Duodecim adaptatie: Restless Legs Syndroom

Diagnostiek

Dr. Lette De Meerleer, Universiteit Gent

In samenwerking met Dr. Nele Strijbol, Universiteit Gent

Promotor: Dr. Stefan Heytens, Universiteit Gent, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg

Co-promotor: Dr. Joke Pauwelyn, Universiteit Gent, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017 – 2019

Deze Masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wend u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

ABSTRACT

Adaptatie van een Duodecim richtlijn: Het restless legs syndroom - diagnostiek

De Meerleer Lette, Universiteit Gent en ICHO, correspondentie: lette.demeerleer@ugent.be

Trefwoorden
ICPC code: N04. - Restless legs syndroom.
ICD-10-CM G25.81. - Rusteloze benen. Willis-Ekbom ziekte

Context

Het restless legs syndroom (RLS), ook gekend als Willis-Ekbom disease, is een neurologische aandoening gekenmerkt door een onaangenaam gevoel in de benen en niet te bedwingen drang ze te bewegen. De klachten treden op in rust, verminderen bij bewegen en zijn in de avond en de nacht erger dan overdag. De aandoening kan leiden tot ernstige slapeloosheid. Er bestaat tot op heden geen diagnostische test voor het stellen van de diagnose. Er wordt een update gemaakt van de huidige Duodecim richtlijn als hulpmiddel voor de huisarts bij de - niet zo eenvoudige - diagnostiek van RLS.

Onderzoeksvragen

In deze Masterproef ligt de nadruk op de diagnostiek van RLS. Er wordt onderzocht of de huidige Duodecim richtlijn over RLS aanpassingen vereist. Dit gebeurt aan de hand van een set van klinische vragen: Aan welke criteria moet worden voldaan voor het stellen van de diagnose van RLS? Welke risicofactoren beïnvloeden de ontwikkeling van RLS? Wat houdt het klinisch onderzoek bij rusteloze benen in? Wat is de diagnostische waarde van EMG/ENG bij RLS? Wat houdt een bloedafname bij rusteloze benen in?

Methode

Het adapteren van de bestaande Duodecim richtlijn gebeurt via de ADAPTE procedure. Daarbij wordt vertrokken van de vooraf opgestelde klinische vragen voor een literatuuronderzoek. Dit literatuuronderzoek is gericht op bestaande richtlijnen die een antwoord kunnen bieden op de geformuleerde vragen. De gevonden richtlijnen worden beoordeeld met behulp van het AGREE II instrument. Op basis van deze beoordeling worden een 2-tal richtlijnen overgehouden die worden getoetst op inhoud, courantheid, samenhang en toepasbaarheid. Deze eerste screeningsfase wordt gevolgd door de adaptatiefase, hierbij wordt een eerste versie van de geadapteerde richtlijn geformuleerd met toekenning van een GRADE. De geadapteerde aanbevelingen worden vervolgens voorgesteld aan verschillende huisartsen (peers). Op basis van deze implementatie in de praktijk worden definitieve aanbevelingen voor de richtlijn geformuleerd.

Resultaten

Na het screenen van de 2 richtlijnen die initieel werden weerhouden uit het literatuuronderzoek, blijkt dat deze onvoldoende antwoord bieden op de klinische vragen met betrekking tot de diagnostiek van RLS. Er blijkt weinig hoge kwaliteit van bewijs voorhanden te zijn. De NHG-standaard slaapstoornissen, hoewel eerst niet weerhouden omwille van bredere scope, blijkt enkele relevante aanbevelingen te bevatten over RLS. Er wordt gekozen om op basis van de gevonden literatuur een adaptatie uit te voeren van klinische vraag 1, 3 en 5. Dit houdt in dat de IRLSSG diagnostische criteria voor RLS aan de richtlijn worden toegevoegd, de lijst met reeds beschreven risicofactoren wordt aangevuld en er meer duiding komt rond bloedonderzoek. Deze geadapteerde aanbevelingen worden aan de hand van een opgestelde diagnostische flowchart voorgesteld aan verschillende huisartsen. Op enkele kleine aanpassingen na wordt besloten dat de aanbevelingen duidelijk geformuleerd zijn en toepasbaar in de dagdagelijkse praktijk.

Conclusie

In deze masterproef worden enkele adaptaties gemaakt aan de aanbevelingen voor diagnose van RLS van de huidige Duodecim richtlijn. De belangrijkste wijziging is het toevoegen van diagnostische criteria voor RLS. Deze geven ondersteuning aan de huisarts tijdens de anamnese bij een patiënt met rusteloze benen. RLS blijft een klinische uitsluitingsdiagnose waarvoor er in de literatuur geen diagnostische testen werden gevonden. De huidige aanbevelingen over klinische en aanvullende onderzoeken worden verduidelijkt door de adaptaties.

DANKWOORD

Dit dankwoord wordt geschreven bij het beëindigen van deze masterproef. Er zijn verschillende mensen die hebben bijgedragen tot het vervolledigen van dit 2-jaar durende adaptatieproces.

Eerst en vooral wil ik Dr. Delvaux Nicolas en Dr. Goossens Martine bedanken voor het begeleiden van het adaptatieproces, het aanreiken van de verschillende hulpbronnen en hun beschikbaarheid voor feedback ook buiten de vastgelegde infomomenten.

Vervolgens dien ik mijn promotor Dr. Stefan Heytens en copromotor Dr. Joke Pauwelyn te bedanken voor de ondersteuning en begeleiding gedurende de voorbije 2 jaar. Stefan voor zijn ondersteuning bij al onze methodologische vragen en zijn ervaring bij het opstellen van een richtlijn. Joke voor al haar vrijgemaakte tijd en vooral voor het enthousiasme waarmee ze ons telkens nieuwe zin gaf in dit project.

Mijn praktijkcollega's Geert en Sylvia bedank ik voor het mee opvolgen tijdens dit 2-jarig proces, de mentale en motivationele ondersteuning en het delen van hun ervaringen.

Vervolgens wil ik ook heel graag collega Nele bedanken voor de aangename samenwerking, afstemming en complementariteit.

Tot slot bedank ik mijn familie en vrienden als luisterend oor op de rusteloze momenten.

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBM	Evidence Based Medicine
EBPracticenet	Evidence Based Practicenet
EMG/ENG	ElektroMyoGrafie/ElektroNervoGrafie
EURLSSG	European Restless Legs Syndrome Study Group
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, development and Evaluation
HAIO	Huisarts In Opleiding
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
LMMG	Lancashire Medicines Management Group
LOK	LOkale Kwaliteitsgroep
MeSH	MEdical Subject Headings
PLMS	Periodic Limb Movevements of Sleep
QOL	Quality Of Life
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group
RCT	Randomized Clinical Trial
RFE	Reason For Encounter
RLS	Restless Legs Syndroom
RIZIV	RIjksinstituut voor Ziekte- en InvaliditeitsVerzekering

INHOUDSOPGAVE

Abstract **2**

Dankwoord **4**

Gebruikte afkortingen **5**

Inhoudsopgave **6**

Inleiding **8**

Het Restless Legs Syndroom *8*

Methode **10**

Fase 1: Screeningsfase *10*

Stap 1: Definiëren van klinische vragen 10

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen 10

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 10

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen 10

Stap 5: Selectie van Duodecim aanbevelingen voor verdere aanpassing 11

Stap 6: Nazicht door leescommisie 12

Fase 2: Adaptatiefase *12*

Stap 7: Eerste versie opmaken 12

Fase 3: Implementatiefase *12*

Stap 8: Peer review 12

Stap 9: Formuleren van een praktijkconsensus 12

Resultaten **13**

Fase 1: Screeningsfase *13*

Stap 1: Definiëren van klinische vragen 13

Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen 14

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 15

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen 15

Stap 5: Selectie van Duodecim aanbevelingen voor verdere aanpassing 21

Stap 6: Nazicht door de leescommissie 23

Fase 2: Adaptatiefase *24*

Stap 7: Eerste versie opmaken 24

Fase 3: Implementatiefase *29*

Stap 8: Peer review 29

Stap 9: Formuleren van een praktijkconsensus 32

Discussie **34**

Sterktes en beperkingen *35*

Planning voor update *35*

Bibliografie **36**

Bijlagen **39**

7.1 Engelstalige Duodecim-richtlijn *39*

7.2 Goedkeuring Ethisch commité *40*

7.3 Advies leescommissie *42*

7.4 Samenvattende tabel GRADE *43*

7.5 Geadapteerde richtlijn *44*

7.6 Flowcharts voor diagnostiek *46*

INLEIDING

Deze Masterproef kadert binnen een initiatief van het RIZIV om evidence-based medicine (EBM) vlot beschikbaar te stellen voor de Belgische (huis)arts, verpleegkundige of kinesitherapeut. Het initiatief voorziet een elektronisch platform waarop het EBM-materiaal kan worden geraadpleegd. Via het platform is er ook de mogelijkheid om de door de Finse artsenvereniging Duodecim ontwikkelde evidence-based richtlijnen te raadplegen. Deze Duodecim richtlijnen worden sinds 2012 systematisch aangepast aan de Belgische zorgcontext. In deze Masterproef wordt de Duodecim richtlijn over het restless legs syndroom (RLS) onder de loep genomen en geadapteerd naar de Belgische zorgcontext.

Het adapteren van de Duodecim richtlijnen is een project dat per 2 HAIO's wordt uitgevoerd. Voor deze Masterproef werkte ik samen met collega dr. Nele Strijbol. Als net gestarte HAIO's vinden we het van belang om ons te kunnen baseren op betrouwbare en wetenschappelijk onderbouwde informatie. Evidence-based richtlijnen vormen hierbij een waardevolle ondersteuning in het maken van zowel diagnostische als therapeutische keuzes. Het leek ons dan ook een uitdagende en leerrijke ervaring om zelf mee te werken aan het adapteren van een richtlijn.

De huidige richtlijn werd geadapteerd aan de hand van een vastgelegd adaptatieproces, beschreven in het handboek 'Adaptatie Duodecim Richtlijn' (1). Het adaptatieproces bestaat uit verschillende stappen die we, toegepast op ons proces, zullen beschrijven bij de methode. Als resultaat zullen we komen tot een aangepaste versie van de huidige richtlijn. Daarbij werden 'diagnose' en 'behandeling' als invalshoek gekozen. Ik focus mij in deze Masterproef op de diagnostiek van RLS.

HET RESTLESS LEGS SYNDROOM

Het restless legs syndroom (RLS), ook gekend als Willis-Ekbom disease, is een neurologische aandoening gekenmerkt door een onaangenaam gevoel in de benen en een niet te bedwingen drang ze te bewegen. (2) De prevalentie van RLS bedraagt 5% tot 15%. (3) (4) Deze cijfers liggen nogal uiteen, mogelijk spelen onderdiagnostiek en een verschil in gebruik van diagnostische criteria hier een rol in. De aandoening komt voornamelijk voor bij vrouwen en bij stijgende leeftijd. Vaak is er misdiagnose, waarschijnlijk door de hoge prevalentie van sensorische klachten van de onderste ledematen, dit leidt immers tot een brede differentiaal diagnostiek. (2) (5)

Symptomen van RLS

De klachten van RLS treden op in rust en zijn in de avond en de nacht erger dan overdag. Ze verminderen bij bewegen. (6) (3) Hoewel de aandoening zich meestal manifesteert ter hoogte van de onderste ledematen, kunnen ook de bovenste ledematen aangetast zijn. De klachten worden in de literatuur meestal omschreven als paresthesieën of dysesthesieën, alhoewel door patiënten een verscheidenheid aan subjectieve termen voor het beschrijven van hun klacht wordt gebruikt. (7)

RLS gaat in 80% van de gevallen gepaard met periodic limb movements of sleep (PLMS). (8) PLMS wordt omschreven als onwillekeurige en zich herhalende krampende en schokkende bewegingen van de benen. (9)

RLS kan worden onderverdeeld in chronisch-persisterende of intermittente RLS, afhankelijk van het verloop van de klachten. De ernst van de symptomen kan geëvalueerd worden op basis van de Internationale RLS Rating Scale (10), een gevalideerde vragenlijst die peilt naar de symptomen (score van 0 tot 40); een score > 20 betekent ernstige klachten. Bij 1 op 4 van de RLS patiënten gaat het om een ernstige vorm met dagelijkse klachten. (3)

Oorzaken van RLS

De onderliggende pathofysiologie van RLS is nog niet volledig uitgeklaard wat leidt tot verschillende aannames. In het algemeen wordt aangenomen dat zowel dopaminerge dysfunctie, abnormaliteiten in het ijzermetabolisme, genetica en het centrale opiaten systeem een rol spelen. (5) Er wordt een onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire RLS. Bij primaire RLS wordt er geen onderliggende oorzaak gevonden, vandaar ook de naam idiopathische RLS. Secundaire RLS daarentegen kan optreden als complicatie van een bepaalde aandoening of als het gevolg van een gezondheidsgerelateerde factor. Secundaire RLS wordt meestal toegeschreven aan ijzerdeficiëntie, terminale nierziekte of zwangerschap. (11) (12) Er worden echter ook verschillende geneesmiddelen teruggevonden die RLS kunnen uitlokken of verergeren. (6)

Er dient een onderscheid gemaakt te worden tussen secundaire RLS en acathisie. Acathisie is een geneesmiddel geïnduceerde motorische onrust waarbij de patiënt een dwangmatige behoefte heeft om te bewegen. (13) (14) De meest voorkomende geneesmiddelen die acathisie veroorzaken zijn antipsychotica, metoclopramide en soms antidepressiva. (13) Acathisie verschilt van RLS omdat het vaak de hele dag aanwezig is en niet enkel in de avonduren. Tevens wordt acathisie minder bij liggen en ernstiger bij staan, terwijl RLS juist verergert bij liggen en vermindert bij staan. (15)

Gevolgen van RLS

RLS heeft invloed op zowel de kwaliteit als de kwantiteit van slaap. (11) Slaapproblemen komen bij patiënten met RLS ruim twee keer vaker voor dan bij andere patiënten. (8) Dit kan leiden tot ernstige slapeloosheid en slaperigheid overdag. (9) RLS kan ook resulteren in stemmings- en angststoornissen, daling van de quality of life (QOL) en vermindering van de productiviteit op het werk. (11)

METHODE

Het adapteren van de richtlijn volgens het aangereikte handboek (1) is gebaseerd op de “Adapte Manual and Resource Kit” (16), een internationaal instrument dat gebruikt wordt om bestaande richtlijnen te adapteren naar de lokale zorgcontext.

Het proces wordt onderverdeeld in drie fases: de screenings-, adaptatie- en implementatiefase. Voor eerst zullen we deze fases hieronder verder beschrijven.

FASE 1: SCREENINGSFASE

Het doel van de eerste fase, de screeningsfase, is het opstellen van wetenschappelijk correcte aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Er wordt uitgegaan van de laatste versie van de Engelstalige Duodecim-richtlijn om te screenen welke aanbevelingen een aanpassing vereisen. Deze fase bestaat uit vijf verschillende stappen die hieronder worden opgelijst en kort toegelicht.

STAP 1: DEFINIËREN VAN KLINISCHE VRAGEN

Eerst en vooral wordt de huidige Duodecim-richtlijn opgedeeld in twee thema’s, die verdeeld worden onder beide HAIO’s. Binnen deze thema’s worden per HAIO nog minstens twee subthema’s geselecteerd waarvoor een vergelijking zal worden gemaakt met andere richtlijnen. Deze subthema’s worden vertaald in klinische vragen die vervolgens worden omgezet in PIPOH-elementen. Dit acroniem staat voor P: patient population / disease characteristics, I: intervention(s) of interest, P: professionals targeted by the guideline, O: outcomes and endpoints to be taken into consideration, H: healthcare setting and context.

STAP 2: ZOEKTOCHT NAAR RELEVANTE RICHTLIJNEN

Op basis van de gedefinieerde klinische vragen wordt gezocht naar bestaande richtlijnen. Hiervoor wordt gezocht in verschillende databases: GIN, NGC, de NHS guideline finder, PubMed. Aanvullend wordt er ook gezocht naar Belgische EBM publicaties, hiervoor wordt gebruik gemaakt van KCE, Minerva, Farmaka, Riziv, BCFI.

Er wordt ook een de novo literatuursearch uitgevoerd, hiervoor wordt gezocht via de Cochrane database en via MEDLINE. Vooreerst worden de juiste MeSH-termen gezocht in de MeSH-database. Verschillende combinaties van MeSH-termen worden gebruikt, afhankelijk van de klinische vraag.

STAP 3: SCREENING VAN DE GEVONDEN RICHTLIJNEN

Een eerste screening van de gevonden richtlijnen wordt uitgevoerd om na te gaan of deze voldoende antwoord geven op de geformuleerde klinische vragen. Uiteindelijk dient een lijst met hoogstens 5 tot 7 richtlijnen te worden weerhouden.

STAP 4: WAARDERING VAN DE GESELECTEERDE RICHTLIJNEN

Deze stap bestaat uit verschillende fases met als doel na te gaan of de geselecteerde richtlijnen voldoende recent zijn, voldoende evidentie hebben en lokaal toepasbaar zijn. De artikels die worden gevonden met een de novo literatuursearch worden in deze stap beoordeeld op kwaliteit.

STAP 4.1: EVALUATIE MET AGREE II

De gevonden richtlijnen worden aan de hand van het AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) II instrument (17) geëvalueerd. Dit gebeurt door beide HAIO’s onafhankelijk van elkaar.

STAP 4.2: INVENTARISATIE INHOUD VAN DE AANBEVELING

Per klinische vraag wordt de aanbeveling van elke geselecteerde richtlijn afzonderlijk opgelijst in een matrix. Zo wordt een overzicht bekomen om eenvoudig verschillen of gelijkenissen met de huidige Duodecim richtlijn te identificeren. Verder helpt dit om de sterke en zwakke aanbevelingen en het niveau van bewijskracht te identificeren.

STAP 4.3: WAARDERING VAN DE AANBEVELING OP SAMENHANG

In deze stap worden de geselecteerde richtlijnen kritisch beoordeeld. Deze beoordeling gebeurt door drie verschillende evaluaties. Eerst wordt gekeken naar de zoekstrategie van de richtlijn en de focus van de klinische vraag. Vervolgens wordt een evaluatie gemaakt van de samenhang tussen de geselecteerde evidence en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd. Tot slot gebeurt er ook een evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidence en de geformuleerde aanbeveling.

STAP 4.4: WAARDERING VAN DE AANBEVELING OP COURANTHEID

Hier wordt de vraag gesteld of de richtlijn gebaseerd is op de meest recente informatie te bekomen. Er dient te worden nagegaan of de richtlijn niet gedateerd is en er aanpassingen nodig zijn met meer recente inzichten. Hiervoor wordt er gezocht naar informatie verschenen na de publicatiedatum van de richtlijn.

De huidige Duodecim richtlijn dateert van februari 2016, er worden slechts twee referenties vermeld. De eerste referentie dateert uit 2013 en is van toepassing op zowel diagnostiek als behandeling. De tweede referentie dateert uit 2014, deze is echter enkel van toepassing op behandeling.

Deze zoektocht gebeurt aan de hand van de eerder geformuleerde klinische vragen en de PIPOH-elementen, die worden omgezet in MeSH-termen. Er wordt gezocht in de verschillende databases aan de hand van de watervalprocedure. Er wordt gestart in de database van Cochrane en indien er geen systematische reviews worden gevonden, wordt er verder gezocht via MEDLINE.

STAP 4.5: WAARDERING VAN DE AANBEVELING OP TOEPASBAARHEID

Als laatste stap wordt een beoordeling gemaakt van de opgestelde aanbevelingen op hun toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. Dit gebeurt op basis van drie afwegingen. Eerst wordt overwogen of de doelgroep en de patiëntengroep in de richtlijn overeenkomen met de Belgische context. Vervolgens wordt er nagegaan of er bij het formuleren van de aanbeveling voldoende rekening wordt gehouden met de verwachtingen en de voorkeuren van patiënten. En tot slot wordt er beoordeeld of de aanbeveling toepasbaar is in de huisartspraktijk.

STAP 5: SELECTIE VAN DUODECIM AANBEVELINGEN VOOR VERDERE AANPASSING

Deze stap bevat twee evaluaties:

Voor elke klinische vraag worden de aanbevelingen van de verschillende geselecteerde richtlijnen naast elkaar gelegd en vergeleken. Er wordt dan gekozen om de aanbevelingen uit de richtlijnen te adopteren (overnemen zonder aanpassingen), te adapteren (overnemen met aanpassingen) of gewoon niet over te nemen.

Elke aanbeveling die wordt geformuleerd op basis van de gekozen richtlijnen wordt vergeleken met de aanbevelingen in de Duodecim-richtlijn. Aanbevelingen worden gewijzigd indien deze belangrijk zijn voor het klinisch handelen en een invloed kunnen hebben op het beleid die men samen met de patiënt opstelt.

STAP 6: NAZICHT DOOR LEESCOMMISIE

Alle gegevens die verzameld werden bij de uitvoering van stap 1 t.e.m. stap 5 worden nauwkeurig bijgehouden in een matrix. Deze matrix wordt voorgelegd aan de leescommissie van EBPracticeNet. Dit dient als tussentijdse controle op het werkproces en de geselecteerde inhoud.

FASE 2: ADAPTATIEFASE

STAP 7: EERSTE VERSIE OPMAKEN

Een eerste versie van de richtlijn wordt opgesteld, vertrekkend van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim worden elk vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit de matrix. Bij overeenkomst van de aanbevelingen wordt de inhoud ongewijzigd behouden. Indien de aanbevelingen niet overeenkomen worden deze geadapteerd waar nodig.

Elke aanbeveling krijgt tevens een GRADE toegekend. GRADE is een methode om op een overzichtelijke wijze de kwaliteit van het onderliggende bewijs te beschrijven en de sterkte van de aanbeveling te beschrijven.

FASE 3: IMPLEMENTATIEFASE

STAP 8: PEER REVIEW

Na het opstellen van de geadapteerde richtlijn wordt deze ter beoordeling voorgelegd aan een groep van gebruikers. Voor deze Masterproef zijn dit twee seminariegroepen en vier LOK-groepen. Er werd gebruik gemaakt van twee vragenlijsten. De opmerkingen van deze groepen worden elk afzonderlijk behandeld en indien van toepassing worden er aanpassingen aan de tekst aangebracht.

STAP 9: FORMULEREN VAN EEN PRAKTIJKCONSENSUS

Tenslotte wordt een consensus voor de praktijk geformuleerd. Dit gebeurt door in de eigen opleidingspraktijk na te gaan hoe deze nieuwe aanbevelingen kunnen worden toegepast. Eerst wordt de huidige gang van zaken besproken. Op basis daarvan wordt nagegaan waar de richtlijn niet gevolgd wordt. De mogelijke barrières voor toepassing van de richtlijn worden geanalyseerd aan de hand van een visgraatdiagram. Na de analyse wordt er tot een consensus gekomen bruikbaar binnen de praktijk. Indien deze niet overeenkomt met de richtlijn wordt er aangegeven waarom en hoe deze afwijkt.

RESULTATEN

FASE 1: SCREENINGSFASE

STAP 1: DEFINIËREN VAN KLINISCHE VRAGEN

De huidige Engelstalige Duodecim-richtlijn is opgesplitst in twee thema's: diagnostiek en behandeling van RLS. Het genomen thema diagnostiek werd opgesplitst in de volgende subthema's: anamnese, klinisch onderzoek en technisch onderzoek. Deze subthema's vertalen zich in onderstaande klinische vragen.

1. Aan welke criteria moet worden voldaan voor het stellen van de diagnose van RLS?

PIPOH	Inclusie criteria	Exclusie criteria
P	Patiënt met RLS	Patiënten met andere pathologie die de symptomen kunnen veroorzaken
I	Anamnese, bevraging	
P	Huisarts, specialist	
O	Diagnose RLS	
H	1e en 2e lijn	

2. Welke risicofactoren beïnvloeden de ontwikkeling van RLS?

PIPOH	Inclusie criteria	Exclusie criteria
P	Patiënt met RLS	Patiënten met rusteloze benen anders dan RLS
I	Aanwezigheid van zwangerschap, ijzertekort, uremie, gebruik van dopamine-antagonisten	
P	Huisarts, specialist	
O	Uitsluiten andere oorzaken RLS	
H	1e en 2e lijn	

3. Wat houdt het klinisch onderzoek bij RLS in?

PIPOH	Inclusie criteria	Exclusie criteria
P	Patiënt met RLS	Patiënt met andere pathologie die RLS kan veroorzaken
I	Klinisch onderzoek	Labo-analyse, beeldvorming
P	Huisarts, specialist	
O	Diagnose RLS	Andere diagnose
H	1e en 2e lijn	

4. Wat is de diagnostische waarde van EMG/ENG bij RLS?

PIPOH	Inclusie criteria	Exclusie criteria
P	Patiënt met RLS	Patiënten met rusteloze benen anders dan RLS
I	EMG/ENG	
P	Huisarts, specialist	

O	Diagnose RLS	
H	1e en 2e lijn	

5. Wat houdt het bloedonderzoek bij RLS in?

PIPOH	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
P	Patiënten met RLS	Patiënten met rusteloze benen anders dan RLS
I	Labo-analyse	
P	Huisarts, specialist	
O	Diagnose RLS	
H	1e en 2e lijn	

Het thema rond de behandeling van RLS werd opgesplitst in niet-medicamenteus en medicamenteus. Volgende klinische vragen passend bij dit thema werden opgesteld:

6. Zijn er niet medicamenteuze behandelingsmogelijkheden bij RLS?

7. Wat zijn de medicamenteuze opties bij RLS?

8. Wanneer een patiënt doorverwijzen naar tweede lijn?

Deze vragen werden uitgewerkt in de masterthesis van collega dr. Nele Strijbol.

STAP 2: ZOEKEN NAAR RELEVANTE RICHTLIJNEN

Na het zoeken in de verschillende databases werden tien richtlijnen over RLS weerhouden (zie matrix). We includeerden enkel de meest recente richtlijnen van de afgelopen 10 jaar in het Engels of Nederlands. Er werd geen rekening gehouden met het doelpubliek van de richtlijn of het land van herkomst. Deze eerste selectie leverde zes richtlijnen op. Deze richtlijnen bleken vooral aanbevelingen voor behandeling van RLS te bevatten.

Bij gebrek aan richtlijnen voor diagnostiek van RLS werd een de novo literatuursearch uitgevoerd. Deze gebeurde via MEDLINE. Er werden verschillende combinaties gemaakt met de vooraf bepaalde MeSH-termen, inclusiecriteria: humans, English. Er werd om te beginnen geen filter voor datum gebruikt. Er werd ook gebruik gemaakt van de filter “article type”, zo kon er eerst gezocht worden naar systematische reviews en daarna ook naar RCT’s. Bij deze zoektocht werd snel duidelijk dat er heel wat studies voor handen zijn. Aangezien de huidige criteria voor RLS dateren uit 2012 werd gekozen om voor deze adaptatie strikt te beperken tot systematische reviews en RCT’s vanaf 2012. Een eerste ruwe selectie op basis van titel leverde de resultaten in onderstaande tabel op.

Zoekterm	Resultaten	Eerste selectie:
“Restless Legs Syndrome"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh]	Systematic reviews: 11 artikels RCT: 118 artikels	Systematic reviews: 2 artikels (18), (19) RCT: 5 artikels
"Restless Legs Syndrome"[Mesh] AND “diagnostic criteria”	Systematic reviews: 9 hit RCT: 2 hits	Systematic reviews: 2 artikels (20) (21)
"Restless Legs Syndrome"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh]	Systematic review: 2 artikels RCT: 3 artikels	Systematic review: 1 artikel (22) RCT: 1 artikel
"Restless Legs Syndrome"[Mesh]) AND "Physical Examination"[Mesh]	Systematic review: 3 hits RCT: 12 hits	Systematic reviews: /
"Restless Legs Syndrome"[Mesh]) AND "Electromyography"[Mesh]	Geen systematic reviews of RCT’s	1 studie (23)
"Restless Legs Syndrome"[Mesh]) AND "prevalence"	Systematic reviews: 15 hits	Systematic reviews: 5 artikels (24), (19), (25), (21), (26)

STAP 3: SCREENING VAN DE GEVONDEN RICHTLIJNEN

De zes richtlijnen die in de zoektocht werden weerhouden, werden gescreend op basis van titel en abstract. Op basis hiervan werd beslist om drie richtlijnen te beoordelen aan de hand van het AGREE II instrument. Dit proces gebeurde door elk van ons en onafhankelijk van elkaar.

Na het toepassen van het AGREE II instrument werden twee richtlijnen overgehouden die een voldoende methodologische kwaliteit hadden.

- John W. Winkelman, Melissa J. Armstrong, Richard P. Allen, et al. *Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology. 2016;87:1–9. (11)
- Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Högl B, et al. *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(11):1385–96. (27)

Na meer nauwkeurige beoordeling, werd duidelijk dat de gekozen bronrichtlijnen vooral antwoord geven op de klinische vragen met betrekking tot behandeling (zie masterproef collega Dr. Strijbol Nele).

Volgende richtlijnen, die niet aan het AGREE II instrument onderworpen werden, werden alsnog weerhouden voor dit adaptatieproces:

- *NHG-standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen (2014)* (8)
  Deze richtlijn focust zich op patiënten met slaapproblemen, RLS wordt eerder kort besproken. Gezien de gekende hoge kwaliteit van de NHG-richtlijnen werd in deze adaptatie toch rekening gehouden met de (korte) geformuleerde aanbevelingen rond RLS.
- *Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. (2011)* (7)
  Deze richtlijn is gebaseerd op consensus meetings en werd achteraf aangepast door peer reviews.
- *The Management of Restless Legs Syndrome in Adults in Primary Care Version 1.1 (2019)* (12)
  Deze richtlijn is gebaseerd op consensus. Er wordt verwezen naar enkele specifieke bronnen waarop een aanbeveling is gestaafd. Er werd echter niet teruggevonden op welke onderbouwing de aanbevelingen gemaakt zijn.

Een aanbeveling voor klinische vraag 1 en 4 werd in geen enkele richtlijn gevonden, voor deze twee vragen werd dus een de novo search uitgevoerd (zie stap 2 voor gebruikte MeSH-termen, in- en exclusiecriteria). De resultaten van deze zoekopdracht waren echter beperkt; er werd geen enkele systematische review of RCT teruggevonden.

De klinische vragen 2, 3 en 5 worden wel beantwoord in de NHG-standaard over slaapproblemen. We baseren ons voor deze klinische vragen op de herziening van deze richtlijn, gepubliceerd in 2014.

STAP 4: WAARDERING VAN DE GESELECTEERDE RICHTLIJNEN

STAP 4.1: EVALUATIE VAN DE RICHLIJNEN MET AGREE II

Na het screenen van de gekozen richtlijnen werd duidelijk dat deze onvoldoende antwoord zouden geven op de opgestelde klinische vragen in verband met diagnostiek (vraag 1-5). Deze werden dus enkel gebruikt als achtergrondinformatie. In onze matrix is een overzicht van deze evaluatie terug te vinden.

STAP 4.2: INVENTARISEER INHOUD VAN DE AANBEVELING

We inventariseren in deze stap de oorspronkelijke inhoud van de Duodecim-richtlijn (28). We vermelden voor vraag 2, 3 en 5 ook de aanbevelingen van NHG (8).

Klinische vraag 1: Aan welke criteria moet worden voldaan voor het stellen van de diagnose van RLS?

Restless legs syndrome is a condition in which the patient experiences nocturnal, unpleasant sensations in the lower extremities alleviated by moving the legs. The condition may result in serious insomnia. Drugs that block the action of dopamine may cause akathisia.

Klinische vraag 2: Welke risicofactoren beïnvloeden de ontwikkeling van RLS?

Pregnancy, aging, scarcity of storage iron, uraemia, and family history of idiopathic symptoms may be the underlying causes of restless legs syndrome.

Akathisia usually begins immediately after or within a few weeks of starting a predisposing medication.

NHG-standaard:

De aandoening komt vaker voor op hogere leeftijd, en mogelijk ook bij zwangere vrouwen en patiënten met terminale nierinsufficiëntie. Bepaalde geneesmiddelen, zoals SSRI's en antipsychotica kunnen RLS uitlokken of verergeren. Ook roken, alcohol, koffie, overgewicht en weinig lichaamsbeweging hebben mogelijk negatieve invloed op RLS.

Klinische vraag 3: Wat houdt het klinisch onderzoek bij een patiënt met rusteloze benen in?

Clinical examination of the lower extremities (oedema, varicose veins, eczema due to varicosis, patency of arteries, sense of touch, muscles atrophy).

NHG-standaard:

Vooral bij rusteloze benen en nachtelijke kuitkrampen is het klinisch onderzoek van belang om andere diagnoses uit te sluiten (claudicatio intermittens, varicosis, perifere neuropathie).

Klinische vraag 4: Wat is de diagnostische waarde van EMG/ENG bij RLS?

Deze vraag wordt niet beantwoord in de huidige richtlijn.

Klinische vraag 5: Wat houdt een bloedafname bij een patiënt met rusteloze benen in?

If restless legs syndrome is suspected, plasma ferritin should be checked. If the concentration is in the lowest third of the reference range that is considered normal in investigation for anemia, iron supplementation may be beneficial. If necessary, plasma creatinine should be checked.

NHG-standaard:

Bij patiënten met rusteloze benen wordt routinematige diagnostiek naar ijzergebreksanemie niet langer aanbevolen. Overig aanvullend onderzoek vindt gericht plaats voor zover anamnese en lichamelijk onderzoek daar aanleiding toe geven.

STAP 4.3: WAARDEER DE AANBEVELING OP SAMENHANG

De oorspronkelijke Duodecim richtlijn geeft geen informatie over de toegepaste zoekstrategie of gestelde klinische vragen. De bronvermelding beperkt zich tot twee referenties (29) (30). Er kan dus geen beoordeling van de samenvatting en interpretatie van het onderbouwende bewijs gemaakt worden.

De zoekstrategie van de NHG-standaard (8) wordt weergegeven in een aanvullend document (31). Hierin worden de zoekperiode, gebruikte MeSH-termen en in- en exclusiecriteria vermeld. Het is niet duidelijk in welke databases gezocht werd. Er wordt geen niveau van bewijskracht aan de aanbevelingen toegekend.

STAP 4.4: WAARDEER DE AANBEVELING OP COURANTHEID

De eerste publicatiedatum van de Duodecim richtlijn door de oorspronkelijke richtlijnontwikkelaar dateert uit 2000. De laatste inhoudelijke herziening door de oorspronkelijke richtlijnontwikkelaar was in februari 2016. De twee referenties die in deze laatste herziening worden vermeld, dateren uit 2013 (29) en 2014 (30).

Klinische vraag 1: Aan welke criteria moet worden voldaan voor het stellen van de diagnose van RLS?

Er worden verschillende diagnostische criteria voor de diagnose van RLS teruggevonden in de literatuur; criteria volgens de International Classification of Sleep Disorders (ICSD) (32), volgens de International Restless Legs Syndrome study group (IRLSSG) (33) en volgens de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) (34). Deze criteria ondergingen doorheen de jaren reeds enkele revisies. In de onderstaande tabel geven we de laatste update van elk van de criteria:

Onderzoeksgroep	**Criteria**
IRLSSG (2012) *(33)*	Essential diagnostic criteria (all must be met): 1. An urge to move the legs usually but not always accompanied by, or felt to be caused by, uncomfortable and unpleasant sensations in the legs. 2. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations begin or worsen during periods of rest or inactivity such as lying down or sitting. 3. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations are partially or totally relieved by movement, such as walking or stretching, at least as long as the activity continues. 4. The urge to move the legs and any accompanying unpleasant sensations during rest or inactivity only occur or are worse in the evening or night than during the day. 5. The occurrence of the above features is not solely accounted for as symptoms primary to another medical or a behavioral condition (e.g. myalgia, venous stasis, leg edema, arthritis, leg cramps, positional discomfort, habitual foot tapping).
DSM-V (2013) *(34)*	A. An urge to move the legs, usually accompanied by or in response to uncomfortable and unpleasant sensations in the legs, characterized by all of the following: 1. The urge to move the legs begins or worsens during periods of rest or inactivity 2. The urge to move the legs is partially or totally relieved by movement 3. The urge to move the legs is worse in the evening or at night than during the day, or occurs only in the evening or at night B. The symptoms in Criterion A occur at least three times per week and have persisted for at least 3 months C. The symptoms in Criterion A are accompanied by significant distress or impairment in social, occupational, educational, academic, behavioral, or other important areas of functioning D. The symptoms in Criterion A are not attributable to another mental disorder or medical condition (e.g., arthritis, leg edema, peripheral ischemia, leg cramps) and are not better explained by a behavioral condition (e.g., positional discomfort, habitual foot tapping) E. The symptoms are not attributable to the physiological effects of a drug of abuse or medication (e.g., akathisia)
ICSD-3 (2014) *(32)*	A. An urge to move the legs, usually accompanied by or felt to be caused by uncomfortable and unpleasant sensations in the legs. These symptoms must: 1. begin or worsen during periods of rest or inactivity such as lying down or sitting; 2. be partially or totally relieved by movement, such as walking or stretching, at least as long as the activity continues; and 3. they occur exclusively or predominantly in the evening or night rather than during the day. B. The above features are not solely accounted for as symptoms of another medical or a behavioral condition (e.g., leg cramps, positional discomfort, myalgia, venous stasis, leg edema, arthritis, habitual

foot tapping) c. The symptoms of RLS cause concern, distress, sleep disturbance, or impairment in mental, physical, social, occupational, educational, behavioral, or other important areas of functioning

De IRLSGG criteria zijn ontstaan in 1995. (33) Er gebeurden reeds enkele revisies en sinds 2012 werd een 5e criterium (zie tabel) toegevoegd aan de essentiële criteria. Dit criterium geeft onder andere meer aandacht aan differentiaal diagnostiek wat zorgt voor een verhoging van de specificiteit van de diagnose. Naast de vijf essentiële criteria voor het stellen van de diagnose zijn er ook enkele criteria die de diagnose kunnen ondersteunen:

- aanwezigheid van periodieke beenbewegingen tijdens de slaap (PLMS)
- vermindering van de symptomen bij gebruik van dopamine antagonisten
- familiale voorgeschiedenis van RLS bij eerste graad verwanten
- afwezigheid van diepe slaperigheid overdag

Om de diagnose van RLS te stellen volgens de ICSD-3 zijn de vijf essentiële criteria volgens de IRLSSG nodig. (32) Er is echter een belangrijk verschil tussen beiden; volgens de ICSD zijn er ongemakken, geassocieerde slaapstoornissen of stoornissen vereist om de diagnose te stellen. Er wordt immers vanuit gegaan dat een echte klinische stoornis enige vorm van nadelige consequenties voor de patiënt moet omvatten. (35) Deze voorwaarden hoeft niet te worden voldaan voor het stellen van de diagnose volgens de IRLSSG criteria.

Ook de DSM-V criteria vereisen dat de klachten een invloed hebben op het dagelijks functioneren. Verder gaat er bij de DSM-V criteria ook meer aandacht naar de frequentie van de klachten. (34)

Klinische vraag 2: Welke risicofactoren beïnvloeden de ontwikkeling van RLS?

De risicofactoren die door NHG worden opgesomd zijn gebaseerd op twee reviews. Een review uit 2006 (36) en een literatuur review over medicatie-geïnduceerde RLS uit 2010 (37). De Duodecim richtlijn werd laatst herzien in 2016. We maken een overzicht van de meest recente systematische reviews die worden gevonden met betrekking tot een specifieke risicofactor:

- Zwangerschap

Zwangerschap is één van de meest beschreven risicofactoren voor het ontwikkelen van secundaire RLS. Een literatuurresearch leverde een recente systematische review uit 2017 (25) die door een meta-analyse de prevalentie van RLS tijdens de zwangerschap onderzocht. Er was een hogere prevalentie van RLS bij zwangere vrouwen (de gepoolde prevalentie bedroeg 21%). De prevalentie blijkt toe te nemen naarmate de zwangerschap vordert en de klachten nemen na de bevalling snel weer af. De studie baseerde zich op 27 longitudinale en cross-sectionele studies met relatief grote aantallen onderzochte vrouwen. Er is wel sprake van bias in deze studie.

- Ijzerdeficiëntie

Een systematische review uit 2016 (38) onderzocht de prevalentie van RLS bij ijzergebrek. Er werden 31 studies geïncludeerd, de meeste studies werden echter beoordeeld van lage kwaliteit te zijn. De auteurs besluiten dat er een duidelijk toegenomen prevalentie van RLS is bij patiënten met ijzergebreksanemie. Bij andere ziekten met een invloed op het ijzer kan er echter geen consistente relatie tussen RLS en serumijzer- of ferritinestatus worden gevonden.

- Eindstadium nierfalen

Een systematische review uit 2016 (38) vergeleek 14 observationele, cross-sectionele studies over de prevalentie van RLS bij eindstadium nierfalen of chronische nierinsufficiëntie. De prevalentie van RLS was erg uiteenlopend in de verschillende studies, maar was wel in alle studies verhoogd. De studies waren echter allemaal van lage kwaliteit; dit door een onduidelijke RLS definiëring of een kleine onderzochte populatie. Een andere grotere meta-analyse uit 2016 (21) bevatte 51 studies van hoge methodologische kwaliteit, de grootte van de studies was nogal divers (onder andere 16 kleine studies en 9 studies met >500 deelnemers). In deze review werd bevestigd dat RLS veel voorkomend is bij chronisch nierlijden, namelijk bij één derde van de patiënten.

- Levensstijlfactoren

Een meta-analyse uit 2018 (19) onderzocht de associatie tussen obesitas en RLS aan de hand van 15 observationele studies. De meta-analyse vond een significante associatie tussen RLS en obesitas, deze associatie bleek groter bij vrouwen vergeleken met mannen. De studies waren bijna allemaal case-control studies dus er kan weinig gezegd worden over de richting van de associatie. Een andere beperking van de meta-analyse was de aanwezigheid van 'confounding factors'. De onderzoekers van een grote prospectieve studie (39) met een mannelijke en vrouwelijke cohorte, vonden dat er een associatie is tussen obesitas en de kans op het krijgen van RLS. Verder werd in deze studie ook een link gevonden tussen fysieke inactiviteit en rookgedrag enerzijds en het risico op RLS anderzijds. Er dient wel opgemerkt te worden dat hoewel de studie in 2016 verscheen, er werd gebruikt gemaakt van de IRLSSG criteria uit 2003.

- Medicatie

Een meta-analyse uit 2018 (40) includeerde 18 artikels die die symptomen van RLS na de introductie van een antidepressivum bepaalden. Uit deze review blijkt de risico op RLS (en PLM's) met SSRI- en SNRI-medicatie laag te zijn, twee geïncludeerde open-label studies wijzen erop dat RLS symptomen wel relatief vaak voorkomen bij patiënten die mirtazapine gebruiken. Er was een grote heterogeniteit tussen de verschillende studies, de geïncludeerde studies hadden slechts een level II of level III evidentie.

- Andere

Eén meta-analyse (24) over de RLS-prevalentie bij personen met migraine, vond dat het RLS-risico hoger is bij personen met migraine dan bij de controlegroep.

Klinische vraag 3: Wat houdt het klinisch onderzoek bij een patiënt met rusteloze benen in?

Er werd geen enkele (recente) systematische review of RCT gevonden die voldoende antwoord biedt op deze vraag. De NHG-standaard (8) rond slaapstoornissen vermeldt kort het belang van het uitsluiten van andere diagnoses. De NHS-richtlijn (12) is nog beknopter: "If RLS is suspected a physical examination is required". Beide richtlijnen vermelden geen bron bij deze aanbeveling. Er blijkt dus weinig wetenschappelijk onderbouwing te zijn voor het antwoord op deze vraag. Het klinisch onderzoek blijkt vooral zinvol ter ondersteuning van het 5^{e} IRLSSG-criterium.

Klinische vraag 4: Wat is de diagnostische waarde van EMG/ENG bij RLS?

Deze vraag werd opgesteld met de intentie na te gaan of een EMG/ENG kan worden gebruikt als diagnostische tool bij het stellen van de diagnose van RLS. De literatuurresearch leverde slechts één case-control studie op. Dit

case-control onderzoek uit 2017 (23) toonde dat de F-wave duration (FWD) op de duration of related compound muscle action potential (CMAPD) ratio ter hoogte van de tibia als diagnostische tool zou kunnen worden gebruikt voor het onderscheiden van patiënten met RLS. De grootte van de studie was echter zeer beperkt (slechts 15 patiënten werden onderzocht) en de studie was niet geblindeerd.

Klinische vraag 5: Wat houdt een bloedafname bij een patiënt met rusteloze benen in?

Er werden geen (recente) systematische reviews of RCT's gevonden die onderzoek deden naar de plaats van een bloedafname binnen de diagnostiek van RLS. In de weerhouden internationale richtlijnen die zich focussen op eerste lijn gezondheidszorg werden de volgende aanbevelingen teruggevonden:

Organisatie	Aanbeveling	Onderbouwing
EURLSSG, 2011 *(7)*	Clinical evaluation of causes of RLS: - Hemoglobine (uitsluiten anemie) - Serum creatinin, ureum en albumine (uitsluiten nierlijden) - Serum glucose - Serum ferritine (< 50µg/L)	Algemeen proces van aanpassing staat beschreven maar geen duidelijke onderbouwing voor consensus in richtlijn terug te vinden.
NHG, 2014 *(8)*	Bij patiënten met rusteloze benen wordt routinematige diagnostiek naar ijzergebreksanemie niet langer aanbevolen. Overig aanvullend onderzoek vindt gericht plaats voor zover anamnese en lichamelijk onderzoek daar aanleiding toe geven.	- In huisartsenpraktijk lage prevalentie van RLS patiënten met ijzergebreksanemie - Cochrane studie (41) die concludeert dat ijzersuppletie in vergelijking met placebo geen effect heeft op RLS.
LMMG, 2019 *(12)*	Identify secondary causes of RLS: - Full blood count - Serum ferritin - Serum vitamin B12/ folate - Serum glucose - Urea and electrolytes - Thyroid function tests	Gebaseerd op NICE richtlijn die niet geraadpleegd kon worden.

De drie richtlijnen zijn het erover eens dat er bloedonderzoek dient plaats te vinden voor het uitsluiten van behandelbare oorzaken van RLS. De EURLSSG en LMMG richtlijnen maken deze aanbeveling meer specifiek door duidelijk aan te geven welke testen in het bloed dienen uitgevoerd te worden. Ze doen dit door het opgeven van een limitatieve lijst. De NHG-richtlijn blijft veel vager hierover en laat de beslissing over aan de arts. De NHG-richtlijn is wel duidelijk over de diagnostiek voor ijzergebreksanemie (in een eerdere versie van de richtlijn werd aangeraden Hb en MCV routinematig te controleren), deze dient niet te gebeuren.

De gevonden aanbevelingen zijn weinig wetenschappelijk onderbouwd. Enkel de aanbeveling door de NHG-werkgroep Slaapproblemen en slaapmiddelen vermeldt duidelijk op welk bewijs ze zich baseren. De Cochrane review die wordt aangehaald, heeft echter een lage kwaliteit van bewijs omwille van de onnauwkeurigheid van de resultaten. Volgens Duodecim krijgt deze studie maar een Grade C. Er werd zeer recent (januari 2019) een update van deze review uitgevoerd. (20)

STAP 4.5: WAARDEER DE AANBEVELING OP TOEPASBAARHEID

De huidige Duodecim richtlijn kan zonder problemen worden toegepast in de Belgische zorgcontext. De onderzoeken die worden aangeraden in de huidige richtlijn beperken zich tot een summier klinisch onderzoek en een beperkte bloedafname. Dit maakt dat ze goed toepasbaar zijn binnen de eerste lijn context. De diagnostiek is weinig invasief en de kosten zijn beperkt voor de patiënt.

STAP 5: SELECTIE VAN DUODECIM AANBEVELINGEN VOOR VERDERE AANPASSING

Klinische vraag 1: Aan welke criteria moet worden voldaan voor het stellen van de diagnose van RLS?

Duodecim richtlijn:

Restless legs syndroom is een aandoening waarbij de patiënt 's nachts onaangename sensaties in de onderste ledematen ervaart die verlicht worden door de benen te bewegen. De aandoening kan leiden tot ernstige slapeloosheid.

Adaptatie:

Er wordt gekozen hier een adaptatie uit te voeren en de IRLSSG diagnostische criteria aan de richtlijn toe te voegen.

Toelichting:

In de huidige richtlijn wordt een korte definitie gegeven voor RLS zonder deze verder te specifiëren. In de literatuur worden verschillende diagnostische criteria teruggevonden (IRLSSG-criteria, ICSD-3 criteria, DSM-V criteria). De herziene IRLSSG criteria uit 2012 zorgen door toevoeging van het 5^{e} criterium voor een meer volledige aanpak voor de diagnosestelling van RLS en ook voor een betere karakterisering van de patiënten door het specifiëren van de klinische significantie. (35) RLS is een klinische diagnose en dus speelt de anamnese een belangrijk rol in de diagnostiek. Er wordt dan ook gekozen om de IRLSSG criteria voor diagnostiek toe te voegen aan de richtlijn ten einde de arts in staat te stellen een meer gerichte anamnese uit te voeren.

Klinische vraag 2: Welke risicofactoren beïnvloeden de ontwikkeling van RLS?

Duodecim richtlijn:

Zwangerschap, veroudering, gebrekkige ijzeropslag, uremie en familiale anamnese van idiopathische symptomen kunnen de onderliggende oorzaken zijn van het restless legs syndroom. Acathisie begint meestal onmiddellijk of binnen een paar weken na het starten van predisponerende medicatie.

Adaptatie:

Minimale adaptatie: de huidige risicofactoren worden behouden en aangevuld met andere gevonden factoren.

Toelichting:

De risicofactoren die de Duodecim richtlijn vermeldt, worden allemaal teruggevonden in de NHG-standaard op uitzondering van de risicofactor ‘gebrekkige ijzeropslag’ na. NHG vermeldt wel in een voetnoot dat er in tweedelijnspopulatie een verhoogde prevalentie van RLS word gevonden bij patiënten met ijzergebreksanemie. Een systematische review uit 2016 (38) bevestigt dat bij patiënten met ijzergebreksanemie een toename van de RLS-prevalentie wordt gevonden. Dezelfde review vindt geen relatie tussen RLS en andere ziekten met invloed op ijzer. De term ‘gebrekkige ijzeropslag’ lijkt dus nogal ruim als risicofactor, we beslissen deze te specifiëren tot ‘ijzergebreksanemie’. De risicofactoren ‘zwangerschap’ en ‘uremie’ worden bevestigd in recente systematische reviews (21), (25), (38).

Volgens NHG hebben ook roken, alcohol, koffie, overgewicht en weinig lichaamsbeweging mogelijk een negatief effect op RLS. Er werd een meta-analyse uit 2018 (19) gevonden die obesitas al risicofactor beaamt. De risicofactoren roken en weinig lichaamsbewegingen werden teruggevonden in een grote cohortestudie uit 2014 (39). Er werden geen systematische reviews teruggevonden met betrekking tot alcohol of koffie als risicofactor.

De systematische review (42) die werd gevonden over de RLS-prevalentie bij migrainepatiënten heeft verschillende limitaties. De meeste studies die werden geïncludeerd zijn maar van matige kwaliteit. Het is de eerste meta-analyse die deze risicofactor aantoont. Er werd gekozen om de richtlijn hiervoor (nog) niet te adapteren.

Klinische vraag 3: Wat houdt het klinisch onderzoek bij RLS in?

Duodecim richtlijn:

Klinisch onderzoek van de onderste ledematen (oedeem, spataders, eczeem als gevolg van spataders, doorgankelijkheid van de slagaders, tastzin, spieratrofie).

Adaptatie:

Geen adaptatie

Toelichting:

Twee internationale richtlijnen (8), (12) geven aan dat een klinisch onderzoek dient uitgevoerd te worden. Er wordt echter beperkt gespecifieerd wat een klinisch onderzoek bij RLS precies inhoudt. De NHG-richtlijn vermeldt het belang van klinisch onderzoek voor het uitsluiten van andere diagnoses. Het belang van de differentieel diagnose wordt in de meeste referenties teruggevonden. Het lijkt dus logisch om de huidige Duodecim aanbeveling te behouden.

Klinische vraag 4: Wat is de diagnostische waarde van EMG/ENG bij RLS?

Duodecim richtlijn:

/

Adaptatie:

Geen adaptatie

Toelichting:

Er werd slechts één studie (23) gevonden die hierover onderzoek doet. Gezien het lage niveau van bewijskracht wordt op basis van deze geen studie geen adaptatie uitgevoerd.

Klinische vraag 5: Wat houdt een bloedafname bij RLS in?

Duodecim richtlijn:

Als men een restless legs syndroom vermoedt, moet men plasmaferritine controleren. Als deze concentratie zich in het onderste derde van de normale referentiewaarden bevindt, kan ijzersuppletie nuttig zijn. Indien nodig moet men plasmacreatinine controleren.

Adaptatie:

Minimale adaptatie; enkele aanvullingen.

Toelichting:

Er is geen biologische test beschikbaar voor het stellen van de diagnose van RLS. Er werden ook geen klinische studies gevonden die dit onderzoeken. Een bloedafname blijkt vooral belangrijk om oorzaken van secundaire RLS uit te sluiten, dit wordt aanbevolen in verschillende internationale richtlijnen. (7) (8) (12) Het controleren van plasmaferritine in kader van de diagnostiek naar ijzergebreksanemie wordt niet door alle richtlijnen aanbevolen. NHG raadt routinematige screening naar ijzergebreksanemie bij RLS patiënten af omwille van twee redenen. De eerste reden is de lage prevalentie van RLS-patiënten met ijzergebreksanemie in de huisartsenpraktijk. De tweede reden is een Cochrane review die aantoont dat toedienen van ijzersuppletie op RLS symptomen geen effect heeft. De zinvolheid van het bepalen van ferritine wordt dus in vraag getrokken. Toch kiezen we ervoor de Duodecim aanbeveling te houden, weliswaar verder te evalueren door de huisarts op basis van zijn/haar kennis over patiëntsituatie. Verder wordt ervoor gekozen om enkele laboratoriumtesten toe te voegen aan de richtlijn om de arts een zekere ondersteuning te geven bij differentiaal diagnose.

STAP 6: NAZICHT DOOR DE LEESCOMMISSIE

Na het doorlopen van de eerste vijf stappen werd begin juli 2018 onze matrix doorgestuurd voor nazicht door de leescommissie van EBpracticenet. In september 2018 werd het feedbackformulier van Dr. Nicolas Delvaux (bijlage 3) ontvangen. Onze matrix werd over het algemeen goed bevonden. De belangrijkste opmerking die we kregen, was om onze beschrijvingen uitgebreider te maken. Als besluit werd er gesteld dat de huidige richtlijn minimaal zou moeten worden geadapteerd.

FASE 2: ADAPTATIEFASE

De huidige Duodecim richtlijn werd geadapteerd aan de hand van de weerhouden aanbevelingen na het doorlopen van de voorgaande stappen. Er werd een eerste geadapteerde versie gemaakt waarbij elke aanbeveling een GRADE krijgt toegekend. In bijlage 4 is een samenvattende tabel van het GRADE-systeem terug te vinden.

STAP 7: EERSTE VERSIE OPMAKEN

Klinische vraag 1: Aan welke criteria moet worden voldaan voor het stellen van de diagnose van RLS?

Kernboodschap:

Het is aangewezen de diagnose van RLS te stellen op basis van anamnese aan de hand van de volgende 5 criteria (essentiële criteria; er moet aan alle 5 worden voldaan):

1) Een drang om de benen te bewegen, die gewoonlijk maar niet altijd begeleid wordt of het gevoel geeft te zijn veroorzaakt door oncomfortabele en onaangename sensaties in de benen.[1, 2]
2) De drang om de benen te bewegen en de bijgaande onaangename sensaties beginnen of verergeren tijdens periodes van rust of inactiviteit, zoals bijvoorbeeld zitten of neerliggen.
3) De drang om de benen te bewegen en bijgaande onaangename sensaties worden gedeeltelijk of volledig verlicht door beweging, zoals bijvoorbeeld wandelen of stretchen, zolang de activiteit voortduurt.[3]
4) De drang om de benen te bewegen en de bijgaande onaangename sensaties tijdens rust of inactiviteit treden enkel op tijdens de avond/nacht of zijn erger gedurende de avond/nacht dan gedurende de dag.[4]
5) Het optreden van de bovengenoemde kenmerken worden niet uitsluitend verklaard als symptomen die eerst toe te schrijven zijn aan een andere ziekte of gedragsaandoening.[5]

Grade: 1C

De IRLSSG beveelt het toepassen van de 5 criteria sterk aan voor de diagnose van RLS. De IRLSSG criteria voor RLS zijn de enige diagnostische criteria die zijn ontwikkeld door een consensusproces waarbij een grote internationale groep klinische en onderzoeksexperts betrokken zijn. De onderzoekers baseren zich voor het opstellen van de criteria op observationele studies of case-reports, het niveau van bewijskracht is dus laag. Toch gaat het hier om een sterke aanbeveling gezien de voordelen de eventuele nadelen zeker overtreffen.

Toelichting tot de aanbeveling:

- De 5 bovenstaande criteria worden ook wel “essentiële” criteria voor RLS genoemd. Er moet aan alle 5 voldaan worden alvorens de diagnose kan worden gesteld.

- Opmerkingen bij de criteria:
  1. De drang om de benen te bewegen wordt gewoonlijk, doch niet altijd vergezeld door onaangename sensaties.
  2. De armen of andere delen van het lichaam kunnen soms ook betrokken zijn naast de benen.
  3. Wanneer de symptomen zeer ernstig zijn, ‘is verlichting door activiteit’ niet altijd waarneembaar, dit moet wel eerder aanwezig geweest zijn.
  4. Wanneer de symptomen zeer ernstig zijn, ‘is verergering ’s avonds of ’s nachts’ niet altijd waarneembaar, dit moet wel eerder aanwezig geweest zijn.
  5. Deze aandoeningen, vaak "RLS-nabootsers" genoemd, worden vaak verward met RLS omdat ze symptomen produceren die voldoen aan of althans bijna voldoen aan de criteria 1-4.

- Ondersteunende criteria, deze zijn niet essentieel voor diagnose maar nauw geassocieerd met RLS:
    - aanwezigheid van PLMS
    - (initiële) vermindering van de symptomen met dopaminerge medicatie
    - familiale voorgeschiedenis van RLS bij eerste graad verwanten
    - gebrek aan diepe slaperigheid overdag

- Veel voorkomende nabootsers die volgens het 5e criterium zeker moeten worden uitgesloten: beenkrampen, positioneel discomfort, lokaal beenletsel, artritis, oedeem van het been, veneuze stase, perifere neuropathie, radiculopathie, habituele voettapping, angst, spierpijn, medicatie geïnduceerde acathisie. Minder vaak voorkomende zaken in de differentiaal diagnose zijn myelopathie, myopathie, vasculaire/neurogene claudicatio, hypotensieve acathisie, orthostatische tremor, pijnlijke benen.

- De diagnose kan nog meer gespecifieerd worden:
    - Op basis van klinisch verloop:
        - Chronisch-persisterende RLS: symptomen traden onbehandeld gemiddeld minstens 2 keer per week op gedurende het voorbije jaar
        - Intermittent RLS: symptomen traden onbehandeld gemiddeld minder dan 2 keer per week op gedurende het voorbije jaar, met minstens 5 lifetime events.
    - Op basis van klinische significantie:
      De symptomen van RLS veroorzaken een significant lijden of beperking op sociaal, beroepsmatig, educatief of ander belangrijk gebied van functioneren, door invloed op slaap, energie/vitaliteit, dagelijkse activiteiten, gedrag, cognitie of gemoedstoestand.

Klinische vraag 2: Welke risicofactoren spelen een rol bij de ontwikkeling van RLS?

Kernboodschap:

Het is aangewezen aandacht te besteden aan volgende risicofactoren bij patiënten met rusteloze benen:
- Ijzergebreksanemie (1B)
- Zwangerschap (1B)
- Eindstadium nierfalen (1B)
- Gebruik van medicatie: Mirtazapine, SSRI's, antipsychotica (1B)
- Familiale voorgeschiedenis van RLS (1B)
- Hogere leeftijd (1C)

Mogelijks is er ook een negatief effect van verschillende levensstijlfactoren:
- Roken, overgewicht en weinig lichaamsbeweging (1B)
- Alcohol, koffie (1C)

Basis voor de aanbeveling:

We baseerden ons voor het opstellen van de risicofactoren op verschillende meta-analyses van RCT's. Het zijn meestal studies die onderzoek doen naar de prevalentie van RLS bij de onderzochte risicofactor, een causaal verband kan niet altijd worden aangetoond. De RCT's die in de gevonden reviews zijn opgenomen, bevatten verschillende beperkingen. Dit zorgt voor een verlaging van het niveau van bewijskracht. Voor de risicofactoren 'leeftijd', 'alcohol' en 'koffie' werden geen RCT's teruggevonden, deze risicofactoren krijgen dus een laag niveau van bewijskracht.

Toelichting tot de aanbeveling:

- Tijdens anamnese kan de huisarts specifiek naar enkele risicofactoren informeren **(8)**:
  - familiair voorkomen van RLS
  - invloed van roken, alcohol, cafeïne, overgewicht en weinig lichaamsbeweging
  - het gebruik van geneesmiddelen met negatief effect op RLS, zoals SSRI's en antipsychotica

- Er dient een onderscheid gemaakt te worden tussen primaire (idiopathische) en secundaire RLS. In de anamnese kan de arts reeds vragen naar de symptomen van de mogelijks onderliggende oorzaken van secundaire RLS.

Klinische vraag 3: Wat houdt het klinisch onderzoek bij een patiënt met rusteloze benen in?

Kernboodschap:

Het is aangewezen een klinisch onderzoek uit te voeren bij patiënten met RLS ter uitsluiting van andere mogelijke oorzaken van rusteloze benen. Het klinisch onderzoek bestaat uit inspectie en palpatie van de onderste ledematen (oedeem, spataders, eczeem als gevolg van spataders, doorgankelijkheid van de slagaders, tastzin, spieratrofie). (GPP)

Basis voor de aanbeveling:

Er werd voor deze vraag geen enkele systematische review of RCT gevonden. Internationale richtlijnen benadrukken het belang van het klinisch onderzoek bij het uitsluiten van andere diagnoses. We kiezen ervoor om de huidige Duodecim richtlijn hierover dan ook niet aan te passen maar te behouden. Hoewel het niveau van bewijskracht zeer laag is, gaat het om een sterke aanbeveling. Er zijn immers geen nadelen verbonden aan een goed klinisch onderzoek.

Toelichting tot de aanbeveling:

- Klinisch onderzoek maakt deel uit van goede praktijkvoering.
- Bij RLS zullen er geen afwijkingen worden gevonden bij het klinisch onderzoek.
- Het 5^{e} criterium van de essentiële criteria voor RLS volgens de IRLSSG is het uitsluiten van andere medische aandoeningen, het klinisch onderzoek vormt hier onderdeel van. Het is dus een snelle en minimaal invasieve manier om een eerste evaluatie (naast de anamnese) te maken van eventuele andere oorzaken voor de symptomen van de patiënt.
- Denk aan volgende diagnoses bij het klinisch onderzoek **(7)**:
  - Perifere neuropathie
  - Radiculopathie
  - Neurogene/vasculaire claudicatio
  - Varices
  - Arthritis

Klinische vraag 4: Wat is de diagnostische waarde van EMG/ENG bij RLS?

Kernboodschap:

Geen

Klinische vraag 5: Wat houdt een bloedafname bij een patiënt met rusteloze benen in?

Kernboodschap:

Overweeg het bepalen van volgende bloedanalyses bij patiënten met rusteloze benen:

- Serum ferritine (GRADE 2B)
- ureum en creatinine (GRADE 2B)
- glucose (GRADE 2C)
- vitamine B12 en foliumzuur (GRADE 2C)
- TSH (GRADE 2C)

Basis voor de aanbeveling:

Er werden geen studies gevonden die gericht onderzoek verrichtten naar deze onderzoeksvraag. De aanbeveling is gebaseerd op basis van de gevonden internationale richtlijnen. Er bestaat geen duidelijkheid over de voor- en de nadelen van deze bloedanalyses. Deze aanbeveling wordt dus als zwak beoordeeld. We gaan ervan uit dat het bepalen van enkele specifieke bloedanalyses kan bijdragen tot het differentiaal diagnostisch proces. Daarbij kan de keuze voor de noodzaak ervan gemaakt worden op basis van de achtergrond en de kennis van de huisarts over de medische problematiek van de patiënt.

Voor het niveau van bewijskracht baseren we ons op het al dan niet voorhanden zijn van systematische reviews. Een verhoogde prevalentie van RLS bij ijzergebreksanemie en eindstadium nierfalen wordt ondersteund door systematische reviews van studies met matige kwaliteit (GRADE 2B). Voor diabetes, vitamine B12 en/of foliumzuurdeficiëntie en schildklierlijden is dit niet het geval, deze krijgen dus een laag niveau van bewijskracht (GRADE 2C).

Toelichting tot de aanbeveling:

- Een bloedafname wordt gesuggereerd voor het maken van een klinische evaluatie van onderliggende oorzaken van RLS:
  - Bepaling van het plasma ferritine: uitsluiten ijzergebreksanemie**.**
  - Bepaling van ureum en creatinine: uitsluiten eindstadium nierfalen
  - Bepaling van glycemie: uitsluiten diabetes
  - Bepaling Vitamine B12 en/of foliumzuur deficiëntie: uitsluiten tekorten
  - Bepaling TSH: uitsluiten schildklierproblemen

- In sommige gevallen zal de onderliggende oorzaak reeds gekend zijn en is bloedonderzoek uiteraard overbodig. Zo bijvoorbeeld ontstaat eindstadium nierfalen eerder zelden acuut.

- De onderliggende oorzaken die worden aangehaald, geven meer frequent andere symptomen dan rusteloze benen. Uit de anamnese en het klinisch onderzoek kan de arts dus al een eerste inschatting maken van de waarschijnlijkheid van een onderliggende factor bij een patiënt met RLS.

FASE 3: IMPLEMENTATIEFASE

STAP 8: PEER REVIEW

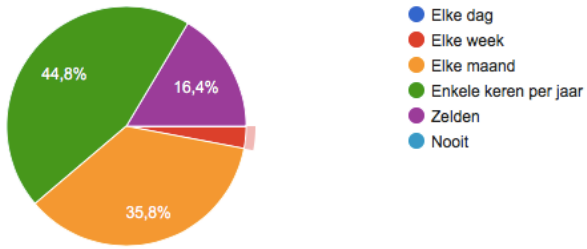
De eerste versie van onze geadapteerde richtlijn werd voorgesteld aan de twee afzonderlijke seminariegroepen en aan vier verschillende LOK groepen. We maakten voorafgaand aan de presentatie ook twee flowcharts: één flowchart voor de diagnostiek van RLS en één voor de behandeling van RLS. De geadapteerde richtlijn werd aan de hand van een powerpoint presentatie en met ondersteuning van de flowcharts voorgesteld in de verschillende groepen. De presentatie werd voorafgegaan en gevolgd door een vragenlijst. Deze vragenlijsten zijn opgedeeld in een luik diagnostiek en een luik behandeling. Aangezien deze thesis is toegespitst op de diagnostiek van RLS, wordt enkel dit luik van de vragenlijsten hier besproken. De vragenlijst voor de presentatie was vooral gericht de voorkennis van de huisartsen te toetsen. Er werd ook een vragenlijst afgenomen na onze presentatie om de helderheid en de meerwaarde ervan na te gaan.

Algemeen

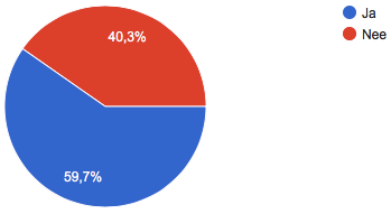
In totaal werden de vragenlijsten door 67 personen ingevuld. Eén derde van de vragenlijsten werd ingevuld door HAIO's. De verdeling man/vrouw verhoudt zich als 40/60. Van de ondervraagde artsen bevestigde 83,6% effectief patiënten met RLS in de patiëntenpopulatie van zijn/haar praktijk te hebben.

Slechts 60% van de artsen zegt RLS reeds bij een patiënt te hebben gediagnosticeerd. Daarbij moet rekening gehouden worden met het grote aandeel HAIO's (1/3^{e}) onder de geïnterviewde huisartsen. Enerzijds staan zij minder lang in de prakijk wat maakt dat hun ervaring gebaseerd is op een beperkte patiëntenpopulatie. Anderzijds blijkt uit discussie in de seminariegroepen dat de kennis van de aandoening onder de HAIO's beperkt is. De frequentie waarmee RLS wordt opgenomen in de differentiaal diagnose van de huisartsen is laag (= 'enkele keren per jaar' werd het meest geantwoord). Dit is mogelijks ook te wijten aan de lage prevalentie van RLS in de huisartsenpraktijk (2,1 per 1000 patiënten per jaar). (8)

Vraag 4 - vragenlijst vooraf: Hoe vaak denkt u aan RLS in uw DD?



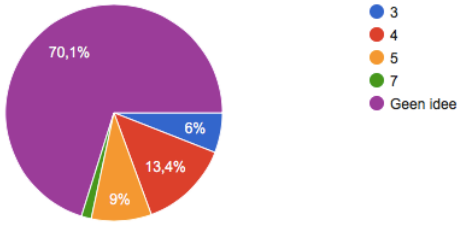
Vraag 5 - vragenlijst vooraf: Heeft u RLS al eens gediagnosticeerd?



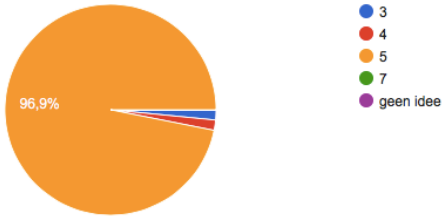
Criteria

Voorafgaand aan de presentatie gaf 70% van de artsen aan geen idee te hebben van het aantal te overwegen criteria voor RLS. Na presenatie konden zij de relevantie (essentiële) criteria onderscheiden

Vraag 7 - vragenlijst vooraf: Hoeveel IRLSSG criteria zijn er om de diagnose van RLS te stellen?



Vraag 3 - vragenlijst achteraf: Hoeveel IRLSSG criteria zijn er om de diagnose van RLS te stellen?



De meeste artsen gaven aan dat ze de IRLSSG criteria in de toekomst zullen gebruiken ter ondersteuning van de diagnosestelling. In de flowchart gebruiken we een vereenvoudigde omschrijving van de criteria. Volgens de artsen vergemakkelijkt dit de toepassing van de criteria in de praktijk. In de eerste versie van de flowchart trachtten we in een tabel een overzicht van differenitaal diagnose te geven. We stellen voor om aan de hand van de eerste vier criteria tijdens anamnese een eerste differentiëring te maken met andere mogelijke diagnoses (5^{e} criterium: sluit andere diagnoses uit).

Tabel uit oorspronkelijke flowchart voor diagnostiek:

	Anamnese			
Diagnose	**Bewegings drang**	**Bijkomende sensaties**	**Invloed beweging/rust**	**Invloed dag/nacht**
RLS	Aanwezig	Onaangenaam gevoel	Beter door beweging Erger in rust	Beter overdag Slechter nacht
Nachtelijke krampen	Afwezig	Pijn op voorgrond	Beter door beweging	Voornamelijk in nacht
Claudicatio	Afwezig		Meer na beweging (staan of wandelen). Beter in rust (lig).	Meer overdag
Radiculopathie	Afwezig	Uitstraling, verdoofd gevoel	Verbeterd door beweging, ontstaan bij zitten of liggen.	Geen invloed
Neuropathie	Afwezig	Verdoofd gevoel, tintelingen		Meer door de dag
Varices	Aanwezig	discomfort	Beter bij rust	Geen invloed
Positioneel discomfort	Aanwezig		Beter bij kleine bewegingsverandering	Geen invloed
Chronische pijn	Afwezig	Pijn op voorgrond	Continu, onveranderd door rust/beweging	Geen invloed

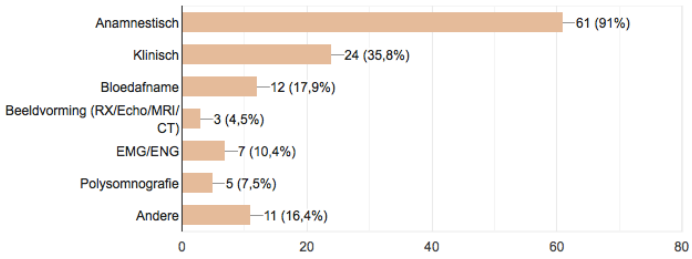
In verschillende LOK-groepen wordt bij deze tabel het bezwaar gemaakt dat de klachtomschrijving van de patiënt niet zo éénduidig weer te geven is. Er wordt opgemerkt dat de patiënt verschillende variaties van ‘rusteloze benen’ en ‘onaangename sensaties’ gebruikt voor het omschrijven van zijn/haar klacht. Dit gegeven bemoeilijkt de anamnese in de praktijk. Er wordt een verbeterde en visueel verduidelijkte versie van de tabel gemaakt. Eveneens wordt een stroomdiagram op basis van de essentiële criteria toegevoegd.(zie flowchart in bijlage 6)

Een andere opmerking van verschillende artsen is het feit dat in de praktijk de aanmeldingsklacht niet altijd helder is. Zo kan een patiënt met RLS zich bijvoorbeeld presenteren met inslaapstoornissen. Dit benadrukt het belang van het expliciet navragen van de symptomen aan de hand van de IRLSSG criteria bij een patiënt die consulteert omwille van slaapklachten (zie beginkader flowchart; bijlage 6).

Diagnosestelling

"RLS is een klinische diagnose". Dit wordt weerspiegeld in het antwoord op de vraag hoe de artsen de diagnose van RLS stellen. De meeste artsen geven inderdaad aan de diagnose anmanestisch te stellen. Minder dan de helft van de artsen geeft aan ook een klinisch onderzoek uit te voeren en minder dan een kwart van de artsen voert een bloedafname uit. De meeste artsen geven wel aan dat de onderzoeken die ze voeren als doel hebben om andere diagnoses uit te sluiten. Slechts 10% zegt een EMG/ENG aan te vragen (klinische vraag 4), dit gebeurt vooral met het oog op uistluiten van periferen neuropathieën en radiculopathieën.

Vraag 8 - vragenlijst vooraf: Hoe heeft u de diagnose van RLS reeds gesteld of zou u de diagnose stellen?



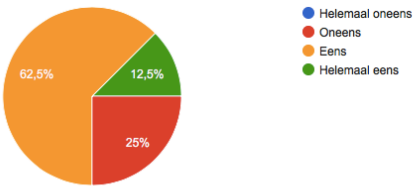
Verdere exploratie van de symptomen is iets dat zeker door de artsen gebeurt, evenwel zonder expliciete hantering van de RLS criteria.

Tijd besteed aan de klacht

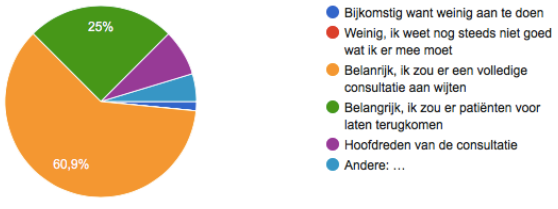
Als we specifiek het belang van de tijd en aandacht voor de diagnose van RLS bevragen, zien we 2 grote groepen. Enerzijds geeft ongeveer 42% van de artsen aan hier weinig belang aan te hechten, als reden antwoorden zij niet goed te weten hoe de klacht aan te pakken. Anderzijds zegt 30% van de artsen dit wel zeer belangrijk te vinden en er zelfs een volledige consultatie aan te wijten. Ook de opmerkingen die hierbij worden gegeven zijn uiteenlopend, enerzijds wordt er bevestigd dat het vaak als nevenklacht door de patiënt wordt gepresenteerd maar anderzijds wordt er wel erkend dat de patiënten het ervaren als een grote op zich staande last.

Wat in internationale studiegroepen naar voor kwam, konden we ook herkennen in een eigen uitgevoerde bevraging. Er is weinig kennis/interesse om RLS als een op zich staand syndroom te bekijken. Dit kan enerzijds te wijten zijn aan een lage prevalentie in de huisartspraktijk, anderzijds ook aan de moeilijke differentiatie met andere diagnoses.

Vraag 5 - vragenlijst achteraf: Na de presentatie zal ik sneller de diagnose RLS in mijn differentiaaldiagnose opnemen:



Vraag 12 - vragenlijst achteraf: Hoe belangrijk vind je het, na de presentatie, om in de toekomst tijd te maken voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met RLS:



De presentatie heeft een sensibiliserend effect op diagnosestelling bij RLS. Na de presentatie zeggen de ondervraagde artsen dat ze vaker aan RLS als diagnose zullen denken en hier ook meer tijd voor zullen uittrekken. Dit is een belangrijke stap in gerichte aanpak en behandeling van RLS.

STAP 9: FORMULEREN VAN EEN PRAKTIJKCONSENSUS

De 2e stap van de implementatiefase is het formuleren van een praktijkconsensus met betrekking tot de diagnostiek van RLS. Er werd getracht samen met de twee praktijkcollega's tot een overeenkomst te komen bruikbaar in de eigen praktijk.

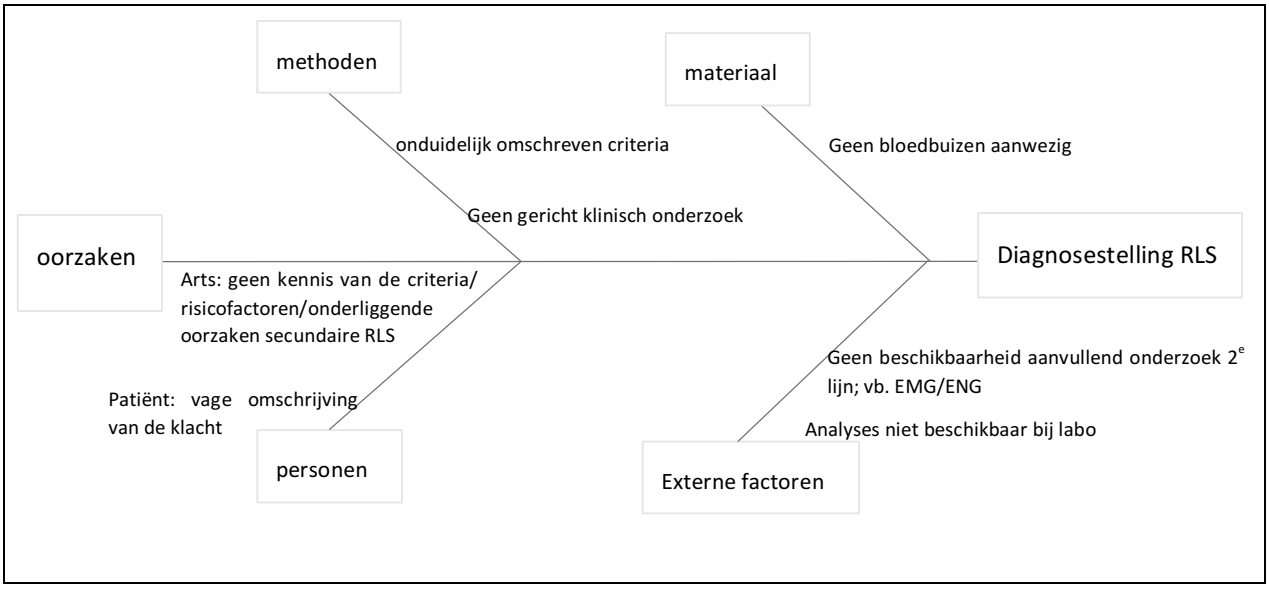
Huidige gang van zaken

Vooreerst werd er nagegaan wat de huidige aanpak is bij een patiënt die zich aanmeldt met 'rusteloze benen'. Na het doornemen van patiëntendossiers en het overleg met de collega's blijkt de vertrouwdheid met de klacht rusteloze benen eerder beperkt door de lage frequentie ervan in de praktijk. Wat verder opvalt, is dat de patiënten het vaak als ondergeschikte klacht binnen een consult voor een andere 'hoofdklacht' melden. De klacht 'rusteloze benen' wordt een zeldzame keer als reason for encounter (RFE) gezien tijdens de consultaties. Dit zorgt ervoor dat er niet altijd voldoende tijd/aandacht aan de klacht wordt besteed. Momenteel wordt RLS in de praktijk benaderd als een echte uitsluitingsdiagnose. Vooreerst worden alarmsymptomen nagevraagd zodat andere niet te missen diagnoses zeker worden uitgesloten. Zelfs als er op basis van de anamnese een grote verdenking op RLS bestaat, blijft er toch de neiging om andere, objectiveerbare diagnoses door aanvullend onderzoek uit te sluiten. Het gaat dan vaak om onderzoeken via de tweede lijn, bijvoorbeeld beeldvormingsonderzoek van de rug voor het uitsluiten van radiculopathie. Er wordt besloten dat er in de praktijk op dit moment weinig houvast is voor de diagnosestelling.

Analyse

Afwijkingen van de aangepaste richtlijn in de eigen praktijk:

- Er wordt geen gebruik gemaakt van de IRLSSG criteria
  De criteria zijn onvoldoende gekend in de praktijk. Een mogelijke barrière is de uitgebreidheid die het bevragen/onderzoeken van criteria vereist. Dit laat zich niet zo vlot toepassen in de praktijk. Een andere barrière is de afhankelijkheid van rapportage van de klacht door de patiënt. Enerzijds geeft de patiënt vaak vage omschrijvingen. Anderzijds is de klacht niet vaak de RFE, wat maakt dat hier niet veel tijd wordt aan besteed.
- Er wordt zelden een bloedafname uitgevoerd bij patiënten met RLS
  Als een patiënt het over rusteloze benen heeft, wordt door de arts snel de veronderstelling van radiculopathieën/neuropathieën gemaakt. Er is weinig kennis van de onderliggende oorzaken van secundaire RLS die door bloedanalyse kunnen worden bevestigd/uitgesloten.



Consensus:

De vereenvoudigde beschrijving aan de hand van enkele kernwoorden per criterium zoals opgesteld in de flowchart kan het gebruik ervan in de praktijk faciliteren. Als arts kunnen deze gebruikt worden tijdens anamnese. Als de patiënt de eerste vier criteria positief beantwoordt, kunnen de exacte IRLSSG criteria samen met de patiënt nog eens overlopen worden. Het gebruik van de IRLSSG criteria geeft de artsen meer het gevoel van een zekere houvast. Dit kan leiden tot een uitgebreidere en zorgvuldigere benadering van de klacht. Mogelijks zorgt dit ervoor dat er meer aandacht wordt besteed aan de gevolgen op het dagelijks functioneren van de patiënt.

Er dient in de anamnese ook gericht naar risicofactoren gevraagd te worden.

Ondanks de duidelijk omschreven criteria, blijft er een algemeen gevoel van gebrek aan objectiveerbare diagnostische middelen voor diagnosestelling. De richtlijn zal dan ook niet leiden tot grote veranderingen met betrekking tot de benadering van rusteloze benen. Er zal wel sneller overwogen worden een bloedafname uit te voeren als RLS als eerste diagnose staat binnen het differentiaal diagnostisch landschap.

Er wordt besloten dat de neuroloog niet veel meerwaarde heeft bij patiënten zonder alarmsymptomen met matige klachten. De diagnose/behandeling zal dus makkelijker binnen de huisartspraktijk gehouden worden.

DISCUSSIE

Als algehele conclusie willen we het belang van deze richtlijn aanhalen. RLS was een relatief ongekende aandoening. De laatste jaren is er steeds meer evidentie dat RLS een afgelijnd syndroom is, dat zowel sensori-motorische als slaap gerelateerde componenten heeft met de nodige impact op levenskwaliteit van patiënten. Dit maakt dat de diagnostiek ervan een plaats verdient binnen de klinische praktijk.

Na de adaptatie van de huidige Duodecim richtlijn, het opstellen van een flowchart voor diagnostiek en het voorstellen van deze aanpassingen voor een peer groep weerhouden we enkele punten van discussie.

Problemen voor het actualiseren van de richtlijn met betrekking tot diagnostiek:

1. Discussie omtrent de situering van RLS

RLS komt zowel voor bij diagnostiek van slaapstoornissen als sensorimotorische stoornissen. Vaak gaat het om secundaire RLS, dus een syndroom uitgelokt door een duidelijk onderliggende oorzaak. Moet RLS als entitieit of comorbiditeit worden gezien? Een struikelblok bij RLS is de naamgeving. Deze heeft immers een dubbele betekenis. Daarbij gaat het naast rusteloze benen als syndroom, ook om een klacht die als klacht van diverse diagnoses kan voorkomen. Gelijkaardige klachten treden immers op bij vele verschillende medische aandoeningen. Een patiënt zal vaak consulteren met slaapproblemen ten gevolge van RLS eerder dan met de symptomen van RLS zelf.

2. Discussie omtrent het aantal criteria

5 criteria of 4 criteria + uitsluitingscriterium

Het 5e criterium, dat impliceert dat voor diagnosestelling allereerst andere mogelijke oorzaken moeten worden uitgesloten, maakt van RLS een uitsluitingsdiagnose. Dit zorgt ervoor dat het erg belangrijk is om andere, behandelbare diagnoses uit te sluiten alvorens iemand te diagnosticeren met RLS. De vraag stelt zich dan hoever je gaat in onderzoeken om een bepaalde diagnose uit te sluiten. Hierover werden weinig studies noch informatie gevonden.

3. Discussie omtrent de omschrijving van de criteria

- Problemen met de vertaling van criteria

Het vertalen van de beschrijving van klachten voorkomend bij RLS kan voor de nodige moeilijkheden zorgen. Dit heeft te maken met de eigenheid van elke taal en het gebruik ervan. Vanuit deze overweging kan het bij verdere validering van de richtlijn nodig zijn om dit te doen in de taal van de populatie waarin de richtlijn zal gebruikt worden.

- Beschrijving van de symptomen

Het symptoom rusteloze benen blijkt eerder een vage, moeilijk te omschrijven klacht. Een belangrijke moeilijkheid bij het stellen van de diagnose is de taal die door patiënten wordt gebruikt om de symptomen te beschrijven. Deze taal is immers subjectief gekleurd, patiënten gebruiken allerlei omschrijvingen hiervoor (bv: 'het is alsof er water door mijn benen stroomt'). Het maakt het inschatten van de ernst van de symptomen ook moeilijker.

Uit onderzoek blijkt dat patiënten slechts een klein aantal omschrijvingen geven wanneer hen wordt gevraagd hun klachten te beschrijven. Echter als zij een lijst met termen krijgen, blijken zij een veel groter aantal

omschrijvingen te selecteren. (30) In dezelfde studie verschilden de meeste omschrijvingen van de patiënten van de terminologie die wordt gebruikt in de RLS-diagnostische criteria. Dit kan een invloed hebben op de diagnostische nauwkeurigheid.

- Diagnosestelling is afhankelijk van patiënt-observatie en rapportage

De diagnostische criteria geven een zekere leidraad voor de anamnese van de arts. Voor het toetsen van de criteria is de arts afhankelijk van de zelfobservatie en rapportering door de patiënt. Deze rapportage is onderhevig aan een selectie van waarnemingen door de patiënt en de taal/communicatie ervan door de patiënt zelf. De beschrijving van de criteria uit consensus strookt immers niet altijd volledig met de omschrijving van de patiënt.

STERKTES EN BEPERKINGEN

Het herschrijven van deze richtlijn baseert zich op een gestructureerd adaptatieproces dat streeft naar een onderbouwde aanpassing van aanbevelingen. Er is een sterke methodologisch onderbouwing. De hernieuwde richtlijn houdt rekening met de Belgische zorgcontext. De bruikbaarheid in de praktijk werd afgetoetst aan de hand van onze presentatie in seminarie- en LOK-groepen. De huisartsen en HAIO's kregen hierbij de kans om hun feedback te geven over de voorgestelde richtlijn. Deze feedback hielp ons om de theoretische eerste richtlijn waar nodig aan te passen aan toepassing in de praktijk. Op die manier werd een richtlijn verkregen die in principe vlot toepasbaar moet zijn voor de huisarts.

Onze implementatiefase focuste zich enkel op artsen en niet op patiënten. Patiënten zijn dus niet geïncludeerd in het proces. Er dient te worden benadrukt dat ook de wensen en de context van de patiënt speciale aandacht verdienen. Dit is vooral belangrijk bij shared-decision making in de praktijk. Om de patiënt actief te betrekken bij het proces van diagnosestelling zou zelfobservatie en registratie door patiënt kunnen worden getoetst op hun meerwaarde. Enkele voorbeelden hierbij zijn het bijhouden van een dagboek met het voorkomen van de klachten en de momenten ervan, observaties door de omgeving omtrent observaties van het gedrag van de patiënt, hanteren van obervatieschalen. Het is echter tijdens diagnostiek ook van belang voldoende aandacht te geven aan de gevolgen van RLS vb. angst en depressie, de slapeloosheid en de negatieve impact op de QOL. Hier kan in het gebruik en de uitwerking van de richtlijn nog meer aandacht aan worden besteed.

Het onderzoek wordt bemoeilijkt door de onvolledig opgehelderde fysiopathologie. Verder is er de verscheidenheid aan criteria en de continue aanpassing ervan. Dit zorg voor uiteenlopende prevalenties in verschillende studies. Het zorgt vermoedelijk ook voor uiteenlopende onderzoekresultaten gezien in verschillende studies verschillende criteria worden gehanteerd.

Er werd in deze adaptatie geen uitspraak gedaan over de plaats van aanvullend onderzoek in tweede lijn bij RLS. (bijvoorbeeld polysomnografie)

PLANNING VOOR UPDATE

In de toekomst verwachten we dat aanbevelingen met betrekking tot de diagnostiek van RLS vooral zullen beïnvloed worden door het verder onderzoek naar de fysiopathologie. Meer specifiek zal onderzoek binnen de genetica van RLS hierbij een grote rol spelen. Ook verdere studies naar de rol van ijzer bij RLS kunnen mogelijks een invloed hebben op de diagnostiek. Een update zal dienen te gebeuren binnen een vijftal jaar. Meer praktische handvaten in het toepassen van de richtlijn kunnen in de toekomst nog worden toegevoegd.

BIBLIOGRAFIE

1. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. 2017 September.
2. Tipton PW, Wszolek ZK. Restless legs syndrome and nocturnal leg cramps: a review and guide to diagnosis and treatment. Pol Arch Intern Med. 2017: p. 865-872.
3. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. Pract Neurol. 2017: p. 444-452.
4. Sales S, Sanghera MK, Klocko DJ, Stewart M. Diagnosis and treatment of restless legs syndrome. Journal of the American Academy of Physician Assistants. 2016 July.
5. Garcia-Borreguero D, Williams AM. An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol. 2014: p. 493-501.
6. zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. [Online]. [cited 2018 September. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/restless_legssyndroom.
7. Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri RK, Rodriguez VMG, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. BMC Neurology. 2011.
8. NHG-werkgroep Slaapproblemen en slaapmiddelen. NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen(tweede herziening). Huisarts Wet. 2014: p. 352-61.
9. Smallheer BA. Evaluation and Treatment of Restless Legs Syndrome in the Primary Care Environment. Nurs Clin N Am. 2018: p. 433-445.
10. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Medicine. 2003 March; 4(2): p. 121-132.
11. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults. Neurology. 2016: p. 2585-2593.
12. Lancashire Medicines Management Group. LMMG Lancashire Medicines Management Group. [Online].; 2019 [cited 2019 March. Available from: http://www.lancsmmg.nhs.uk/prescribing-guidance/guidelines/.
13. Duodecim Medical Publications Ltd. Onwillekeurige bewegingen.. [Online].; 2017 [cited 2017 november. Available from: https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00748.
14. Kwatra V, Khan MA, Quadri SA, Cook TS. Differential Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome: A Literature Review. Cureus. 2018; 10(9).
15. Aramideh M, de Weerd. Het 'restless legs'-syndroom, te behandelen met dopamineagonisten. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006; 150: p. 2173-7.
16. The Adapte Collaboration (2009). The Adapte Process: Resource Tool kit for Guideline Adaptation. Version2.0. [Online]. Available from: http://www.g-i-n.net.
17. The AGREE Research Trust. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. [Online].; 2009 [cited 2017 12. Available from: www.agreetrust.org.
18. Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Restless legs syndrome and conditions associated with metabolic dysregulation, sympathoadrenal dysfunction, and cardiovascular disease risk: A systematic review. Sleep Medicine Reviews. 2012: p. 309-339.

19. Lin S, Zhang T, Zhong F, Sun Y, Cai J, Ma A. The association between obesity and restless legs syndrome: A systemic review and meta-analysis of observational studies. Journal of Affective Disorders. 2018 August; 235: p. 384-391.

20. Trotti L, Becker L. Iron for the treatment of restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan; 4(1).

21. Lin Z, Zhao C, Luo Q, Xia X, Yu X, Huang F. Prevalence of restless legs syndrome in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. 2016 Oct: p. 1335-1346.

22. Katsanos AH, Kosmidou M, Konitsiotis S, Tsivgoulis G, Fiolaki A, Kyritsis AP, et al. Restless legs syndrome and cerebrovascular/cardiovascular events: Systematic review and meta- analysis. Acta Neurol Scand. 2018; 137(142-148).

23. Congiu P, Fantini M, Milioli G, Tacconi P, Figorilli M, Gioi G, et al. F-Wave Duration as a Specific and Sensitive Tool for the Diagnosis of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. Clin Sleep Med.. 2017: p. 369-375.

24. Yang X, Liu B, Yang B, Li S, Wang F, Li K, et al. Prevalence of restless legs syndrome in individuals with migraine: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Neurological Sciences. 2018; 39: p. 1927–1934.

25. Chen SJ, Shi L, Bao YP, SUn YK, Lin X, Que JY, et al. Prevalence of restless legs syndrome during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews. 2018: p. 43-54.

26. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, Agundez JAG. Genetics of restless legs syndrome: An update. Sleep Medicine Reviews. 2018 June; 39: p. 108-121.

27. Garcia-Borreguero D, Ferini-Stram L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Högl B, et al. 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. European Journal of Neurology. 2012: p. 1385–1396.

28. Lauerma H. Evidence-Based Medicine Guidelines - Restless legs and akathisia. [Online].; 2016 [cited 2017 oktober. Available from: https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home.

29. Garcí a-Borreguero D, Kohnen R, Silber M, Winkelman J, Earley C, Högl B, et al. 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 Jul; 14(7): p. 675-84.

30. Allen R, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Micelli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. N Engl J Med. 2014 Feb 13; 370(7): p. 621-31.

31. ZOEKSTRATEGIE NHG-STANDAARD SLAAPPROBLEMEN EN SLAAPMIDDELEN (M23). [Online]. Available from: https://www.nhg.org/file/20233/download?token=9pXUbNLv.

32. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders - third Edition. Chest. 2014 Nov: p. 1387-1394.

33. Allen P, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. 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. 2014 Mei 17: p. 860-873.

34. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (5th Edition).. In. Washington, DC.; 2013.

35. Marelli S, Galbiati A, Rinaldi F, Giora E, Oldani A, Strambi LF, et al. RESTLESS LEGS SYNDROME/WILLIS EKBOM DISEASE: NEW DIAGNOSTIC CRITERIA ACCORDING TO DIFFERENT NOSOLOGY. Arch Ital Biol. 2015 Jun-Sep: p. 184-93.

36. Chahine L, Chemali Z. Restless legs syndrome: a review. CNS Spectr. 2006 Jul; 11(7): p. 511-20.

37. Hoque R, Chesson AJ. 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 Feb 15; 6(1): p. 79-83.

38. Trenkwalder c, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases. Neurology. 2016 Apr: p. 1336-1343.

39. De Vito K, Yanping L, Batool-Anwar S, Ning Y, Han J, Xiang G. Prospective study of obesity, hypertension, high cholesterol and risk of Restless Legs Syndrome. Mov Disord.. 2014 July: p. 1044-1052.

40. Kolla BP, Mansukhani MP, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. Sleep Medicine Reviews. 2018; 38: p. 131-140.

41. Trotti L, Bhadriraju S, Becker L. Iron for restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012.

42. Wang J, Gao Y, Liu L, Xu W, Zhang P, Liu Y, et al. The association between migraine and restless legs syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. Sleep Med. 2019 Feb: p. 21-29.

43. Alsafadi S, Abaalkhail B, Wali SO, Aljammali K, Alotaiby B, Zakaria I, et al. Risk factors of primary and secondary restless legs syndrome among a middle-aged population in Saudi Arabia: A community-based study. Ann Thorac Med. 2018: p. 175-81.

44. Sateia J. International Classification of Sleep Disorders- ird Edition Highlights and Modifications. Chest. 2015 NOV.: p. 1387-1394.

45. Kerr S, McKinon W, Bentley A. Descriptors of restless legs syndrome sensations. Sleep Med. 2012 April: p. 409-413.

46. Birchall V, McKernan S. Lancashire Medicines Management Group. [Online].; 2019 [cited 2019. Available from: http://www.lancsmmg.nhs.uk/prescribing-guidance/.

BIJLAGEN

7.1 ENGELSTALIGE DUODECIM-RICHTLIJN

Restless legs and akathisia

EBM Guidelines
19.2.2016 • Latest change 19.2.2016
Hannu Lauerma

Definition

- Restless legs syndrome is a condition in which the patient experiences nocturnal, unpleasant sensations in the lower extremities alleviated by moving the legs. The condition may result in serious insomnia.
- Drugs that block the action of dopamine may cause akathisia 1.

Predisposing factors

- Pregnancy, aging, scarcity of storage iron, uraemia, and family history of idiopathic symptoms may be the underlying causes of restless legs syndrome.
- Akathisia usually begins immediately after or within a few weeks of starting a predisposing medication.

Tests

- Clinical examination of the lower extremities (oedema, varicose veins, eczema due to varicosis, patency of arteries, sense of touch, muscle atrophy)
- If restless legs syndrome is suspected, plasma ferritin should be checked.
  - If the concentration is in the lowest third of the reference range that is considered normal in investigation for anaemia, iron supplementation may be beneficial.
- If necessary, plasma creatinine should be checked.
- When considering the initiation of dopaminergic medication, the patient should be asked about possible earlier psychotic symptoms and an assessment of susceptibility to psychosis should be made.

Treatment evd

- Instructions for improving sleep hygiene and iron supplementation are not always enough to calm restless legs. In mild cases a hypnotic or a low dose of benzodiazepine may be beneficial but the adverse effects may exceed the benefits. Potent, short-acting benzodiazepines should be avoided.
- Good effect has been obtained with small evening doses of dopaminergic drugs A (pramipexole 0.09–0.36 mg, ropinirole 0.25–3 mg 1). The adverse effects of long-term therapy are not known.
- Good therapeutic results have been achieved with 300 mg of pregabalin 2. Gabapentin may be useful especially in painful cases.
- In severe cases opioids such as tramadol 50–100 mg in the evening have been used.
- If akathisia is suspected, the dose of the predisposing drug is reduced or the drug is changed for a preparation with a stronger 5-HT_2 receptor blocking effect. If necessary a short course of propranolol 20 mg × 3, biperiden 1–2 mg × 3 or small doses of benzodiazepine may be used.

Related resources

- Literature ?

References

1. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH et al. 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(7):675-84. PubMed
2. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. N Engl J Med 2014;370(7):621-31. PubMed

7.2 GOEDKEURING ETHISCH COMMITÉ

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Dr. Stefan HEYTENS
Kliniekgebouw 3 - 6de Verdieping
9000 Gent

contact	telefoon	e-mail	
Ann Haenebalcke Commissie voor medische Ethiek	+32 (0)9 332 22 66	Ethisch.comite@uzgent.be ann.haenebalcke@uzgent.be	
Ons kenmerk	**Uw kenmerk**	**datum**	**pagina**
2018/1371		16-nov-18	1/2

Betreft :

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Duodecimadaptatie: Restless Legs Syndroom - Medicamenteuze behandeleling.
(MaNaMa Lette De Meerleer)

Belgisch Registratienummer: B670201838028

* Protocol
* Adviesaanvraagformulier dd. 12/10/2018, (versie 2)
* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier dd. 5/11/2018, (versie 2)
* Diverse
  - Flowchart diagnostiek RLS (N.)
  - Formularium Restless Legs Syndroom **(N.)**
  - Flowcharts duodecim RLS
* Vragenlijsten
  - Vragenlijst Duodecim RLS - Aansluitend op de presentatie (N.)
  - Vragenlijst Vooraf - Duodecim RLS

Advies werd gevraagd door:
Dr. S. HEYTENS ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 15/11/2018. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 15/11/2019, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 15/11/2018. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 15/11/2019, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 20/11/2018
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 20/11/2018

° *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
° *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
° *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de*

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER:
Prof.dr. D. Matthys

SECRETARIS
Prof.dr. J. Decruyenaere

STAFMEDEWERKER
Muriel Fouquet
T +32(09) 332 33 36
Sara De Smet
T +32(09) 332 68 55
Sabine Van de Moortele
T +32(09) 332 68 54

SECRETARIAAT
Wendy Van de Velde
T +32(09) 332 56 13
Sandra De Paepe
T +32(09) 332 26 88
Ann Haenebalcke
T +32(09) 332 22 66

INGANG 75
ROUTE 7522

proefpersonen.
° *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
° *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
° *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*
° *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
° *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
° *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
° *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
° *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
° *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT
Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

7.3 ADVIES LEESCOMMISSIE

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: Restless Legs Syndrome			
Naam halo: Nele Strijbol en Lette De Meerleer			
Naam lid leescomité: Nicolas Delvaux			
Vragen			
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor halo**
Zijn de klinische vragen concreet (duidelijk afgelijnd)?	ja		
Kunnen er klinische vragen geschrapt worden?	nee		
Zijn alle klinische vragen uit de Duodecim-richtlijn opgelijst?	ja		
Stap 2	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor halo**
Werd in alle relevante internationale bronnen gezocht?	ja		
Werd in alle relevante Belgische bronnen gezocht?	ja		
Werden alle mogelijke trefwoorden in aanmerking genomen bij het zoeken naar richtlijnen?	ja		
Zijn de richtlijnen waarmee vergeleken wordt up-to-date?	ja		
Stap 3	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor halo**
Worden de redenen van exclusie en inclusie van de richtlijn(en) voldoende* aangegeven?	ja		
Wordt in voldoende mate aangegeven in welke periode de auteurs van de richtlijn naar literatuur hebben gezocht?	ja		
Stap 4.1 (enkel van toepassing voor screening door studenten)	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor halo**
Is de AGREE II-procedure correct toegepast door ten minste 2 beoordelaars?	nee	Er is een zekere inconsistentie tussen de scores voor 'rigour of developement' en	Er is een discrepantie tussen de uiteindelijke scores voor de USA richtlijn en de informatie verder in de matrix. De richtlijn scoort zeer
Is bij negatieve scores voldoende duidelijk wat de majeure kritieken zijn?	ja		
Stap 4.2-4.5			
4.2 Inhoud van elke aanbeveling	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor halo**
Zijn de geïnventariseerde antwoorden op de klinische vragen gericht op klinisch handelen (achtergrond-informatie hoeft niet in de tabel te staan)?	ja		
Worden de niveaus van bewijskracht en/of grades of recommendation aangegeven en is het duidelijk welk classificatiesysteem er gebruikt wordt?	ja		
4.3 courantheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor halo**
Is de geciteerde evidence als onderbouwing voor de aanbeveling(en) actueel genoeg?	ja	Dit werd gedaan voor RL 1 maar niet opnieuw voor RL2, vermoedelijk omdat	
Zo niet, is er een quick search gebeurd naar recentere evidentie met hoog niveau van bewijskracht?	ja		
Zo ja, worden deze referenties in het raster vermeld?	ja		
4.4 samenhang	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor halo**
Is de beoordeling van samenhang tussen zoekstrategie, evidence en aanbeveling goed uitgevoerd en helder geformuleerd?	ja	De informatie is beschikbaar maar soms zeer summier samengevat	
4.5 toepasbaarheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor halo**
Is de conclusie correct mbt het al dan niet extrapoleerbaar zijn van de aanbeveling naar de Belgische zorgcontext?	ja	Er wordt enkel gesproken over beschikbaarheid, niet zozeer om toepasbaarheid	
Stap 5	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor halo**
Zijn de redenen voor adaptatie voldoende duidelijk?	ja		
Is de conclusie tot het al dan niet adapteren van de aanbevelingen KLINISCH/METHODOLOGISCH correct?	ja		
Werd voldoende vergeleken met Belgische informatie?	ja		
Is de keuze van de richtlijn voor adaptatie van de aanbeveling gefundeerd?	ja		
Eindoordeel	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor halo**
Het resultaat van fase 1 vormt een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, en wordt zonder aanpassingen goedgekeurd.	ja		
Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.			
Het resultaat van fase 1 voldoet niet (als basis voor de eventuele verdere adaptatiefase), en dient opnieuw te worden doorlopen.			
Advies mbt adaptatie	**Advies**	**Commentaar**	
Wat is uw advies met betrekking tot het al dan niet adapteren van deze Duodecim-richtlijn?	mineure adaptatie		

7.4 SAMENVATTENDE TABEL GRADE

Graden van aanbeveling		Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1 B	Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1 C	Sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	Observationele studies of casestudies.	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt.
2 A	Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2 B	Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2 C	Zwakke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk.	Observationele studies of casestudies of RCT's met majeure beperkingen.	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn.

Tabel overgenomen uit: Van Royen P. Grade, een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. Huisarts Nu 2008 november; 37.

7.5 GEADAPTEERDE RICHTLIJN

Hieronder kan je de aanbevelingen uit de geadapteerde richtlijn terugvinden.

Diagnostiek (voor toelichting en basis van aanbeveling, raadpleeg de resultaten van deze masterproef)

Vraag 1: Aan welke criteria moet worden voldaan voor het stellen van de diagnose van RLS?

Er wordt aanbevolen de diagnose van RLS te stellen op basis van anamnese aan de hand van de volgende 5 criteria (essentiële criteria; er moet aan alle 5 worden voldaan): (GRADE 1C)

1) Een drang om de benen te bewegen, die gewoonlijk maar niet altijd begeleid wordt of het gevoel geeft te zijn veroorzaakt door oncomfortabele en onaangename sensaties in de benen.[1, 2]
2) De drang om de benen te bewegen en de bijgaande onaangename sensaties beginnen of verergeren tijdens periodes van rust of inactiviteit, zoals bijvoorbeeld zitten of neerliggen.
3) De drang om de benen te bewegen en bijgaande onaangename sensaties worden gedeeltelijk of volledig verlicht door beweging, zoals bijvoorbeeld wandelen of stretchen, zolang de activiteit voortduurt.[3]
4) De drang om de benen te bewegen en de bijgaande onaangename sensaties tijdens rust of inactiviteit treden enkel op tijdens de avond/nacht of zijn erger gedurende de avond/nacht dan gedurende de dag.[4]
5) Het optreden van de bovengenoemde kenmerken worden niet uitsluitend verklaard als symptomen die eerst toe te schrijven zijn aan een andere ziekte of gedragsaandoening

Vraag 2: Welke risicofactoren spelen een rol bij de ontwikkeling van RLS?

Het is aangewezen aandacht te besteden aan volgende risicofactoren bij patiënten met rusteloze benen:

- Ijzergebreksanemie (GRADE 1B)
- Zwangerschap (GRADE 1B)
- Eindstadium nierfalen (GRADE 1B)
- Gebruik van medicatie: Mirtazapine, SSRI's, antipsychotica (GRADE 1B)
- Familiale voorgeschiedenis van RLS (GRADE 1C)
- Hogere leeftijd (GRADE 1C)

Mogelijks is er ook een negatief effect van verschillende levensstijlfactoren:

- roken, overgewicht en weinig lichaamsbeweging (GRADE 1B)
- alcohol, koffie, (GRADE 1C)

Vraag 3: Wat houdt het klinisch onderzoek bij een patiënt met rusteloze benen in?

Er wordt aanbevolen een klinisch onderzoek uit te voeren bij patiënten met RLS ter uitsluiting van andere mogelijke oorzaken van rusteloze benen. Het klinisch onderzoek bestaat uit inspectie en palpatie van de onderste ledematen (oedeem, spataders, eczeem als gevolg van spataders, doorgankelijkheid van de slagaders, tastzin, spieratrofie). (GPP)

Vraag 5: Wat houdt een bloedafname bij een patiënt met rusteloze benen in?

Overweeg het bepalen van volgende bloedanalyses bij patiënten met rusteloze benen:

- Serum ferritine (GRADE 2B)
- ureum en creatinine (GRADE 2B)
- glucose (GRADE 2C)
- vitamine B12 en foliumzuur (GRADE 2C)
- TSH in het serum bij patiënten (GRADE 2C)

Behandeling (voor toelichtingen en basis van aanbeveling, raadpleeg de masterproef van dr. Nele Strijbol)

Vraag 6: Zijn er niet medicamenteuze behandelingsmogelijkheden bij RLS?

Er is onvoldoende evidentie voor de meeste niet-medicamenteuze behandelopties om ze aan te bevelen. Slaaphygiëne, levensstijladvies en (weerstands)oefeningen kunnen overwogen worden aangezien er geen nadelen aan verbonden zijn. (GRADE 1C)

Indien men acathisie vermoedt, vermindert men de dosis van het uitlokkend geneesmiddel of vervangt men het geneesmiddel door een preparaat met een sterker 5-HT2 receptorblokkerend effect. Indien nodig kan men een korte behandeling met propranolol 20 mg × 3, biperideen 1-2 mg × 3, of kleine doses benzodiazepines nemen.

Vraag 7: Wat zijn de medicamenteuze opties bij RLS?

Niet medicamenteuze interventies en ijzer supplementatie zijn niet altijd voldoende om klachten van RLS te verminderen. Een medicamenteuze behandeling wordt aangeraden bij patiënten met frequente en vrij ernstige tot ernstige klachten (IRLS score >20). (GRADE 1C)

IV Ijzer supplementatie is te overwegen bij een laag serumferritine gehalte (<40µg/l). (GRADE 2B)

Orale ijzer supplementatie kan overwogen worden indien het serum ferritine zich in het onderste 1/3e van de referentiewaarde bevindt (< 75 µg/l). (GRADE 1C)

Wanneer men overweegt om dopaminerge medicatie te starten, moet men de patiënt vragen naar mogelijke eerdere psychotische symptomen en moet de aanleg voor psychose beoordeeld worden.

Het risico op de ontwikkeling van een impulscontrole stoornis bij het gebruik van dopamine agonisten kan best met de patiënt besproken worden voor de start van een behandeling.

Een goed effect op symptomen wordt bereikt met 's avonds een kleine dosis dopaminerge geneesmiddelen (Pramipexol 0;09-0,54mg, Ropinirol 0,25-3 mg). Ze dragen niet bij tot een verbetering van slaap. Op lange termijn kan mogelijk augmentatie optreden. Verdere studies zijn nodig om de nadelige gevolgen van een langdurige therapie in kaart te brengen. (GRADE 1B)

Indien symptomen ook overdag optreden kan een behandeling met Rotigotine overwogen worden. Pleister 1-3mg/24 uur. (GRADE 2B)

Goede therapeutische resultaten werden verkregen met 25- 300 mg Pregabaline. Gabapentine, 300-1500mg kan vooral nuttig zijn bij pijnlijke gevallen en voor verbetering van slaap. (GRADE 1B)

Er zijn veel belovende studies met Gabapentine enacabril, ook op lange termijn, maar deze is nog niet in België beschikbaar. (GRADE 2B)

In milde gevallen kan een hypnoticum of een lage dosis van een benzodiazepine helpen, maar het is mogelijk dat de voordelen niet opwegen tegen de bijwerkingen. Daarom een lage aanbeveling voor Clonazepam. Krachtige, kortwerkende benzodiazepines moeten vermeden worden. (GRADE 2B)

Opioïden worden in 1e lijn niet aanbevolen. Ze kunnen eventueel in 2e lijn worden ingezet voor patiënten bij wie andere medicijnen gefaald hebben. (GRADE 2B)

Vraag 8: Wanneer een patiënt doorverwijzen naar tweede lijn?

Wij suggereren een patiënt door te verwijzen bij onzekerheid over de diagnose, bij onvoldoende effect op behandeling (mogelijk door augmentatie) en bij overwegen van combinatietherapie.

7.6 FLOWCHARTS VOOR DIAGNOSTIEK

Stroomdiagram Diagnostiek Restless Legs

Bij vermoeden van RLS:

Patiënt met onrust in benen EN/OF slaapproblemen door onrust in de benen.

Screeningsvraag:

Heb je soms, wanneer je probeert te ontspannen in de avond of wanneer je 's nachts slaapt, een onplezierig, rusteloos gevoel in de benen dat kan verholpen worden door wandelen of bewegen?

CRITERIA

1. **DRANG om benen te bewegen, gepaard met onaangename sensaties, dysesthesieën**
2. **RUST geeft VERERGERING van de symptomen**
3. **BEWEGING kan de symptomen volledig/deels VERLICHTEN**
4. **AVONDlijke/NACHTelijke verergering van de symptomen**
5. **Andere verklaring zijn UITGESLOTEN**

Ondersteunende criteria voor diagnose: positieve familiale anamnese, verbetering met dopaminerge medicatie, aanwezigheid PLMS

Diagnose	Bewegingsdrang (B) onaangename sensaties (S)	Invloed van rust	Invloed van beweging	Invloed moment van de dag
RLS	B + S +	Slechter	Beter	Slechter 's avonds/'s nachts
Nachtelijke krampen	B - S + Pijn op voorgrond	-	Beter	Voornamelijk 's nachts
Claudicatio	S + Dysesthesieën, pijn	Beter Langdurig liggen	Slechter	Voornamelijk overdag
Radiculopathie	B - S + Dysesthesieën, pijn	Ontstaat bij zitten/liggen	Beter	Geen invloed
Neuropathie	B - S + Tintelingen, verdoofd gevoel , pijn			Voornamelijk overdag
Varices	B - S +	Beter		Geen invloed
Positioneel discomfort	B - S+	Geen invloed	Beter	Geen invloed
Chronische pijn	B - S + Pijn op voorgrond	Geen invloed	Geen invloed	Geen invloed

Klinisch onderzoek

1. Bij RLS NIET afwijkend
2. Denk aan andere oorzaak indien:

   Bij inspectie: varices, huidafwijkingen, oedeem, atrofie

   Bij palpatie: pijnpunten, verminderde pulsaties, verschil in temperatuur

   Bij reflex onderzoek: afwijkingen

   ! Onderzoek beide benen en rug

Labo

1. uitsluiten oorzaken van secundaire RLS

   Ijzerstatus (onderliggende factor - ferriprieve anemie)

   Nierfunctie (nierinsufficiëntie)

2. Uitsluiten andere oorzaken onrust in de benen

   Glycemie (diabetes)

   TSH (hyperthyreoïdie)

   Vitamine B12/foliumzuur (tekorten)

Pas op! Secundaire RLS kan ontstaan onder invloed van volgende medicatie soorten:

anti-depressiva, anti-psychotica, lithium, calcium kanaal blokkers, metocloperamide en antihistaminica

Ontworpen door Dr. Nele Strijbol (nelestrijbol@gmail.com) en Dr. Lette De Meerleer (lette.demeerleer@outlook.be) – Ingediend bij Ethisch Comité op 12/11/2018

Flowchart op basis van de essentiële criteria:

