesi şeklinde tanımlanır. Hastalık semptomları, tedavi öncesine göre 2-4 saat daha erken ortaya çıkar, istirahat sırasında semptomların ortaya çıkma latansında kısalma vardır ve önceye göre vücudun diğer üst bölgelerinde de WEH semptomları gözlenir. Bu klinik özelliklere göre ogmentasyon tanı kriterleri oluşturulmuştur (22). En sık olarak kısa etki süreli L-dopa tedavisi sırasında, yüksek dozlarda ve uzun süre tedavi alanlarda gözlenir (23). Bir çalışmada, WEH tedavisi için L-dopa kullanan hastalardaki ogmentasyon oranı %60 olarak bulunmuştur (23). Geçmişte, dopamin agonistlerinin çok daha az sıklıkta ogmentasyona neden olduğu öne sürülürken, son zamanlarda yapılan bir çalışmada bu oran %40 olarak bulunmuştur (24). Ogmentasyon gelişimi için tanımlanan bazı risk faktörleri: dopaminerjik tedavi süresi, şiddetli WEH semptomlarının varlığı, yüksek doz dopaminerjik ajan kullanımı, ileri yaş ve düşük serum ferritin seviyesidir (25,26). Bu nedenle, ogmentasyon tedavisindeki temel strateji, bu komplikasyonun gelişiminin önlenmesidir. Bunun için özellikle dopaminerjik ilaç dozlarının düşük seviyede tutulması ve demir depolarının değerlendirilmesi önemlidir.

Ogmentasyon dışında dopaminerjik ajanlarla ilişkili diğer yan etkiler; gündüz aşırı uykululuk ve dürtü kontrol bozukluklarıdır (27). Hastalar ve yakınları tedavi sürecinde bu komplikasyonlar açısından aralıklı olarak sorgulanmalıdır. İlaç doz azaltımı ya da kesilmesi, bu yan etkilerde düzelmeye sağlar.

#### Alfa-2-Delta Bağlayıcı Ajanlar

Gabapentin, gabapentin enakarbil ve pregabalin bu grup

ajanlardır (28). Temel etkilerini voltaj bağımlı kalsiyum kanalının  $\alpha 2\delta$  alt ünitesine bağlanarak gösterirler. Bu ajanlardan sadece gabapentin enkarbil WEH tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Gabapentin, GABA'nın yapısal bir analogudur. WEH tedavisinde 300 mg başlangıç dozu ardından 1200 mg'ye kadar tek doz olarak uygulanır. Gabapentin enkarbil bir ön ilaçtır ve etkisini gabapentine dönüşerek gösterir. Bağırsaklardan emilimi gabapentine göre daha iyidir. Tedavide, 600 mg başlangıç dozu 1200 mg'ye kadar çıkarılır. Tek doz halinde semptom başlangıç zamanına göre verilir. Pregabalin, WEH tedavisinde etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen FDA onayı alamamıştır. Pregabalin, diğer endikasyonlarının aksine bölünmüş doz olarak değil tek doz olarak uygulanır; 50 mg başlangıç dozu sonrasında 300 mg'ye dek çıkarılır.

Gabapentin ve pregabalinin uzun dönem komplikasyonlarını, özellikle ogmentasyon varlığını değerlendirmek amaçlı yapılan uzun süreli çalışmalarda ogmentasyon bildirilmemesine rağmen, bu ajanlara bağlı ogmentasyon olgu örnekleri bildirilmiştir (29,30).  $\alpha 2\delta$  bağlayıcı ajanlar renal yoldan atıldığından dolayı böbrek yetmezliği varlığında doz ayarı gerekmektedir (21).

#### Opiyat Bileşikleri

WEH için tedavi edici etkileri gösterilmiş olmasına rağmen (31,32), bağımlılık riski ve uyku apnesini kötüleştirici etkilerinin varlığı, bu grup ajanların kullanımını sınırlamaktadır (33). Dopaminerjik ajanlar ile tedavi yanıtı alınamayan WEH olgularında geçici süre ile tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Klonazepam, karbamazepin, valproik asit ve klonidin de WEH tedavisinde etkili olduğu düşünülen diğer ajanlardır (28). Ancak bu ajanlarla tedaviye dair yeterli literatür verisi bulunmamaktadır.

#### Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. 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;26:114-20.
3. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16:283-95.
4. Berger K, Luedemann 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.
5. Ferri R. The time structure of leg movement activity during sleep: the theory behind the practice. *Sleep Med* 2012;13:433-41.
6. Earley CJ, Silber MH. Restless legs syndrome: understanding its consequences and the need for better treatment. *Sleep Med* 2010;11:807-15.
7. Winkelmann JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35-42.
8. Li Y, Walters AS, Chiuev SE, Rimm EB, Winkelmann JW, Gao X. Prospective study of restless legs syndrome and coronary heart disease among women. *Circulation* 2012;126:1689-94.
9. Winkelmann JW, Redline S, Baldwin CM, Resnick HE, Newman AB, Gottlieb DJ. Polysomnographic and health-related quality of life correlates of restless legs syndrome in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2009;32:772-8.
10. Allen RP, Barker PB, Wehr F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56:263-5.

11. Godau J, Spinnler N, Wevers AK, Trenkwalder C, Berg D. Pooreffect of guideline based treatment of restless legs syndrome in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1390-5.
12. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-7.
13. Earley CJ. The importance of oral iron therapy in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009;10:945-6.
14. Brocklehurst J. Restless legs syndrome as a presenting symptom in malignant disease. *Age Ageing* 2003;32:234.
15. Siddiqui S, Kavanagh D, Traynor J, MakM, Deighan C, Geddes C. Risk factors for restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005;101:155-60.
16. de Oliveira MM, Conti CF, Valbuza JS, de Carvalho LB, do Prado GF. The pharmacological treatment for uremic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord* 2010;25:1335-42.
17. Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6:79-83.
18. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
19. Becker PM, Jamieson AO, Brown WD. Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases. *Sleep* 1993;16:713-6.
20. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205-13.
21. de Biase S, Merlino G, Lorenzini S, Valente M, Gigli GL. ADMET considerations for restless leg syndrome drug treatments. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8:1247-61.
22. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, Hogl B, Trenkwalder C, Oertel W, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007;8:520-30.
23. Hogl B, Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Ferini-Strambi L, Hatzigeorgiou G, Hornyak M, de Weerd A, Happe S, Stiasny-Kolster K, Gschliesser V, Egatz R, Frauscher B, Benes H, Trenkwalder C, Hening WA, Allen RP. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol* 2010;257:230-7.
24. Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in management of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012;13:1280-5.
25. Allen RP, Ondo WG, Ball E, Calloway MO, Manjunath R, Higbie RL, Lee MR, Nisbet PA. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med* 2011;12:431-9.
26. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM, Albares J, Pascual M, Palacios JC, et al. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010;74:1897-904.
27. Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C, Sixel-Döring F. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol* 2011;11:117.
28. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keefe S, Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Jennum P, Partinen M, Fer D, Montagna P, Bassetti CL, Iranzo A, Sonka K, Williams AM; European Federation of Neurological Societies; European Neurological Society; European Sleep Research Society. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385-96.

29. Allen R, Chen C, Soaita A, Wohlberg C, Knapp L, Peterson BT, García-Borreguero D, Miceli J. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010;11:512-9.
30. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelmann JW, Earley CJ, Högl B, Manconi M, Montplaisir J, Inoue Y, Allen RP. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med* 2013;14:675-84.
31. Walters A, Wagner M, Hening W, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, Kavey N. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327-32.
32. Hening W, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Cote L, Fahn S. Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. *Neurology* 1986;36:1363.
33. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, Sharma R, Hening W, Li L. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001;16:1105-19.