Masterproef
Duodecim adaptatie:
Restless Legs Syndroom

Behandeling

Dr. Nele Strijbol, Universiteit Gent

In samenwerking met Dr. Lette De Meerleer, 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, wendt 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

Titel: Duodecim adaptatie: Restless legs syndroom - Behandeling
HAIO: Nele Strijbol, Universiteit Gent
Promotor: Dr. Heytens Stefan, Universiteit Gent; Copromotor: Dr. Pauwelyn Joke, Universiteit Gent

Context:
De EBPracticeNet redactie selecteert jaarlijks Duodecim richtlijnen aangewezen ter herziening en adaptatie aan de Belgische context. In deze masterproef richten we ons op de adaptatie van de richtlijn "Restless legs syndroom" met de focus op behandeling. Restless legs syndroom (RLS) wordt gekenmerkt door onaangename sensaties in de ledematen met onbedwingbare drang deze te bewegen. Beweging kan de klachten die in de avond/nacht bij rust opkomen verlichten. De aandoening kan de levenskwaliteit verminderen, door het negatieve effect op de slaap.

Onderzoeksvragen:
Is de richtlijn 'Restless legs syndroom' toepasbaar in de Belgische zorgcontext en voldoende wetenschappelijk onderbouwd of is er een adaptatie nodig? Hierbij werden een set klinische vragen geformuleerd. In deze masterproef worden de vragen over behandeling verder toegelicht: Wat zijn de niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden? Wat zijn de medicamenteuze opties? Wanneer is er verwijzing nodig? Lette De Meerleer legt de focus op de diagnostiek van RLS.

Methodologie:
De Duodecim richtlijn werd, volgens een uniform proces, herzien en geadapteerd. Aan de hand van de klinische vragen, opgesteld in de screeningsfase, werd een gericht literatuuronderzoek uitgevoerd naar relevante richtlijnen. De richtlijnen werden methodologisch beoordeeld en geselecteerd met behulp van het AGREE II instrument. In de adaptatie werden onze bevindingen samengebracht in een matrix in Excel. Hierna werd een eerste versie van de richtlijn opgemaakt en werden de kernboodschappen gescoord volgens het GRADE principe. Na goedkeuring door de leescommissie werd de toepasbaarheid en relevantie van de richtlijn getoetst. Bij de implementatiefase werden de richtlijn en aanvullende hulpmiddelen aan 67 peers voorgesteld. Tenslotte werd een definitieve aangepaste richtlijn aan de EBPracticeNet commissie voorgelegd.
Op basis van twee geselecteerde richtlijnen werden aanvullingen en aanpassingen geformuleerd voor de huidige Duodecim richtlijn. Aanvullend werd ook informatie gebruikt van BCFI. Uit de-novo zoekacties werden ook recentere publicaties gevonden met nieuwe inzichten in de mogelijkheden voor de behandeling van primaire RLS. Na de implementatiefase konden we nog enkele beperkte adaptaties maken. De afgewerkte richtlijn zal via EBPracticeNet voor de Belgische huisartsen beschikbaar zijn na het finaliseren van deze masterproef.

Resultaten:
De originele Duodecim richtlijn werd beperkt aangepast en aangevuld. De voornaamste veranderingen voor de behandeling van primaire RLS zijn: De niet-medicamenteuze opties (aanpassing levensstijl, slaaphygiëne en oefeningen) kunnen, ondanks de beperkte evidentie, wel voorgesteld worden als therapie. Ijzer supplementatie kan een te overwegen eerste stap zijn om de klachten van RLS te proberen verminderen. Shared decision making is nodig voor de start van een medicamenteuze behandeling met dopamine agonisten of α2δliganden. De gebruikte medicatie, waarvan de effectiviteit is bewezen, heeft mogelijk ernstige bijwerkingen. Deze moeten met de patiënt besproken worden. Een verwijzing kan zinvol zijn bij twijfel over diagnostiek of behandeling en bij therapieresistente RLS.

Conclusie:
Als de niet-medicamenteuze interventies onvoldoende zijn kan bij ernstige klachten van RLS een medicamenteuze behandeling overwogen worden. Zowel de dopamine agonisten als de α2δliganden hebben hun gunstig effect bewezen, maar geven mogelijk ook ernstige bijwerkingen. De effecten van behandeling op lange termijn zijn nog onvoldoende gekend en vereisen verder onderzoek om er aanbevelingen over te kunnen formuleren. Het formuleren van aanbevelingen bij een richtlijn is niet evident. Niet alles is in een richtlijn te omvatten, maar het helpt ons wel om op een meer gefundeerde manier te handelen.

Sleuteltermen: ICPC code: N04. - Restless legs syndroom. ICD-10-CM G25.81. - Rusteloze benen.
Publicatiedatum: 05/2019
Contactgegevens: Nele Strijbol, nelestrijbol@gmail.com

Inhoud

Abstract 3
Inhoud 4
Afkortingen 7
Inleiding 8
Dankwoord 8
Motivatie onderwerp 8
Achtergrond 8
Methodologie 9
Duodecim proces 9
Fase 1: Screeningsfase 9
Stap 1: Definiëren van klinische vragen 9
Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen 9
Stap 3: Screenen van gevonden richtlijnen 9
Stap 4: Waarderen van gevonden richtlijnen 9
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 10
Stap 6: Nazicht door de leescommissie 10
Fase 2: Adaptatiefase 10
Stap 7: Opmaken eerste versie 10
Fase 3: Implementatiefase 10
Stap 8: Peer review: Presentatie, vragenlijsten, hulpmiddelen 10
Stap 9: Praktijkconcensus: Visgraatanalyse= ishikawadiagram 10
Finaal nazicht door de leescommissie 10
Resultaten 11
Doelgroep richtlijn 11
Patiëntenpopulatie richtlijn 11
Klinische vragen 11
Screening en waardering van richtlijnen 11
Vraag 6: Zijn er niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden bij RLS? 12
Kernboodschap: niet-medicamenteuze behandeling 12
Algemeen 12
Acathisie 12
Toelichting tot de aanbeveling: niet-medicamenteuze behandeling 12
Algemeen 12
Acathisie 12
Basis van de aanbeveling: niet-medicamenteuze behandeling 12
Adaptatie volgens Duodecim 12
Selectie aanbevelingen 15

Vraag 7: Wat zijn de medicamenteuze opties bij RLS? 15
Kernboodschap: algemeen en ijzer supplementatie 15
Algemeen 15
Ijzer supplementatie 15
Toelichting tot de aanbeveling: algemeen en ijzer supplementatie 15
Algemeen 15
Ijzer supplementatie 16
Basis van de aanbeveling: algemeen en ijzer supplementatie 16
Adaptatie volgens Duodecim 16
Selectie aanbevelingen 18
Kernboodschap: dopamine agonisten 18
Toelichting tot de aanbeveling: dopamine agonisten 18
Basis van de aanbeveling: dopamine agonisten 19
Selectie aanbevelingen 21
Kernboodschap: anti-epileptica - α2δliganden 22
Toelichting tot de aanbeveling: anti-epileptica - α2δliganden 22
Basis van de aanbeveling: anti-epileptica - α2δliganden 22
Selectie aanbevelingen 23
Kernboodschap: benzodiazepines 24
Toelichting tot de aanbeveling: benzodiazepines 24
Basis van de aanbeveling: benzodiazepines 24
Selectie aanbevelingen 25
Kernboodschap: opioïden 25
Toelichting tot de aanbeveling: opioïden 25
Basis van de aanbeveling: opioïden 25
Selectie aanbevelingen 25
Aanvullende informatie behandeling 26
Vraag 8: Wanneer een patiënt doorverwijzen naar 2e lijn? 26
Kernboodschap: doorverwijzing 26
Toelichtingen 26
Basis van de aanbeveling: doorverwijzing 26
Selectie aanbevelingen 27
Implementatie 27
Peer-review 27
Hulpmiddelen 27
Toetsing LOK/seminarie 27
Algemeen 27
Niet-medicamenteuze behandeling 27
Medicamenteuze behandeling 28

Verwijzing 28
Praktijkconsensus 29
Huisarts en patiënt (Medewerkers): 29
Praktijk (Methode): 29
Middelen (Materiaal): 29
Extern (Hardware): 29
Discussie 30
Planning van update 30
Bronnen 31
Bijlagen 33
Bijlage 1: Goedgekeurd protocol/Gunstig advies Ethisch Comité 33
Bijlage 2: Originele Richtlijn 36
Bijlage 3: AGREE 37
Bijlage 4: Feedback tussentijdse beoordeling jaar 1 38
Bijlage 5: GRADE 39
Bijlage 6: classificatie van evidentie bij geselecteerde richtlijnen 39
Richtlijn 1 39
Richtlijn 2 39
Bijlage 7: Vragenlijsten bij presentatie voor HAIO's en LOK groepen 40
Voor presentatie 40
Na presentatie 43
Bijlage 8: Hulpmiddelen 45
Flowchart Diagnostiek 45
Flowchart Behandeling 46
Formularium 48
Bijlage 9: Overzicht aanbevelingen uit geadapteerde richtlijn 49

Afkortingen

In alfabetische volgorde

AAN: American Academy of Neurology
AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
CBT: Cognitive-Behavioral Therapy
EBM: Evidence Based Medicine
EBPracticeNet: Evidence Base Practice Net
EFNS: European Federation of Neurological Societies
EMA: European Medicines Agency
FDA: Food and Drug Administration
GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAIO: HuisArts In Opleiding
ICD: Impuls Control Disorder
IRLS: The International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale
LOK: LOkale Kwaliteitsgroep
NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap
NIRS: Near InfraRed Spectroscopy
OSAS: ObstructiefSlaapApnoeSyndroom
PCS: Pneumatic Compression Devices
PLMI: Periodic Limb Movement Index
PLMS: Periodic Limb Movements of Sleep
QoL: Quality Of Life
RCT: Rondomized Clinical Trial
RLS: Restless Legs Syndrome
SKP: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SSRI: Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitor
TCA: TriCyclische Antidepressiva
tDCS: transcranial Direct Current Stimulation
TMS: Transcraniële Magnetische Stimulatie
WED: Willis-Ekbom Disease

Inleiding

Dankwoord

Ik zou volgende mensen willen bedanken voor hun bijdrage in de afgelopen jaren:
Dr. Delvaux Nicolas en Dr. Goossens Martine voor de begeleiding bij het adaptatieproces.
Promotor Dr. Heytens Stefan voor zijn feedback en hulp.
Co-promotor Dr. Pauwelyn Joke voor haar enthousiasme, steun en feedback.
Mijn praktijkopleiders Dr. Planckaert Geert en Dr. Vandensteen Karen voor hun bijdrage aan de implementatiefase en ondersteuning in de praktijk, evenals de andere collega's Dr. Deruytter Elise en Dr. De Munck An-Sofie.
De Meerleer Lette voor de leuke samenwerking, het kunnen delen van ideeën, gedachten en emoties.
Mijn familie en vrienden om me te laten ventileren en te steunen tijdens het schrijven.

Motivatie onderwerp

Als HAIO vind ik het van belang om me 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. Bij onderwerpen waar nog onduidelijkheden bestaan of onderwerpen die in de basisopleiding beperkt aan bod zijn gekomen is dit zeker het geval. In vergelijking met sommige van onze buurlanden zijn de huidige beschikbare richtlijnen in België eerder beperkt. Initiatieven zoals die van EBPracticeNet met Duodecim helpen echter om hier verandering in te brengen. Dit is essentieel in de huidige tijdsgeest van digitalisering en het willen bijblijven met de nieuwe inzichten in diagnostisering, behandeling en beleidsvoering.

Achtergrond

Restless legs syndroom (RLS), ook ziekte van Willis-Ekbom (WED) genoemd, wordt gekenmerkt door onaangename sensaties in de onderbenen met onbedwingbare drang deze te bewegen. De klachten kunnen verlicht worden door de benen te bewegen.(1)
Bij ernstige klachten kan de aandoening de levenskwaliteit verminderen, door onder andere het negatieve effect op de slaapkwaliteit en kwantiteit.(1–3) De consequenties voor de slaap ervaren de patiënten vaak als het meest invaliderend.(4)
RLS is een circadiane chronische neurologische aandoening waarvoor mogelijk levenslange behandeling nodig is en waarvan het beloop wisselend kan zijn met remissies en exacerbaties.(4–6)
Het werd eerst beschreven door Thomas Willis in 1685. Ekbom beschreef in 1945 de cardinale klinische kenmerken van het syndroom en bestempelt ze met de naam restless legs syndrome. Naar deze twee spilfiguren kreeg het syndroom ook de naam Willis-Ekbom disease.(7)
De prevalentie van RLS zou tussen 3% en 15% liggen. De waarden liggen nogal uiteen. Mogelijk spelen onderdiagnostiek en een verschil in gebruik van diagnostische criteria hier een rol in.(8–10)
RLS kan geclassificeerd worden als primair of secundair in oorzaak, met secundaire RLS als gevolg van ijzer deficiëntie, eindstadium nierfalen, diabetes of zwangerschap.(3,11) De meeste patiënten, 80-90%, met RLS hebben ook PLMS, periodic limbs movements of sleep.(3) Het komt voornamelijk voor bij vrouwen en bij stijgende leeftijd.(10) Bij 1 op 4 van de RLS patiënten gaat het om een ernstige vorm met dagelijkse klachten.(4) Augmentatie is een belangrijke bijwerking gerelateerd aan langdurige behandeling van RLS met dopaminerge medicatie en bestaat uit iatrogene verergering van de RLS symptomen.(12)
Het exacte ontstaansmechanisme van RLS is onbekend. Mogelijk zijn dopaminerge A11 cellen in de buurt van de hypothalamus betrokken bij het tot stand komen van het ziekteproces.(5) Een tekort aan ijzer of een gestoord ijzermetabolisme zou een belangrijke rol spelen. Er wordt een verband gezien tussen een te lage ferritine concentratie in de hersenen en de symptomen van RLS. De regulatie van het ijzer transport over de bloed hersen barrière zou hierbij gestoord zijn.(4,6,13) Daarnaast speelt ijzer een belangrijke rol als cofactor voor het tyrosine hydroxylase bij de dopamine synthese.(6)
Genetische aspecten lijken ook een rol te spelen en tot op heden zijn er afwijkende genen op chromosomen 12,14 en 9 gevonden die familiaire RLS teweeg zouden kunnen brengen.(5)

Methodologie

Duodecim proces

Het onderwerp voor deze masterproef werd gekozen uit een lijst van, door de redactie van EBPracticeNet, geselecteerde Duodecim richtlijnen. Bij deze onderwerpen is een herziening noodzakelijk omwille van een negatieve beoordeling op basis van kwaliteit van inhoud, consistentie van aanbeveling met inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische context. De adaptatie van de geselecteerde richtlijn 'Restless legs syndrome' gebeurde in duo aan de hand van een uniform proces, op basis van de 'Adapte manual and resource kit', beschreven in het 'handboek voor de HAIO over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van de Duodecim richtlijn op EBPracticeNet.be'.(14) Drie verschillende fases werden doorlopen, waarvan de eerste twee gedocumenteerd werden in een matrix in Excel. Voor de derde fase werd goedkeuring gegeven door het ethisch comité UGent, zie bijlage 1.

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1: Definiëren van klinische vragen

Tijdens de eerste stap binnen de screeningsfase, stelden we samen acht klinische vragen op over de diagnostiek en behandeling van RLS en werden hierbij PIPOH elementen geformuleerd om de scope te bepalen. PIPOH staat hierbij 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. Hierbij werden de vragen gelijk verdeeld. Oneven door Nele en even door Lette. Vanaf de adaptatiefase maakten we de opsplitsing volgens diagnostiek en behandeling. In deze masterproef komen vragen 6 tot en met 8 over behandeling aan bod. Lette De Meerleer bespreekt in haar masterproef de vragen over diagnostiek.

Vraag 1: Aan welke criteria moet worden voldaan voor de diagnose van RLS?
Vraag 2: Welke risicofactoren beïnvloeden de ontwikkeling van RLS?
Vraag 3: Welke testen zijn zinvol bij het klinisch onderzoek bij RLS?
Vraag 4: Wat is de diagnostische waarde van EMG/ENG bij RLS?
Vraag 5: Welke testen zijn zinvol bij een bloedafname bij RLS?
Vraag 6: Zijn er niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden bij RLS?
Vraag 7: Wat zijn de medicamenteuze opties bij RLS?
Vraag 8: Wanneer een patiënt doorverwijzen naar tweede lijn?

Stap 2: Zoeken naar relevante richtlijnen

In zowel nationale als internationale databanken werd in de periode van januari 2018 tot en met januari 2019 naar relevante richtlijnen en EBM publicaties gezocht. Hierbij maakten we gebruik van GIN (Guidelines International Network), guideline.gov, NHS (National Health Service), Trip database, KCE (Federaal kenniscentrum voor gezondheidszorg), Minerva, Farmaka, BCFI en FOD (federale overheidsdienst). Op de websites van NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) en Domus Medica werd RLS vermeld onder het topic slaapproblemen. Volgende trefwoorden werden gebruikt: "Restless legs"; "Rusteloze benen", "Restless legs syndroom", "rusteloze benen syndroom".

Stap 3: Screenen van gevonden richtlijnen

We includeerden de meest recente richtlijnen uit de afgelopen tien jaar in het Engels of het Nederlands geschreven. Er werd geen rekening gehouden met het doelpubliek van de richtlijn of het land van oorsprong. In de gevonden informatie kregen we maar beperkt antwoord op enkele van onze vragen. Met de-novo zoekacties zochten we aanvullende informatie in recente reviews, RCT's en studies.

Stap 4: Waarderen van gevonden richtlijnen

Stap 4.1 AGREE II

Op basis van titel en abstract onderwierpen we geselecteerde richtlijnen aan de AGREE II tool. Deze tool kan helpen om bronnen met een hoge kwaliteit te selecteren. Elk van de onderzoekers beoordeelde de richtlijnen afzonderlijk op de 23 puntjes die aan bod komen in AGREE II, zie bijlage 3.

Stap 4.2-4.5 Waardering volgens Duodecim

In de volgende stappen worden de aanbevelingen uit de richtlijnen beoordeeld op volgende punten:

- Inhoud: overzicht van niveau van bewijskracht, niveau van evidentie, graad van aanbeveling.
- Samenhang: welke zoekstrategie werd gehanteerd? Past de focus bij de klinische vraag? Is er samenhang tussen de evidentie en hoe die is samengevat en geïnterpreteerd? Is er samenhang tussen de evidentie en aanbevelingen?
- Courantheid: wat zijn de publicatiedatums? Periodes waarin naar literatuur gezocht werd? Is er niet vermelde nieuwe literatuur?
- Toepasbaarheid in de Belgische context: is er overeenkomst tussen de doelgroep en de patiëntenpopulatie? Is er rekening gehouden met de verwachtingen en voorkeuren van patiënten? Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische praktijk (nodige expertise, organisatie van de praktijk, terugbetaling)? Zijn er culturele conflicten die implementatie bemoeilijken?

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Na verzameling van de informatie in voorgaande stappen kon een selectie gemaakt worden van de aanbevelingen en werd een keuze gemaakt om de aanbevelingen in de bronrichtlijn te adopteren (overgenomen zonder aanpassingen), te adapteren (overgenomen met aanpassingen) of te verwerpen. Ook wordt er een vergelijking gemaakt met de aanbevelingen in de Duodecim-richtlijn.

Stap 6: Nazicht door de leescommissie

Alle gegevens die verzameld werden bij de uitvoering van stap 1 t.e.m. stap 5 worden voorgelegd aan de leescommissie van EBPracticeNet. Dit dient als tussentijdse controle op het werkproces en de geselecteerde inhoud. De beoordeling door de leescommissie is te vinden in bijlage 4.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Opmaken eerste versie

Na goedkeuring van onze matrix door de leescommissie van EBPracticeNet konden we een eerste versie van de richtlijn opmaken en werden de kernboodschappen gescoord volgens GRADE. De GRADE score bestaat uit twee onderdelen. De bewijskracht van de aanbeveling aangegeven met een letter A, B of C en de graad van aanbeveling aangegeven met een cijfer 1 of 2. (zie Bijlage 5)

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review: Presentatie, vragenlijsten, hulpmiddelen

Tijdens de implementatiefase gingen we de toepasbaarheid, haalbaarheid en relevantie van de geadapteerd richtlijn na bij zes peergroepen. Dit aan de hand van vragenlijsten (Bijlage 6) vóór en na een presentatie. De peer groepen bestonden uit vier LOK groepen en twee seminariegroepen met telkens een tiental deelnemers. Zo kwamen we tot een totaal van 67 deelnemers waarvan 21 HAIO's en 46 huisartsen. Hierbij lag voor mij de focus op de behandeling van RLS. In de vragenlijst voorafgaand aan de presentatie gingen we de basiskennis van de groep na. Daarna volgde een presentatie van de tot nu toe aangepaste richtlijn. Hierbij ondersteunden we onze richtlijn met enkele hulpmiddelen (Bijlage 7) om het beslissingsproces voor de huisarts te begeleiden. We stelden een flowchart voor diagnostiek en behandeling op en een formularium van de medicatie bij RLS. Na de presentatie werd een tweede vragenlijst afgenomen om veranderingen in beleid van de artsen na te gaan. Bijkomend werd ook gevraagd naar feedback op de richtlijn en hulpmiddelen.

Stap 9: Praktijkconcensus: Visgraatanalyse= ishikawadiagram

Aanvullend werd bij de implementatie een visgraatanalyse opgemaakt op basis van de feedback tijdens de presentaties en de feedback verzameld uit de vragenlijsten. Hiermee proberen we een overzicht te maken van de problemen en moeilijkheden bij de toepassing van de richtlijn.

Finaal nazicht door de leescommissie

De geadapteerde richtlijn werd ter goedkeuring aan de leescommissie voorgelegd. Zie bijlage 8.

Resultaten

De bevindingen tijdens de screenings- en adaptatiefase werden in een matrix met Excel bijgehouden. De matrix kan opgevraagd worden bij de auteurs voor inzage. In deze masterproef zullen de klinische vragen met betrekking tot de behandeling van RLS behandeld worden. Hierbij worden de kernboodschappen op deze vragen geformuleerd met bijhorende toelichtingen. Daarna volgt een uiteenzetting van hoe we tot deze aanbevelingen gekomen zijn. Een overzicht van de aanbevelingen in de geadapteerde richtlijn is toegevoegd in bijlage 9.
Adoptatie: toevoeging van een aanbeveling. Adaptatie: aanpassing van een aanbeveling.

Doelgroep richtlijn

Zorgverleners in de eerste lijn, met name huisartsen, die patiënten met RLS willen behandelen of een behandeling voor RLS overwegen.

Patiëntenpopulatie richtlijn

Patiënten in de eerste lijn met klachten van rusteloze benen bij een vastgesteld restless legs syndroom.

Klinische vragen

Vraag 6: Zijn er niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden bij RLS?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënten met restless legs	
Interventions	niet medicamenteuze adviezen	medicamenteuze behandeling
Professionals	huisarts, specialist	
Outcomes	effect op klachten	
Healtcare Setting	1e en 2e lijn	

Vraag 7: Wat zijn de medicamenteuze opties bij RLS?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met restless legs met nood aan medicamenteuze behandeling	
Interventions	medicamenteuze behandeling (dopamine-agonist of andere)	
Professionals	huisarts, specialist	
Outcomes	vermindering van de klachten	
Healtcare Setting	1e en 2e lijn	

Vraag 8: Wanneer een patiënt doorverwijzen naar tweede lijn?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënten met RLS	
Interventions	doorverwijzing naar de tweede lijn	
Professionals	huisarts	specialist
Outcomes	aanpassing van behandeling/diagnostiek	
Healtcare Setting	1e lijn	2e lijn

Screening en waardering van richtlijnen

Tien relevante richtlijnen werden gevonden bij de zoekacties op basis van de geformuleerde klinische vragen. Volgens de in- en exclusie criteria geformuleerd bij de selectiefase konden we zes potentiele richtlijnen selecteren. We onderwierpen na een verdere selectie op basis van publicatiedatum en relevantie voor onze klinische vragen drie richtlijnen aan de AGREE II tool. (bijlage 3) Uiteindelijk hielden we twee richtlijnen over voor verdere waardering in stap 4.2 tot en met 4.5. Nadien werd beslist om ook de BCFI Folia over behandeling van RLS mee te nemen ter bespreking en vergelijking aangezien deze goed aansluit bij de Belgische zorgcontext.

Richtlijn 1 – EFNS (European Federation of Neurological Societies):
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 (15)
Richtlijn 2 – AAN (American Academy of Neurology):
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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003388. 3 (3)
BCFI Folia:
Christiaen T, Loof DG, Maloteaux JM. Medicamenteuze behandeling van restless legs syndrome. Folia Pharmacotherapeutica. 2015;42(2):13–5

Vraag 6: Zijn er niet-medicamenteuze behandelingsmogelijkheden bij RLS?

Kernboodschap: niet-medicamenteuze behandeling

Algemeen

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

Acathisie

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.

Toelichting tot de aanbeveling: niet-medicamenteuze behandeling

Algemeen

- Het placebo effect speelt mogelijks een grote rol bij de niet-medicamenteuze opties.(16)
- Het nocturnaal fenomeen RLS wordt in verband gebracht met slaapproblemen. Daarom lijkt het ook logisch om te proberen de verschillende aspecten van de slaap te verbeteren.(11) Hiervoor verwijs ik naar de richtlijnen over slaapstoornissen van NHG.(17)
- Alcohol, cafeïne en roken worden aangehaald als mogelijke uitlokkende factoren.(1,11) Een prospectief cohorte onderzoek in 2013 ging deze linken na in de US, maar kon alleen roken weerhouden als een mogelijke invloed op RLS.(18) Verdere studies naar de pathofysiologie en invloed van het vermijden van uitlokkende factoren in RCT's is nodig om hier verdere aanbevelingen over te kunnen formuleren.(19) Anderzijds kan het geen kwaad om patiënten deze interventies aan te raden aangezien dit de gezondheid op andere aspecten kan bevorderen.
- Het is onduidelijk welk soort oefening het meest bevorderlijk is voor de verbetering van RLS, maar de meeste studies toonden een succes aan met weerstandstraining van de onderste ledematen. De voordelen konden waargenomen worden vanaf zes weken toepassing. Yoga zou mogelijk ook bevorderend kunnen zijn voor RLS, maar er zijn nog onvoldoende studies. (19)
- Tijdens een aanval kan gesuggereerd worden om te wandelen, te stretchen, het aangedane ledemaat te masseren, te baden in warm of koud water, relaxatie oefeningen te doen en de gedachten af te leiden.(20) De evidentie voor deze interventies is eveneens beperkt.
- Voor pneumatische compressie, vibrerende pads, NIRS (Near InfraRed Spectroscopy), TMS (Transcraniële magnetische stimulatie), tDCS (transcranial Direct Current Stimulation) en acupunctuur is de evidentie laag tot onbestaande.

Acathisie

Acathisie is het uitlokken of verergeren van RLS onder invloed van medicatie. De medicatielijst wordt daarom best nagekeken vóór de start van een behandeling voor RLS Het gaat vooral over psychotrope middelen zoals antidepressiva (TCA, mirtazapine, mianserine, paroxetine, venlafaxine,…), neuroleptica (sulpiride, olanzapine, risperidon,…) en anti-epileptica (topiramaat,…) Verlagen of stoppen van deze geneesmiddelen kan verlichting bieden.(1) Andere mogelijke uitlokkers van acathisie zijn: beta-blokkers, anti-emetica, anti-histaminica, L-thyroxine en lithium.(20)

Basis van de aanbeveling: niet-medicamenteuze behandeling

Adaptatie volgens Duodecim

Inhoud

Duodecim 2016

Instructies voor het verbeteren van de slaaphygiëne en ijzer supplementatie zijn niet altijd voldoende om restless legs te kalmeren.

Richtlijn 1 - EFNS: European guidelines on management of restless legs syndrome

Er is alleen klasse III evidentie[1] dat aerobics en weerstandstraining van het onderlichaam voor drie dagen per week effectief is in het verbeteren van milde primaire RLS symptomen gemeten met IRLS. (10) Een tweede artikel, Klasse III, toont dat interdialytische[2] aerobics secundaire RLS symptomen verminderen bij patiënten onder hemodialyse. Er zijn geen studies die rapporteren over het effect van fysiotherapie op RLS symptomen.(21)

Richtlijn 2 - AAN: Practice guideline summary by the American Academy of Neurology

Geen vermelding van adviezen over levensstijl of slaaphygiëne.

Oefeningen zijn mogelijk effectief in de behandeling van secundaire RLS bij eindstadium nierfalen. Eén Klasse II studie maakt een vergelijking met weerstandsvrije oefening. (45 minuten fietsen 3x per week met of zonder opbouwende weerstand) Daarnaast zijn er nog drie klasse III studies.

Voor patiënten of clinici die een niet-farmacologische aanpak willen gebruiken om RLS te behandelen kunnen de clinici overwegen om pneumatische compressie voor te schrijven om te gebruiken vóór de gebruikelijke aanvang van de klachten (Level B volgens de AAN classificatie van aanbevelingen, zie verklaring in bijlage 6) en mogen overwegen om NIRS of TMS (indien beschikbaar) voor te schrijven. (Level C) Clinici mogen overwegen om vibrerende pads voor te schrijven voor het belang van subjectieve slaap (Level C), maar niet voor RLS symptomen (Level C tegen). Clinici mogen ook kiezen om tDCS niet te overwegen voor gebruik bij RLS symptomen (Level C tegen). Er is onvoldoende evidentie om het gebruik van acupunctuur voor RLS te steunen of te weerleggen (Level U).

BCFI Folia: Medicamenteuze behandeling van restless legs syndrome

De aanpak van RLS bestaat in de eerste plaats uit niet-medicamenteuze maatregelen en behandeling van ijzertekort. “Niet-medicamenteuze maatregelen zoals vermijden van uitlokkende factoren (bv. koffie), stoppen met roken, goede slaaphygiëne en voldoende fysieke inspanning kunnen verlichting bieden, maar de onderbouwing hiervoor is zwak.” Ook verlagen van de dosis of stoppen van geneesmiddelen die de symptomen kunnen verergeren (vooral antidepressiva en antipsychotica), kan verlichting bieden. (Acathisie) Geen vermelding van evidentie.

Samenhang

De **EFNS Richtlijn** ging van 1 Januari 2005 tot en met 31 December 2011 op zoek in verschillende elektronische databases (Cochrane Library, National Library of Medicine MEDLINE, EMBASE, CINAHL) naar relevante literatuur om een overzicht te geven van de mogelijkheden voor behandeling bij primaire RLS. Hierbij werden alleen Engelstalige publicaties geselecteerd en lag de focus voornamelijk bij de medicamenteuze opties. De volgende zoektermen werden gebruikt: Restless Legs Syndrome (MeSH), (restless* OR jitter* OR anxiet*) AND (limb* OR leg* OR tibia) OR ekbom* OR “restless legs syndrome”

De **AAN richtlijn** zocht in verschillende fases naar literatuur in alle talen. In drie databases (MEDLINE, Embase, en Science Citation Index) vanaf 1966 tot december 2007, van december 2007 tot augustus 2011 en een finale zoekactie in juli 2015 met gebruik van 4 databases (PubMed, Web of Science, EMBASE en Cochrane). Artikels waarin de behandeling van RLS wordt beschreven, waarbij de studie langer duurde dan een eenmalige nacht en artikels die geen case report zijn van één enkele patiënt werden geselecteerd. De kernbegrippen die gebruikt werden waren “Restless legs syndrome”, “Nocturnal myoclonus syndrome”, ‘Willis-Ekbom syndrome” en “Wittmaack Ekbom syndrome”. De klinische vraag werd als volgt geformuleerd:

“What are safe and effective therapies, including both medication and non-medication approaches, for the symptoms and clinical consequences (disturbed sleep, PLMS, depression/anxiety, and quality of life) of restless legs syndrome in non-cognitively impaired adults?”

Zowel voor EFNS (richtlijn 1) als AAN (richtlijn 2) is er een aanvullend document beschikbaar waarin de Evidence tabellen worden weergegeven.

Voor de samenhang van evidentie voor de niet-medicamenteuze opties worden de aspecten levensstijladvies en slaaphygiëne niet verder toegelicht, aangezien de evidentie hiervoor in de aanbevelingen ontbreekt of niet wordt vermeld.

[1] Verklaring van klassen van evidentie in bijlage 6

[2] Interdialytische= in de periodes tussen 2 dialyse behandelingen.

In de beide richtlijnen worden geen aanbevelingen gedaan over het toepassen van aerobe oefeningen of weerstandsoefeningen, maar worden ze wel aangehaald in de gevonden literatuur. Vermoedelijk wordt dit in beide richtlijnen niet verder opgenomen omdat de evidentie beperkt is en het effect ervan voornamelijk onderzocht werd bij secundaire RLS, eindstadium nierfalen.
Voor de andere opties (pneumatische compressie, vibrerende pads, NIRS, TMS, tDCS en acupunctuur) is de aanbeveling in overeenstemming met de evidentie die ervoor teruggevonden werd. Op pneumatische compressie na is de evidentie laag tot onbestaande, zoals voor acupunctuur. Daarom wordt aanbevolen dat pneumatische compressie kan overwogen worden indien een niet-medicamenteuze behandeling wenst opgestart te worden. (Level B) NIRS, en TMS mogen ook overwogen worden. (Level C) Acupunctuur wordt niet aanbevolen of afgeraden. (Level U) tDCS wordt niet aanbevolen en vibrerende pads kunnen overwogen worden ter verbetering van subjectieve slaap, niet voor RLS. (Level C) Er is voor al deze opties weinig gekend over de kosten en baten analyse.

Courantheid

Watervalprocedure voor niet-medicamenteuze behandelingen bij RLS voor publicaties vanaf 2015. Via Cochrane konden geen nieuwe systematic reviews weerhouden worden. In MEDLINE werd aan de hand van PICO (P: patiënten met rusteloze benen. I: niet-medicamenteuze therapie. C: geen therapie. O: verbetering klachten.) gezocht naar recente literatuur met volgende zoektermen: "restless legs syndrome"[MeSH Terms] AND non-pharma*, er werd gezocht onder titels met deze zoektermen.
De evidentie voor niet farmacologische interventies bij RLS is niet hoog, maar sommige interventies kunnen mogelijk gunstig zijn voor de vermindering van ernst van RLS en een verbetering van slaap. Ze geven bovendien geen bijwerkingen. Ze kunnen wel een placebo effect geven, dit moet in de toekomst onderzocht worden.(16) Niet farmacologische interventies omvatten levensstijlveranderingen (vb vermijden van een hoge inname van cafeïne of alcohol voor het slapen) en slaaphygiëne (vb slapen in een stille, comfortabele, koele omgeving en het behouden van regelmatig slaap-waak ritme). Verder kan ook advies gegeven om tijdens een aanval patiënten te ondersteunen, vb wandelen en stretchen, masseren van het aangedane lidmaat, baden in warm of koud water, relaxatie oefeningen (biofeedback of yoga) en het afleiden van de gedachten.(20) De slaaphygiëne moet eerst gecorrigeerd worden voor andere farmacologische behandelingen worden opgestart. Slaapdeprivatie, verstoring van de slaap en andere factoren die kunnen resulteren in insomnie moeten vermeden worden. Een vroege behandeling voor OSAS (obstructief slaap apnoe syndroom) zou ook gunstig zijn voor de verbetering van de slaap bij RLS patiënten. De niet-medicamenteuze opties kunnen een optie zijn voor patiënten die klassieke farmacologische behandelingen niet verdragen. Er zijn nog geen significante bijwerkingen van deze interventies geobserveerd.(22) Er moet ook aandacht zijn voor concomitante medicatie die RLS symptomen kan induceren of doen toenemen. (antidepressiva, neuroleptica, beta-blokkers, dopamine agonisten, anti-emetica, anti-histaminica, anti-convulsiva, l-thyroxine en lithium).(20) Regelmatige fysieke activiteit wordt aanbevolen voor de behandeling van RLS symptomen alhoewel het specifieke type en de duur van deze activiteit nog opgehelderd moet worden en het onderliggende mechanisme. Er is onvoldoende evidentie voor yoga, acupunctuur, PCS (pneumatic compression devices), NIRS, CBT (cognitive-behavioral therapy), valeriaan of Chinese kruiden. Maar er is nood aan hoge kwaliteit RCT's om deze bevindingen te ondersteunen.(19)

Toepasbaarheid

Alle patiënten met RLS kunnen tips voor een betere slaaphygiëne krijgen. De andere levensstijladviezen die aangehaald worden in Folia BCFI zoals het vermijden van uitlokkende factoren, stoppen met roken en voldoende fysieke inspanning kunnen ook aan alle RLS patiënten worden voorgesteld, aangezien zij de algemene gezondheid helpen verbeteren. EFNS (richtlijn 1) en AAN (richtlijn 2) geven beide evidentie voor het toepassen van aerobe training bij secundaire RLS patiënten onder hemodialyse. Door het positief effect bij secundaire RLS wordt dit ook als gunstig verwacht bij primaire RLS. EFNS (richtlijn 1) haalt hierover ook een studie aan. In de tweede richtlijn worden ook nog enkele ander niet-medicamenteuze opties aangehaald die overwogen kunnen worden bij primaire RLS. Het is onduidelijk of hierbij rekening is gehouden met de verwachtingen en voorkeuren van de patiënten. Vermoedelijk zijn er wel patiënten die een niet-medicamenteuze aanpak verkiezen boven een medicamenteuze, al vragen veel van deze niet-medicamenteuze opties wel een inspanning van de patiënt. Het aanpassen van een levensstijl en het inplannen van regelmatige oefeningen kan wat tijd

in beslag nemen. Het lijkt realistisch om interventies voor verbetering van de slaaphygiëne en aanpassing van de levensstijl in de Belgische praktijk toe te passen. Er is beperkte expertise voor nodig, het is vermoedelijk kosteneffectief, maar vraagt wel wat tijd voor zowel de arts als de patiënt om deze toe te passen en te onderhouden. Voor de toepassing van aerobe oefeningen en weerstandsoefeningen is er zeker draagvlak in de Belgische praktijk. Het is onduidelijk of de patiënt deze zelfstandig kan toepassen of er toezicht, begeleiding, nodig is van een expert, een kinesist of een beweegcoach. Voor de meer technische niet-medicamenteuze opties aangehaald in AAN (richtlijn 2) is het onduidelijk of dit in de Belgische praktijk kan worden toegepast. Zijn de nodige hulpmiddelen in België beschikbaar? Is er toezicht van een expert nodig? Kunnen deze door de patiënt thuis gebruikt worden of gebeurt dit in tweede lijn? Deze opties brengen vermoedelijk ook wel een kost met zich mee waarvoor er geen terugbetaling vanuit de mutualiteiten wordt voorzien. Voor de vibrerende pads is er in de Verenigde staten een product op de markt met naam 'Relaxis' dat op voorschrift van een arts aangekocht of gehuurd kan worden.

Selectie aanbevelingen

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

- ⇨ **Adaptatie:** ondanks de matige evidentie wegen de mogelijke voordelen (verbetering algemene gezondheid en vermoedelijk kosteneffectief op lange termijn) van deze interventies wel op tegen de nadelen, die zo goed als afwezig zijn. Er kan gesuggereerd worden om deze interventies voor te stellen aan de patiënt.
- ⇨ **GRADE:** sterke aanbeveling maar lage evidentie, voordelen overtreffen nadelen.

Er kan overwogen worden om pneumatische compressie toe te passen. GRADE 2B

- ⇨ **Niet over te nemen** gezien onvoldoende evidentie, moeilijke toepasbaarheid en kostprijs
- ⇨ **GRADE:** zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie, slechts 1 studie van hoge kwaliteit.

tDCS wordt niet aanbevolen evenals TMS, NIR, vibrerende pads en acupunctuur. GRADE 2C

- ⇨ **Niet over te nemen** gezien onvoldoende evidentie, moeilijke toepasbaarheid en kostprijs
- ⇨ **GRADE:** zwakker aanbeveling, lage, tot zeer lage evidentie. Onzekerheid over voor- en nadelen.

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.

De aanbeveling voor de behandeling van acathisie uit de originele Duodecim richtlijn werd behouden. Dit werd niet als aparte onderzoeksvraag opgenomen aan het begin van deze masterproef. Aanvullend is informatie gezocht naar de medicijnen die acathisie kunnen uitlokken.

Vraag 7: Wat zijn de medicamenteuze opties bij RLS?

Kernboodschap: algemeen en ijzer supplementatie

Algemeen

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**

Ijzer supplementatie

IV Ijzercarboxymaltose supplementatie is te overwegen bij een laag serum ferritine gehalte (<40µg/l). **GRADE 1C** Orale ijzersulfaat supplementatie kan overwogen worden indien het serum ferritine zich in het onderste 1/3e van de referentiewaarde bevindt (< 75 µg/l). **GRADE 2A.**

Toelichting tot de aanbeveling: algemeen en ijzer supplementatie

Algemeen

- RLS is een chronische aandoening. Het is dus aannemelijk dat, wanneer een patiënt start met medicatie, ze deze voor de rest van hun leven zullen gebruiken.(6) De huidige behandeling werkt

symptomatisch, niet preventief. Ze probeert de QoL te verbeteren (11). Daarom is het belangrijk om als arts nauw met de patiënt samen te werken om behandeling op maat te voorzien.

- Een behandeling voor RLS moet gestart worden als de symptomen de QoL, het dagelijks functioneren, het sociaal functioneren of de slaap aantasten.(23) Eventueel kan een dagboek bijgehouden worden om de symptomen in te schatten.(2,11)
- Ernst van de symptomen van RLS kan geëvalueerd worden op basis van de 'IRLS rating scale'. The International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale, omvat een gevalideerde vragenlijst die peilt naar symptomen (score van 0 tot 40); een score > 20 betekent ernstige klachten.(1) Interpretatie IRLS: 1-10 is mild, 11-20 is matig, 21-30 is ernstig en 31-40 is heel ernstig. Er zijn verschillende scoresystemen beschikbaar om de ernst van RLS in te schatten (IRLS, CGI, RLS-6, johns hopkins severity scale). De IRLS wordt gezien als de gouden standaard.(24)

Ijzer supplementatie

- Vermoedelijk zou het cerebraal ijzer gehalte bij RLS patiënten gedaald zijn. Serum ferritine wordt gebruikt als een indirecte meting van de cerebrale ijzerstatus.(19,25) Een erg laag serum ferritine (≤20 ng/ml) zou een verhoogd risico geven op de ontwikkeling van augmentatie.(15,26)
- Mogelijke bijwerkingen van een oraal ijzerpreparaat zijn abdominale ongemakken en constipatie.(19,27) Bij toediening van een intra-veneus ijzerpreparaat is er een beperkt risico op anafylaxie. Andere bijwerkingen zijn misselijkheid, krampen en hoofdpijn.
- Het kan 4-6 weken duren om het ferritine gehalte te herstellen. Dit is mogelijk niet voldoende om ook de klachten te verbeteren. Tijdens de behandeling moet gecontroleerd worden op mogelijke ijzerstapeling. Initieel na 3-4 maanden, nadien om de 3-6 maanden.(26,27)

Basis van de aanbeveling: algemeen en ijzer supplementatie

Adaptatie volgens Duodecim

Inhoud

Duodecim 2016

Instructies voor het verbeteren van de slaaphygiëne en ijzer supplementatie zijn niet altijd voldoende om restless legs te kalmeren.

Richtlijn 1 - EFNS: European guidelines on management of restless legs syndrome

Er is evidentie voor ijzer supplementatie bij patiënten met een laag serum ferritine (<45 µg/l). Het is nog controversieel of patiënten met een normaal ferritine niveau hier ook evenveel baat van hebben. Ijzersucrose, 1000mg intraveneus, is niet effectief voor behandeling van primaire RLS (2 klasse I studies). Oraal ijzersulfaat is mogelijk effectief voor de korte termijn behandeling bij primaire RLS (1 klasse I studie). Intraveneus ijzercarboxymaltose, 500mg in 2 dosissen 5 dagen uit elkaar, (1 klasse I studie) is mogelijk effectief op korte termijn voor primaire RLS en verbetering van de QoL.

Richtlijn 2 - AAN: Practice guideline summary by the American Academy of Neurology

In matig tot ernstige primaire RLS zouden artsen moeten overwegen om een medicamenteuze behandeling op te starten om de RLS symptomen te verminderen.

Matige evidentie om gebruik van IV ijzercarboxymaltose, 500mg in 2 dosis met 5 dagen tussentijd, te ondersteunen bij matige tot ernstige RLS ongeacht het ferritine gehalte en ter verbetering van de QoL (Level B). Er is onvoldoende evidentie om IV ijzercarboxymaltose aan te bevelen of af te raden voor gebruik ter verbetering van subjectieve slaap en ijzer sucrose voor RLS (Level U). Voor patiënten met RLS en een serum ferritine ≤ 75µg/l moet het gebruik van ijzersulfaat, 325mg, in combinatie met vitamine C, 200 mg, 2 maal per dag overwogen worden (Level B)

BCFI Folia: Medicamenteuze behandeling van restless legs syndrome

De aanpak van RLS bestaat in de eerste plaats uit niet-medicamenteuze maatregelen en behandeling van ijzertekort. In enkele studies is een gunstig effect van ijzersupplementen op de symptomen van RLS vastgesteld, maar de globale evidentie over het nut van ijzertoediening, zelfs bij patiënten met vastgesteld ijzertekort, is zwak. Toch is het zinvol om bij patiënten met ijzertekort (ferritine gehalte < 40 µg/l) als eerste stap een behandeling met ijzer op te starten. Op voorwaarde dat er geen ontstekingsprocessen zijn (o.a. normale CRP-waarden).

Een medicamenteuze behandeling moet overwogen worden bij de aanwezigheid van ernstige symptomen. (zie hoger) Ernst van de symptomen van RLS kan geëvalueerd worden op basis van de IRLS rating scale, een gevalideerde vragenlijst die peilt naar symptomen (score van 0 tot 40); een score

> 20 betekent ernstige klachten. In principe wordt medicamenteuze behandeling voorbehouden voor patiënten met frequente (meerdere keren per week) en vrij ernstige tot ernstige klachten. Bij patiënten met milde tot matige klachten is de risico-batenverhouding van medicatie onduidelijk omwille van een gebrek aan studies in deze populatie en de mogelijke ongewenste effecten. Intermitterende behandeling, dus op as needed-basis in plaats van dagelijkse behandeling, wordt soms aanbevolen, maar dit is niet onderbouwd.

Samenhang

Voor bespreking van de zoekstrategieën uit de geselecteerde artikels, zie eerste alinea's onder samenhang bij vraag 6.

De verschillende bronnen zijn het in grote lijnen wel eens over wanneer een medicamenteuze behandeling kan overwogen en gestart worden. Dit afhankelijk van de ernst, die kan nagegaan worden aan de hand van de IRLS rating scale (IRLS > 20). De werkzaamheid van de verschillende medicijnen werd ook nagegaan bij deze patiëntenpopulatie. Gezien de, weliswaar matige, evidentie voor ijzer supplementatie ten opzichte van placebo kan het overwogen worden deze in te zetten in de behandeling van RLS.(1,3,15,25) Het is echter nog onduidelijk wanneer ijzer supplementatie best wordt ingezet.

Ten eerste is er met de huidige beschikbare evidentie nog onvoldoende bewijs om ijzer supplementatie te verkiezen boven DA of alpha2delta liganden en is het dus onduidelijk of we ijzer supplementatie best als eerstelijns therapie, combinatietherapie of als tweedelijns geneesmiddel inzetten.(25)

Ten tweede is het nog controversieel welke afkapwaarde best gehanteerd wordt voor het opstarten ervan.(1,3,15,25) Een laag plasma ferritine (40-50 µg/L) is geassocieerd met een toename van ernst van RLS.(27) Deze drempel wordt vaak aangehaald om een behandeling te starten.(19) Bij patiënten met een serum ferritine lager dan 75µg/L zou behandeling een verbetering geven van de symptomen van RLS.(27) Het kan dan ook overwogen worden om bij patiënten met een serum ferritine in deze laag-normale range een oraal ijzerpreparaat te starten.(1,6,23,27) Ondanks verbetering van het ferritine gehalte kunnen er wel klachten blijven bestaan.

Ten derde is er controverse over de keuze voor een oraal of een IV ijzerpreparaat.

Courantheid

Watervalprocedure voor ijzer supplementatie bij RLS voor publicaties vanaf 2015. Via Cochrane kon 1 recente review weerhouden worden. Hierin wordt bevestigd wat reeds in de bronrichtlijnen besproken is. Studies tonen dat ijzer beter is dan placebo voor de vermindering van de ernst van RLS, maar dit voordeel is laag tot matig. Er zijn niet meer bijwerkingen met ijzer dan met placebo. De evidentie is matig door onvolledig gepubliceerde studies, onvolledige rapportage van belangrijke uitkomsten en te kleine studiegroepen. In MEDLINE werd aan de hand van PICO (P: patiënten met rusteloze benen. I: ijzer supplementatie. C: geen behandeling . O: verbetering klachten.) gezocht naar recente literatuur met volgende zoektermen: "restless legs syndrome"[MeSH Terms] AND Iron*. Hierbij werden ook nog twee recente bronnen weerhouden, maar deze hadden geen aanvullingen op de eerder geformuleerde aanbevelingen.(25,28) Verder onderzoek naar de effecten van ijzer op QoL en subjectieve en objectieve slaap zijn nodig.

Toepasbaarheid

Een oraal ijzerpreparaat, ijzer-sulfaat, zou de klachten van RLS verbeteren bij een serum ferritine <75µg/l. Dit in een dosis van 325mg 2x per dag met 100-200mg vitamine C, om de absorptie te bevorderen.(3,15,19,26,27) Het kan 4 tot 6 weken duren om het ferritine gehalte te herstellen, mogelijk is dit niet voldoende om ook de klachten te verbeteren.(27) De ijzerstatus moet tijdens de behandeling gecontroleerd worden om mogelijke ijzerstapeling op te sporen.(26) Initieel controle na 3-4 maanden, nadien om de 3-6 maanden.(27) Mogelijke bijwerkingen zijn abdominale ongemakken en constipatie.(19,27) Oraal ijzersulfaat is in België beschikbaar als Fero-grad 500, Fero-gradumet of Tardyferon. Hierbij bevat Fero-grad een sombinatie van Ijzersulfaat en Ascorbinezuur. Fero-gradumet en Tardyferon hebben geen vitamine C toegevoegd. Hierbij kan een extra supplement dus worden aangeraden. De dosering met twee tabletten per dag geeft ongeveer een dagelijks ijzerequivalent van 200mg/dag. De medicatie is goedkoop en vlot verkrijgbaar op voorschrift bij de apotheek.

Een intraveneus ijzerpreparaat kan een verbetering geven van de IRLS, de slaapparameters of de QoL. De evidentie voor IV ijzersucrose, gekend in België als Venofer is onvoldoende en wordt niet verder

toegelicht. Er is voornamelijk evidentie voor IV ijzercarboxymaltose 500mg toegediend in 2 dosissen op dag 0 en 5.(15,19,26) Bij toediening is er een beperkt risico op anafylaxie. Andere bijwerkingen zijn misselijkheid, krampen en hoofdpijn. Ijzercarboxymaltose, in België gekend onder de naam Injectafer of Fercayl, kan toegediend worden in de tweede lijn. De toediening duurt ongeveer een halfuur en kan zo nodig herhaald worden na 4 weken indien bij controle bloedafname nog onvoldoende ferritine stijging gezien wordt. Alhoewel de mogelijkheid tot IV toediening er is, blijft het nog de vraag of de het voor de indicatie RLS zal worden toegediend indien er geen anemie vastgesteld is.

Selectie aanbevelingen

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

- ⇨ **Adaptatie**. Voornamelijk behoud van reeds geformuleerde aanbeveling. Korte verduidelijking over hoe ernst bepaald kan worden, IRLS score is hierbij gouden standaard.
- ⇨ **GRADE:** sterke aanbeveling, maar lage evidentie, voordelen kunnen nadelen of risico's overtreffen.

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

- ⇨ **GRADE:** zwakke aanbeveling, matige evidentie, wel een evenwicht in voor en nadelen.

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

- ⇨ **Adoptatie**, werd in de originele Duodecim niet besproken. Ijzer supplementatie kan mogelijk bijdragen tot een verbetering van RLS. Het heeft milde bijwerkingen en is gemakkelijk in gebruik. Sterkere evidentie is nodig, maar het dient zeker al vermeld te worden.
- ⇨ **GRADE:** sterke aanbeveling, matig-lage evidentie, wel een mogelijk evenwicht in voor en nadelen.

Kernboodschap: dopamine agonisten

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 impuls controle 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 per dag 2-3 uur voor het slapen, 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 (Pleister 1-3mg/24 uur) overwogen worden. **GRADE 2B**

Toelichting tot de aanbeveling: dopamine agonisten

- Dopamine-agonisten dienen met een zo laag mogelijke dosering gestart te worden en moeten zeer geleidelijk, in weken, worden opgehoogd. Men dient rekening te houden met het optreden van de zogenaamde augmentatie verschijnselen en een reboundeffect. Augmentatie is het verschijnsel waarbij op een bepaald moment tijdens de behandeling de klachten eerder op de dag optreden of juist heviger worden dan vóór de behandeling.(3,15,23,26)
- De dopamine-agonisten hebben een substantieel risico op het ontwikkelen van impuls controle stoornissen. Dit omvat pathologisch gokken, hyperseksualiteit, eetstoornissen en compulsief koopgedrag. Een studie vond een ratio van 3-17%.(29)
- Meer dan 50% verbetering van de klachten treedt op bij 60% van de patiënten die dopamineagonisten gebruiken, versus 40% van de placebogebruikers; number needed to treat (NNT) is 5. Evalueer na 6-12 weken het behandeleffect en bijwerkingen. Adviseer bij optreden van vermoede bijwerkingen eerder contact op te nemen.(1,17)
- Dopamine agonisten genieten de voorkeur bij patiënten met ernstige symptomen van depressie, obesitas/metabool syndroom, valrisico en cognitieve beperkingen.(30)
- Pramipexole= Sifrol=Mirapexin=Oprymea: 0;09-0,54mg per dag 2-3 uur voor het slapen. De dosis kan zo nodig elke 4-7 dagen verhoogd worden tot een maximum van 0,54 mg base (0,75 mg zout)

per dag.(26,31) Een trage afbouw ter vermijding van maligne neuroleptica syndroom is niet nodig gezien de lage dosis die gebruikt wordt bij RLS. (SKP Pramipexole)

- Ropinirol= Requip. Effectief bij dosis 2,1-3,1mg/dag. Startdosis 0,25mg, 1 tot 3 uur voor het slapen. Na 2 dagen kan 0,5mg gegeven worden voor de rest van de week, waarna per week de dosis met 0,5mg kan worden opgedreven. (SKP Ropinirol). Ropinirol geeft meer verbetering van de objectieve slaap door invloed op PLMS, waar te nemen bij polysomnografie. (15,26,31)
- Rotigotine=Neupro is een transdermale pleister. Start met 1mg/24u, om de week op te hogen tot 3mg/24u. Rotigotine kan overwogen worden bij het optreden van symptomen overdag.(2) Lang werkende dopamine-agonisten geven mogelijks minder augmentatie dan kort werkende. Al is het niet duidelijk of dit niet komt door een maskering van de vroeger optredende klachten.(23,26) De pleister moet verwijderd worden voor MRI, want de steunlaag ervan bevat aluminium. (BCFI)
- Levodopa is het eerste medicijn waarbij een positief effect gezien werd op de RLS symptomen. Het wordt niet aangeraden voor lange termijn gebruik omwille van de hoge kans op augmentatie. Soms wordt een proefbehandeling met levodopa gebruikt als diagnostische test. Het kan wel, off-label, overwogen worden voor gebruik bij intermittente klachten van RLS.(15,26)
- Sumanirole en Piribidine worden niet aanbevolen. Er kon geen effectiviteit voor worden aangetoond en ze zijn niet beschikbaar in Europa.(15)
- Lisuride, Terguride en Bromocriptine hebben onvoldoende evidentie voor gebruik bij RLS omwille van lage studie kwaliteit of, bij bromocriptine, alleen mogelijk bewijs op korte termijn.(1,3,15)
- Ondanks goede effecten op verbetering van slaap worden Cabergoline en Pergolide niet aanbevolen. Deze twee ergot-afgeleide dopamine-agonisten hebben naast een kans op augmentatie ook een gestegen risico voor hartklepfibrose en andere fibrotische bijwerkingen. Pergolide is daarom ook niet meer beschikbaar in EU.(3,15,32) De benaming 'Ergot', komt van de naam van de schimmel waaruit ze eerst geproduceerd werden.(33)

Basis van de aanbeveling: dopamine agonisten

Inhoud

Duodecim 2016

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. Een goed effect wordt bereikt met 's avonds een kleine dosis dopaminerge geneesmiddelen (GRADE A) (Pramipexol 0,09-0,36 mg, Ropinirol 0,25-3 mg). De nadelige gevolgen van langdurige therapie zijn niet bekend.

Richtlijn 1 - EFNS: European guidelines on management of restless legs syndrome

Niet-ergot- afgeleide dopamine agonisten.

Rotigotine transdermale pleister (1-3mg/24u) is effectief (level A) voor de korte en lange termijn behandeling van primaire RLS. Meest voorkomende bijwerking waren reacties op de applicatieplaats (58%). Dit was bij 19% een reden om de medicatie te stoppen of de dosis te verminderen. Bij 13% was er augmentatie waarvan 5% bij een dosis van 1-3mg en 8% bij 4mg.

Ropinirol is effectief (level A) voor verbetering van symptomen bij primaire RLS wanneer gegeven aan een dosis tussen de 2,1 en 3,1 mg per dag op korte termijn en mogelijk op lange termijn. Ropinirol is geassocieerd met verbetering in subjectieve slaap metingen en angst. De gegevens over augmentatie zijn beperkt. Mogelijk gaat het om een 1,5 tot 3%.

Pramipexol wordt verondersteld effectief te zijn op korte termijn (Level A) en mogelijk effectief op lange termijn (level B) voor behandeling van RLS aan dosissen tussen 0,25 en 0,75mg. Pramipexol kan in beperkte mate een verbetering geven van de subjectieve slaap en de QoL. Augmentatie zou voorkomen bij 9% in vergelijking met 6% bij placebo.

Sumanirole, aan de onderzochte dosissen (0,5-4mg), is ineffectief (level A) voor de behandeling van primaire RLS. Er is 1 klasse I studie gepubliceerd, mogelijk waren de gebruikte dosissen te laag. Het is niet op de markt en niet goedgekeurd voor behandeling van RLS.

Ergot-afgeleide dopamine agonisten

Cabergoline en Pergolide worden ondanks hun effectiviteit (level A) niet aanbevolen voor de behandeling van primaire RLS omwille van de bijwerkingen, toxiciteit door een verhoogde incidentie van valvulaire fibrose en andere fibrotische bijwerkingen. Pergolide is ook niet beschikbaar in Europa.

Voor Lisuride en Terguride is er onvoldoende evidentie. Bromocriptine, 7,5 mg, is mogelijk effectief op korte termijn voor de behandeling van primaire RLS. (Level B). Het voorkomen van augmentatie is bij deze geneesmiddelen nog onduidelijk en vraagt verder onderzoek.
Levodopa is effectief voor korte termijn behandeling en mogelijk voor lange termijn van primaire RLS. Door een belangrijk risico op augmentatie zou levodopa niet in een dosis hoger dan 200 mg per dag moeten gegeven worden. In de klinische praktijk is levodopa nu beter gevestigd als een diagnostische test voor RLS en als een on-demand behandeling voor sporadische RLS.

Richtlijn 2 - AAN: Practice guideline summary by the American Academy of Neurology
Volgens de richtlijnen van de American Academy of Sleep Medicine zijn de dopamine-agonisten de eerste keuze van behandeling, gevolgd door opiaten, anti-epileptica en benzodiazepinen.
Voor matige tot ernstige RLS is er sterke evidentie om het gebruik van Pramipexol, Rotigotine, Cabergoline en Gabapentine enacabril (Level A), matige evidentie voor Ropinirol, Pregabaline en IV FCM (Level B) en zwakke evidentie voor aanbeveling van levodopa (level C). Er zijn weinig een op een vergelijkingen tussen deze producten om te suggereren dat één product voorkeur heeft tegen over de andere. Er is onvoldoende Evidentie om Pregabaline te gebruiken in plaats van Pramipexol. (Level U)
Er is sterke evidentie voor het gebruik van Ropinirol voor verbetering van PLMI (periodic limb movement index) (Level A), matige evidentie voor Pramipexol, Rotigotine, Cabergoline en Pregabaline (Level B) en onvoldoende evidentie voor Gabapentine enacabril. Voor verbetering van subjectieve slaapmetingen is er sterke evidentie voor het gebruik van Cabergoline en Gabapentine enacabril. Matige evidentie voor Ropinirol, Pramipexol, Rotigotine en Pregabaline. Beperkte evidentie voor Levodopa. Bij patiënten met angst is er matige evidentie voor het gebruik van Ropinirol, en beperkte evidentie voor gebruik van Pramipexol. Bij depressie is er voor beide beperkte evidentie. Bijwerkingen van de dopamine agonisten zijn augmentatie, nausea, somnolentie, impuls controle stoornissen. De dosissen die worden aangehaald: Rotigotine (0,25-4mg, startdosis 0,25mg) Pramipexol (0,25-0,5mg, startdosis 0,125mg), Ropinirol (1-3mg, startdosis 1mg). Cabergoline wordt zeldzaam gebruikt omwille van mogelijke fibrotische complicaties, zoals cardiale valvulopathie.
BCFI Folia: Medicamenteuze behandeling van restless legs syndrome
Behandeling met Pramipexol, Ropinirol of Rotigotine leidt, ten opzichte van placebo, vaker tot een klinisch significante verbetering van de symptomen: 61% versus 41% van de patiënten (Number Needed to Treat of NNT van 5). Er is ook een gunstig effect op de slaap- en levenskwaliteit. Ongewenste effecten in de studies zijn vooral nausea, braken en slaperigheid, en voor de transdermale pleisters op basis van Rotigotine ook huidreacties ter hoogte van de applicatieplaats. In de studies stopte ongeveer 20% van de patiënten vroegtijdig de behandeling. Voor Pramipexol, Ropinirol en Rotigotine wordt “matig tot ernstig idiopathisch RLS” als indicatie vermeld. (SKP) De behandeling moet gestart worden aan een lage dosis, die traag kan worden verhoogd. De dosis Ropinirol en Pramipexol moet ’s avonds vóór het slapengaan worden ingenomen. Er wordt aanbevolen om de behandeling na 3 maanden te evalueren. Met levodopa werd in kortdurende studies (over 1 tot 8 weken) een gunstig effect op de symptomen van RLS gezien, maar de effecten van lange termijn behandeling zijn onvoldoende onderzocht. RLS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP (situatie op 01/01/15).

Samenhang

Voor bespreking van de zoekstrategieën uit de geselecteerde artikels, zie eerste alinea’s onder samenhang bij vraag 6.
De dopamine-agonisten worden het meest gebruikt. Ze verbeteren de primaire symptomen van RLS en PLMS. (6) Er zijn verschillende dopamine-agonisten beschikbaar. Voornamelijk Pramipexole, Rotigotine en Ropinirol worden gebruikt. De andere dopamineagonisten, Sumanirole, Piribidine, Lisuride, Terguride, Bromocriptine, Cabergoline en Pergolide, hebben onvoldoende evidentie of worden niet aangeraden omwille van een negatieve kosten/baten balans.
Er wordt beperkt rekening gehouden met de mogelijke bijwerkingen van dopamineagonisten. Deze kunnen mogelijk ernstig zijn, augmentatie, impuls controle stoornis, nausea) en komen toch voor bij een vijfde van de patiënten. Het mechanisme achter augmentatie is nog niet volledig opgehelderd, verder onderzoek is nodig om te achterhalen hoe de therapie hierop moet aangepast worden.

Er zijn maar een beperkt aantal studies die een vergelijking maken tussen de producten onderling. Het is dus niet duidelijk waarom Pramipexole als voorkeur naar voor wordt geschoven.

Courantheid

Watervalprocedure voor dopamine agonisten bij RLS voor publicaties vanaf 2015. Via Cochrane kon één oudere, 2011, review gevonden worden. De Cochrane meta-analyse concludeert dat de niet-ergot afgeleide dopamine agonisten (Pramipexole, Rotigotine en Ropinirol) effectief zijn in de behandeling van de verschillende aspecten van RLS. Er zijn geen 'head to head' studies over deze drie medicijnen, maar ze zijn wel elk bewezen tegenover placebo. Een meta-analyse suggereert een licht betere symptoomcontrole en gunstiger bijwerkingsprofiel met Ropinirol.
In MEDLINE werd aan de hand van PICO (P: patiënten met rusteloze benen. I: dopamineagonist. C: placebo. O: verbetering klachten.) gezocht naar recente literatuur met volgende zoektermen: "restless legs syndrome"[MeSH Terms] AND dopamin*. Hierbij werden zes bronnen weerhouden.
Recentere studies tonen dat de dopamineagonisten niet langer de eerste keuze behandeling zouden moeten zijn voor RLS. Er zijn veelbelovende resultaten met de α2δliganden, waardoor deze zeker evengoed en mogelijk zelfs gunstiger zouden zijn. De keuze tussen deze twee klasses kan gemaakt worden op basis van het patiëntenprofiel. α2δliganden hebben de voorkeur boven dopamineagonisten bij patiënten met chronische pijn, angst, insomnie of een impulscontrole stoornis. Omgekeerd genieten dopamineagonisten de voorkeur bij patiënten met ernstige symptomen van depressie, obesitas/metabool syndroom, valrisico en cognitieve beperkingen aangezien deze door de α2δliganden kunnen verergeren.(30) Voor intermittente klachten kan, indien de niet-medicamenteuze opties onvoldoende effectief zijn, intermittent een medicijn geprobeerd worden. Hiervoor komen dopamine agonisten, Carbidopa/Levodopa, laag potente opioïden (Codeïne of Tramadol) of sedatieve hypnotica (Temazepam of Zolpidem). Ook bij deze intermittente behandeling bestaat de kans op augmentatie.(27) Er zijn aanvullende studies nodig om de middellange en lange termijn effecten van de dopamineagonisten te evalueren, waarbij ook augmentatie verder onderzocht moet worden.(34)

Toepasbaarheid

De dopamine agonisten die de voorkeur genieten zijn allen in België beschikbaar. Voor Pramipexole wordt een startdosis van 0,09mg per dag aanbevolen, maar de kleinst beschikbare dosis in 1 pil is 0,18mg. Deze kan wel gehalveerd worden en moet vaak opgedreven worden. Rotigotine zou per 1mg/24 uur moeten opgestart en verhoogd worden, maar is niet in een dosering van 1mg en 3mg gecommercialiseerd. De medicijnen zijn allemaal betaalbaar. Er moet wel rekening gehouden worden met de bijwerkingen die de dopamineagonisten met zich meebrengen, aangezien deze toch mogelijk ernstige gevolgen hebben (augmentatie en impuls controle stoornissen). De lange termijn effecten zijn nog onduidelijk. Aangezien het bij RLS mogelijk gaat om een chronische, levenslange problematiek zou hier meer evidentie voor nodig zijn om ze op lange termijn te gaan gebruiken. Bij ernstige nierinsufficiëntie dient de dosis aangepast te worden.

Selectie aanbevelingen

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.

⇨ **Ongewijzigd** overgenomen uit originele Duodecim richtlijn. Good clinical practice.

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

⇨ **Adoptatie:** toevoeging van mogelijke bijwerking op ICD. In originele richtlijn niet vermeld, maar wel belangrijk gezien het voorkomen ervan bij 3-17% van de patiënten met deze medicatie.

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

⇨ **Adaptatie**, kleine aanpassing. Vermelding van augmentatie en effect op slaap aangezien deze bij de keuze van een behandeling een rol kunnen spelen.

⇨ **GRADE:** sterke aanbeveling met matige-sterke evidentie, voordelen wegen mogelijk NIET op tegen de nadelen van deze interventie.

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

⇨ **Adoptatie**, werd in de voorgaande richtlijn niet vermeld, ondanks de beperkte evidentie kan het hier wel vermeld worden, gezien de mogelijke bijdrage aan het ontstaan van augmentatie. Al zijn verdere studies nog nodig om hier meer duidelijkheid over te krijgen.

⇨ **GRADE:** zwakke aanbeveling met matige evidentie, onduidelijk of de voordelen opwegen tegen de nadelen van deze interventie.

Kernboodschap: anti-epileptica - α2δliganden

Goede therapeutische resultaten werden verkregen met Pregabaline. Gabapentine kan vooral nuttig zijn bij pijnlijke gevallen en voor verbetering van slaap. **GRADE 1B** Er zijn veel belovende studies met Gabapentine encabril, ook op lange termijn, maar deze is nog niet in België beschikbaar. **GRADE 2B**

Toelichting tot de aanbeveling: anti-epileptica - α2δliganden

- Recente studies tonen potentieel voor het gebruik van de α2δliganden bij primaire RLS, maar lange termijn studies ontbreken nog. De α2δliganden moeten overwogen worden als initiële therapie bij patiënten met ernstige verstoring van de slaap, comorbide insomnie of angst. Omwille van een mogelijk progressief responsverlies op anti-epileptica na het gebruik van dopamine-agonisten zou het aanbevolen kunnen worden om, wanneer mogelijk, als initiële eerste keuze van therapie een α2δligand te verkiezen. Zo kan mogelijk ook augmentatie vermeden worden.(3,15,23,26,32)
- De enige FDA/EMA goedgekeurde α2δligand is Gabapentine enacabril. Deze vorm van Gabapentine met hogere bio-beschikbaarheid is nog niet in Europa beschikbaar. Er is hogere evidentie voor het gebruik dan bij Gabapentine zelf. Het geeft voornamelijk een sterke verbetering van de slaap (objectief en subjectief). Er zijn nog onvoldoende studies om het op lange termijn aan te bevelen. Startdosis 300mg/dag op te hogen tot maximaal 2700mg/dag.(15,26,27,32)
- Pregabaline= Lyrica. 25-300mg. Gabapentine= Neurontin. 100-300mg tot max 2400mg.(1,11,26)
- Andere anti-epileptica (Lamotrigine= Lambipol, Levetiracetam= Keppra en Oxcarbamazepine= Trileptal) worden niet aanbevolen omwille van onvoldoende bewijs. Ze kunnen mogelijk een rol spelen in de behandeling van secundaire RLS.(15)

Basis van de aanbeveling: anti-epileptica - α2δliganden

Inhoud

Duodecim 2016

Goede therapeutische resultaten werden verkregen met 300 mg Pregabaline . Gabapentine kan vooral nuttig zijn bij pijnlijke gevallen.

Richtlijn 1 - EFNS: European guidelines on management of restless legs syndrome

Pregabaline, 150-450 mg per dag, en Gabapentine enacabril, 1200 mg per dag, kunnen als effectief beschouwd worden voor de korte termijn behandeling van primaire RLS (beide level A). In aanvulling kan Gabapentine enacabril als mogelijk effectief beschouwd worden voor lange termijn behandeling van RLS. Bijwerkingen, waarvan slaperigheid en duizeligheid de meest voorkomende zijn, worden gerapporteerd in 82% van de patiënten die 1200 mg krijgen tegenover 59% bij 600 mg en 42% tegenover placebo. Gabapentine blijft effectief voor de korte termijn behandeling van primaire RLS (level A) en mogelijk effectief in secundaire RLS na hemodialyse (level B). Er is onvoldoende evidentie om conclusies te maken over het effect van Oxcarbazepine (600 mg per dag). Er is onvoldoende evidentie om conclusies te maken over de effectiviteit van Lamotrigine of Levetiracetam voor de behandeling van RLS.

Richtlijn 2 - AAN: Practice guideline summary by the American Academy of Neurology

Gabapentin enacabril is een slow-release Gabapentin prodrug. Het is hoogst aannemelijk dat Gabapentin enacabril de IRLS scores vermindert, dat het subjectieve slaapmetingen verbetert en aannemelijk dat het sommige objectieve slaapmetingen verbetert. Onvoldoende bewijs voor een

effect op PLMI. Het is aannemelijk dat het de RLS specifieke QoL en de stemming verbetert. (4 klasse I studies met een verschillende studieduur.)
Pregabaline zou vermoedelijk de IRLS scores verbeteren aan een dosis van minstens 150 mg per dag. Er is onvoldoende statistische significantie bij dosissen van 50-100 mg per dag. Het is aannemelijk dat Pregabaline een verbetering geeft van de PLMI, de objectieve en de subjectieve slaap. In een dosis van 300 mg per dag kan de RLS-gerelateerde QoL verbeteren. (klasse I en II studies). Er is onvoldoende evidentie om uitspraken te doen over de invloed van Pregabaline op de stemming bij RLS.
Er is onvoldoende bewijs om de superioriteit van Pregabaline over Pramipexol te ondersteunen of te weerleggen. Pregabaline verbetert de subjectieve slaap waarschijnlijk meer dan Pramipexol. Pramipexol verbetert PLMI meer dan Pregabaline, Pregabaline verbetert mogelijk de objectieve slaap en QoL meer dan Pramipexol. De kans op augmentatie op 52 weken is minder bij Pregabaline tegenover Pramipexol, maar er is onvoldoende evidentie hiervoor op 40 weken.

BCFI Folia: Medicamenteuze behandeling van restless legs syndrome

Behandeling met Gabapentine of Pregabaline leidt, ten opzichte van placebo, vaker tot een klinisch significante verbetering van de symptomen: 61% versus 37% van de patiënten (NNT=4). Het effect op de slaap- en levenskwaliteit is voor deze middelen niet bekend. Ongewenste effecten in de studies zijn vooral slaperigheid en duizeligheid. RLS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP's van deze middelen (situatie op 01/01/15).

Samenhang

Voor bespreking van de zoekstrategieën uit de geselecteerde artikels, zie eerste alinea's onder samenhang bij vraag 6. Gabapentine, Gabapentine enacabril en Pregabaline worden telkens naar voor geschoven als waardige opties voor de behandeling van primaire RLS. De huidige evidentie is er voornamelijk op korte termijn. Net zoals bij de dopamineagonisten is er nog nood aan onderzoek op lange termijn. De balans van voor en nadelen wordt ook opgemaakt, maar speelt niet mee in de toegewezen level of evidence. Er wordt onvoldoende bewijs aangegeven om de superioriteit van Pregabaline over Pramipexol te ondersteunen of weerleggen.

Courantheid

Watervalprocedure voor α2δliganden bij RLS voor publicaties vanaf 2015. Via Cochrane kon bijkomende informatie gevonden worden. In MEDLINE werd aan de hand van PICO (P: patiënten met rusteloze benen. I: α2δliganden. C: placebo, andere behandeling, geen therapie. O: verbetering klachten.) gezocht naar recente literatuur met volgende zoektermen: "restless legs syndrome"[MeSH Terms] AND (gabapent* OR pregabalin*). Hierbij worden, net zoals bij de aanvullende informatie eerder beschreven bij de dopamineagonisten, recente publicaties gevonden die aantonen dat de α2δliganden even goede effecten hebben op verbetering van primaire RLS als de dopamineagonisten en zelfs de voorkeur zouden kunnen genieten als eerste keuze behandeling bij ernstige verstoring van de slaap, comorbide insomnie of angst. Bovendien zijn er studies die aanwijzingen geven dat, na een initiële behandeling met een dopamine agonist, de effectiviteit van α2δliganden vermindert. Maar verder onderzoek is nodig. Gabapentine enacabril zou omwille van zijn meer langdurige werking gunstiger zijn dan Gabapentine.

Toepasbaarheid

Gabapentine Enacabril is in België niet beschikbaar. In de VS is het op de markt onder de naam Horizant. Gabapentine, ook gekend als Neurontin, is wel beschikbaar, maar voor het gebruik bij RLS is het in België nog niet erkend. Het wordt wel off-label gebruikt. Pregabalin, Lyrica, is evenals Gabapentine wel beschikbaar, maar op zich niet voor de indicatie RLS. Bij het gebruik van de anti-epileptica moeten de bijwerkingen ook in overweging genomen worden. De voornaamste bijwerkingen zijn gewichtstoename, duizeligheid, slaperigheid, ataxie, moeheid, hoofdpijn, tremor, visusstoornissen en hartritmestoornissen.

Selectie aanbevelingen

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

⇨ **Adaptatie**. Toevoeging van gespecificeerde indicatie bij RLS. Dit is van belang bij de therapiekeuze.
⇨ **GRADE**: sterke aanbeveling, matige evidentie, nadelen wegen soms sterker door dan voordelen.

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

- ⇨ **Adoptatie**. Recente studies schuiven dit medicijn naar voor als effectief voor de behandeling van primaire RLS. Mogelijk zelfs even effectief en dus gelijkwaardig aan de huidige eerste keuze behandeling. Daarom is het zinvol deze ook in de richtlijn op te nemen. Het is reeds goedgekeurd door de EDA, maar bijkomende studies zijn nodig om de aanbeveling meer kracht te geven.
- ⇨ **GRADE**: zwakke aanbeveling met matige graad van evidentie.

Kernboodschap: benzodiazepines

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. Clonazepam krijgt daarom een lage aanbeveling. Krachtige, kortwerkende benzo's moeten vermeden worden. **GRADE 2B**

Toelichting tot de aanbeveling: benzodiazepines

Een studie uit 2010 stelt een 4:1 ratio voor bij de overstap van Rivotril naar Pramipexole voor de bepaling van de initiële dosis. Clonazepam zou dus wel effect hebben, maar minder dan Pramipexole.(35) Clonazepam 0,25-4mg 's avonds.(31)

Basis van de aanbeveling: benzodiazepines

Inhoud

Duodecim 2016

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. Krachtige, kortwerkende benzodiazepines moeten vermeden worden.

Richtlijn 1 - EFNS: European guidelines on management of restless legs syndrome

Omwille van een tekort aan nieuwe studies met evidentie van voldoende kwaliteit, is het niet mogelijk om verdere aanbevelingen te doen voor benzodiazepines. Klasse 3 evidentie van een open label prospectieve switch studie toont dat Clonazepam waarschijnlijk effectief is voor primaire RLS.

Richtlijn 2 - AAN: Practice guideline summary by the American Academy of Neurology

Geen vermelding.

BCFI Folia: Medicamenteuze behandeling van restless legs syndrome

Andere geneesmiddelen worden soms gebruikt, maar er is geen bewijs van werkzaamheid (Carbamazepine, Clonazepam, Kinine), of de risico-batenverhouding is negatief (Clonidine, sommige narcotische analgetica; voor de narcotische analgetica is er o.a. het risico van gewenning en verslaving). RLS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP's van deze middelen (situatie op 01/01/15).

Samenhang

Voor bespreking van de zoekstrategieën uit de geselecteerde artikels, zie eerste alinea's onder samenhang bij vraag 6. In de verschillende bronnen komt terug dat benzodiazepines, waaronder Clonazepam, niet worden aanbevolen voor gebruik bij primaire RLS, dit stemt overeen met de beperkte evidentie die ervoor is.

Courantheid

Watervalprocedure voor benzodiazepines bij RLS voor publicaties vanaf 2015. Via Cochrane konden we 1 review terugvinden. Deze geeft ook aan dat er onvoldoende publicaties zijn om uitspraken te doen over benzodiazepines. In MEDLINE werd aan de hand van PICO (P: patiënten met rusteloze benen. I: benzodiazepine. C: andere behandeling, placebo. O: verbetering klachten.) gezocht naar recente literatuur met volgende zoektermen: "restless legs syndrome"[MeSH Terms] AND benzo*. Hierbij werd één relevante publicatie teruggevonden, maar deze bracht geen nieuwe informatie om de aanbeveling aan te passen.(35)

Toepasbaarheid

Rivotril= Clonazepam is beschikbaar in België. Het gebruik ervan voor RLS is off-label. Vroeger werd dit medicijn vaak toegepast, door de gunstige invloed die het heeft op de slaap. Het heeft echter een heel lange halfwaardetijd, ongeveer 30 uur, waardoor het hangover effect ervan beduidend is.

Selectie aanbevelingen

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

- ⇨ **Adaptatie**. Gezien het product Rivotril vroeger vaak gebruikt werd, lijkt het zinvol om deze hier dan ook explicieter te vermelden. Deze kleine aanpassing kan meer duidelijkheid brengen
- ⇨ **GRADE**: zwakke aanbeveling, matig evidentie voor het gebruik ervan. Meer na- dan voordelen.

Kernboodschap: opioïden

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**

Toelichting tot de aanbeveling: opioïden

In tweede lijn worden opioïden gebruikt in combinatie- of monotherapie bij therapieresistente RLS. Hierbij moeten wel de bijwerkingen worden afgewogen.(3,15,26) Tramadol, 50-200 mg of codeïne, 30-90mg. Oxycodone/Naloxone 2,5/25mg =Targinact (3,6,15,31)

Basis van de aanbeveling: opioïden

Inhoud

Duodecim 2016

Bij ernstige gevallen worden 's avonds opioïden, zoals Tramadol, 50-100 mg gebruikt.

Richtlijn 1 - EFNS: European guidelines on management of restless legs syndrome

Drie richtlijnen met lage evidentie zijn gepubliceerd in de voorgaande richtlijnen. Een case report over Tramadol raporteert een eerste geval van augmentatie in deze klasse. Door een te kort aan studies van hoge kwaliteit kan ‘the task force’ geen verdere aanbevelingen maken over opioïden.

Richtlijn 2 - AAN: Practice guideline summary by the American Academy of Neurology

Voor patiënten met RLS die geen respons hebben op andere behandeling kan het overwogen worden om Oxycodon/Naloxone met vertraagde vrijstelling voor te schrijven (level C), maar mogelijke voordelen moeten worden afgewogen tegenover de gekende risico’s van opioïden.

BCFI Folia: Medicamenteuze behandeling van restless legs syndrome

Andere geneesmiddelen worden soms gebruikt, maar er is geen bewijs van werkzaamheid of de risico-batenverhouding is negatief. Voor de narcotische analgetica is er o.a. het risico van gewenning en verslaving. RLS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP’s van deze middelen (situatie op 01/01/15).

Samenhang

Voor bespreking van de zoekstrategieën uit de geselecteerde artikels, zie eerste alinea’s onder samenhang bij vraag 6. De aanbevelingen over opioïden zijn beperkt. Tramadol en Oxycodon/naloxone worden gebruikt bij therapieresistente RLS, maar de onderbouwing ervoor is beperkt. De nadelen wegen mogelijk niet op tegen de voordelen. Dit wordt ook zo in de aanbevelingen weerspiegelt.

Courantheid

Watervalprocedure voor opioïden bij RLS voor publicaties vanaf 2015. Via Cochrane kon één review worden teruggevonden. Hierbij wordt de lage evidentie voor het gebruik van opioïden bij therapie resistente RLS ook vermeld. In MEDLINE werd aan de hand van PICO (P: patiënten met rusteloze benen. I: opioïden. C: placebo. O: verbetering klachten.) gezocht naar recente literatuur met volgende zoektermen: "restless legs syndrome"[MeSH Terms] AND opioid*. Hierbij werden enkele bronnen weerhouden. De toepassing van een combinatiepreparaat Oxycodon/Naloxone in een dosis van 10/5mg twee keer per dag zou effectief zijn in de tweede lijnsbehandeling bij ernstige RLS.(31,36)

Toepasbaarheid

Het combinatiepreparaat Oxycodon/Naloxone is in België beschikbaar onder de merknaam Targinact. Opioïden kunnen off-label gebruikt worden, maar hebben veel bijwerkingen: nausea, obstipatie, respiratoire depressie en voornamelijk het risico op psychische en lichamelijke afhankelijkheid.

Selectie aanbevelingen

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

⇨ **Adaptatie.** Gezien de beperkte evidentie en de negatieve risico-baten analyse wordt het niet aanbevolen de opioïden in de 1e lijn te gebruiken. Omdat ze mogelijk wel een beperkt effect hebben kunnen ze overwogen worden voor gebruik bij therapieresistente RLS in 2e lijn.
⇨ **GRADE:** zwakke aanbeveling, voordelen wegen mogelijk op met de nadelen in tweede lijn.

Aanvullende informatie behandeling

- Er is onvoldoende evidentie over mogelijk gunstig effect van de volgende: Methadon, Clonidine, Botox, infrarood, Bupropion, Foliumzuur, Vitamine B12, Magnesium, Vitamine E en Valeriaan.(15)
- Voor intermittente klachten kan, indien de niet-medicamenteuze opties onvoldoende effectief zijn, intermittent een medicijn geprobeerd worden. Hiervoor kunnen dopamine agonisten, Carbidopa/Levodopa, laag potente opioïden (Codeïne of Tramadol) of sedatieve hypnotica (Temazepam of Zolpidem) overwogen worden. (27)
- Follow up kan elke 6 tot 12 maanden. 7 tot 14 dagen voorgaand aan de consultatie kan een dagboek worden bijgehouden.(11,17)
- Bij zwangere vrouwen gaat RLS vaak na de bevalling vanzelf over. Medicamenteuze therapie moet vermeden worden.(1,17)

Vraag 8: Wanneer een patiënt doorverwijzen naar 2e lijn?

Kernboodschap: doorverwijzing

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.

Toelichtingen

De NHG richtlijn slaapstoornissen geeft het volgende adviezen voor de follow-up en verwijzing bij RLS: Bij onvoldoende effect: bouw de medicatie geleidelijk af (in enkele weken), heroverweeg de diagnose en overweeg verwijzing naar een neuroloog voor diagnostiek en behandeladvies. Bij toename van de klachten: maak onderscheid tussen onvoldoende effectieve medicamenteuze behandeling en augmentatie (bij augmentatie nemen de klachten door verhoging van de dosis van de dopamineagonist toe en bij verlaging van de dosis nemen de klachten af. Bij onvoldoende effectieve behandeling is dit andersom). Verwijs patiënten bij wie mogelijk sprake is van augmentatie en patiënten bij wie onacceptabele bijwerkingen optreden, maar wel behandeling wensen, naar een neuroloog, bij voorkeur in een slaap-waakcentrum.(35)

Basis van de aanbeveling: doorverwijzing

Inhoud

Zowel in de huidige Duodecim richtlijn als in de bronrichtlijnen worden hieromtrent geen aanbevelingen gedaan. Er is geen vermelding van doorverwijzing bij RLS.

Samenhang

Geen vermelding in de bronrichtlijnen of Duodecim.

Courantheid

Watervalprocedure voor doorverwijzing bij RLS voor publicaties vanaf 2015. Via Cochrane konden geen reviews worden teruggevonden. In MEDLINE werd aan de hand van PICO (P: patiënten met rusteloze benen. I: verwijzing. C: eerste lijn. O: verbetering klachten.) gezocht naar recente literatuur met volgende zoektermen: "restless legs syndrome"[MeSH Terms] AND referral*, er werd gezocht onder titels met deze zoektermen. Hierbij werden één publicatie weerhouden. Hierin wordt in één zin het volgende vermeld: patiënten moeten verwezen worden naar een neuroloog of slaapspecialist als initiële behandeling bij een niet-specialist, niet succesvol is.(37) De NHG richtlijn slaapstoornissen vermeldt wel enkele praktische adviezen voor follow-up en verwijzing.(17)

Toepasbaarheid

Samenwerking met de tweede lijn is steeds zinvol bij moeilijkheden met diagnostiek of behandeling. Het kan soms extra kosten vermijden, door snellere duidelijkheid op diagnostiek of behandeling, maar kan ook kosten creëren. Het brengt voor de patiënt mogelijk meer kosten met zich mee.

Selectie aanbevelingen

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.

Good clinical practice: Er is onvoldoende bewijs om hier aanbevelingen in te doen. Volgens consensus kan het aanbevolen worden een patiënt door te verwijzen bij onzekerheid over de diagnose, bij onvoldoende effect op behandeling of bij overweging van combinatietherapie voor behandeling. Verder onderzoek om hier meer inzicht in te verkrijgen is nodig.

Implementatie

Peer-review

Hulpmiddelen

Bij de behandeling van RLS is het belangrijk om met de patiënt in dialoog te gaan.

- Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen patiënten met milde en met ernstige klachten.
- De voorkeur voor een medicijn is ook afhankelijk van het specifieke klachtenprofiel van de patiënt.
- De bijwerkingen bij de medicatie voor RLS moeten met de patiënt besproken worden.

Om dit proces voor de huisarts te vereenvoudigen hebben we enkele hulpmiddelen ontwikkeld. Voor de behandeling is er een flowchart en een formularium. (Bijlage 7)

Toetsing LOK/seminarie

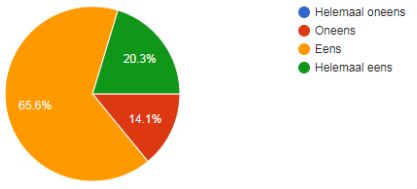
Het was, gezien de beperkte tijdspanne voor implementatie, niet realistisch om de richtlijn met bijhorende hulpmiddelen gedurende enkele maanden in de praktijken te laten uitproberen. Daarom hebben we het proces wat versneld met een informatieve presentatie en bevraging van de huisartsen en HAIO's voor en na om te bekijken of hun ideeën en handelingen zouden veranderen/afwijken ten opzichte van de huidige werkwijze.

Bij zes peer groepen gingen we de geadapteerde richtlijn toetsen naar de toepasbaarheid, haalbaarheid en relevantie ervan in de praktijk. Dit deden we aan de hand van vragenlijsten (Bijlage 6) vóór en na een informatieve presentatie. De peer groepen bestonden uit vier LOK groepen en twee seminariegroepen met telkens een tiental deelnemers. Zo kwamen we tot een totaal van 64 deelnemers waarvan 20 HAIO's en 44 huisartsen.

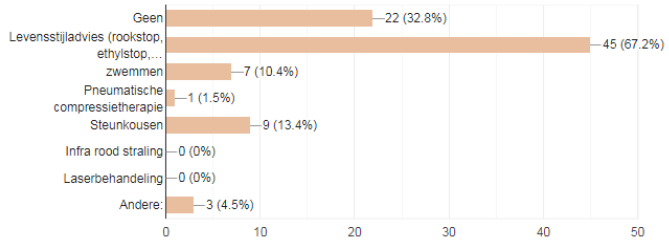
In de vragenlijst voorafgaand aan de presentatie gingen we de basiskennis van de groep na. Daarna volgde onze presentatie van de tot nu toe aangepaste richtlijn met de ondersteunende hulpmiddelen. Tot slot lieten we de deelnemers nog een tweede vragenlijst invullen om te peilen naar verandering en gingen we in een bijkomende discussie nog verdere knelpunten en opmerkingen na.

Algemeen

Bij RLS is het belangrijk om de patiënt te betrekken in het beslissingsproces van de keuze van behandeling. De meerderheid van de artsen geeft aan het gemakkelijk te vinden om de patiënt in deze keuzes te betrekken.



Grafiek 1: Vraag 11 vragenlijst na. 'De Patiënt betrekken in de keuze van een behandeling vind ik gemakkelijk.'



Grafiek 2: Vraag 11 vragenlijst voor. 'Welke niet-medicamenteuze opties ken je?'.

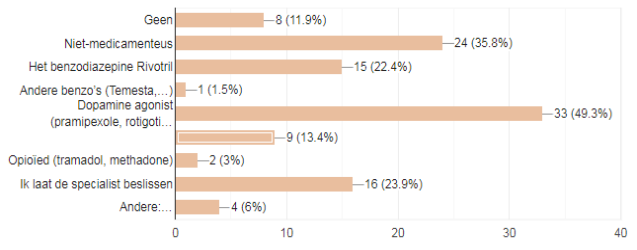
Niet-medicamenteuze behandeling

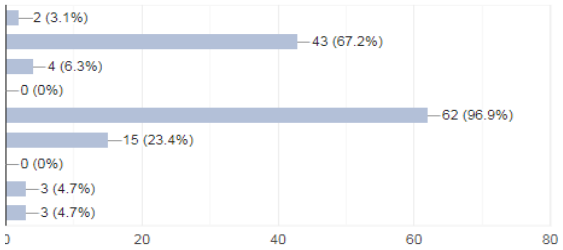
Voor de niet-medicamenteuze behandeling van RLS wordt levensstijladvies door vele artsen aangehaald. Dit sluit aan bij de aanbevelingen uit onze richtlijn.

Enkele artsen geven ook aan dat het nazicht van de medicatielijst op mogelijke verwekkers van acathisie een belangrijke niet-medicamenteuze stap is. Dit advies werd toegevoegd aan de flowchart. Daartegenover staat dat de niet-medicamenteuze behandeling maar door een zesde van de deelnemers als meest werkzame optie wordt aangegeven. (grafiek 6) De evidentie ervoor is dan ook beperkt. Studie om de invloed van deze interventies na te gaan zijn schaars.

Medicamenteuze behandeling

De dopamine-agonisten worden voorafgaand aan de presentatie meest gekozen in de behandeling van RLS (33 deelnemers). Deze meerderheid wordt achteraf nog versterkt (62 deelnemers). Dit stemt dan ook overeen met zowel de vroegere als de huidige eerste keus voor behandeling.





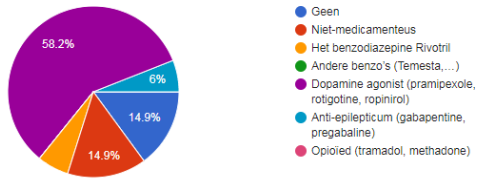
Grafiek 3: Vraag 10 – vragenlijst voor: welke behandeling start je? **Grafiek 4:** Vraag 8 – vragenlijst na: welke behandeling zou je starten

Deze sprong in stemmen, wordt deels, maar toch opvallend minder gezien bij de anti-epileptica. Waar vooraf 9 deelnemers het als therapieoptie aangeven en nadien 15. Terwijl deze groep toch ook meer aan evidentie wint.

Voor de presentatie geven 15 deelnemers aan Rivotril te gebruiken voor de behandeling van RLS. Na de presentatie zijn dit er nog maar 4. De Richtlijn raadt het gebruik van Rivotril af. Toch geven enkele artsen aan dat ze in hun ervaring wel gunstige effecten met Rivotril hebben bekomen en deze dan ook verder zullen gebruiken.

Een 10^{e} van de groep gaf ook aan geen behandeling op te starten. Het is niet duidelijk uit de vragenlijst of dit een bewuste beslissing is, of dat dit komt door een gebrek aan kennis over de behandeling van RLS of omdat men nog nooit een behandeling heeft opgestart voor RLS? Na de presentatie zien we hier toch een verschuiving in, wat doet vermoeden dat kennis toch een zekere rol speelt.

Dopamine agonisten, die momenteel eerste keus zijn, worden door een kleine meerderheid van de artsen als de meest werkzame optie gezien. Hierbij kan wel de bedenking gemaakt worden of dit antwoord niet voortkomt uit de wetenschap dat dit de meest werkzame optie zou moeten zijn. Contrasterend bij deze vraag zien we dat de anti-epileptica, die in de literatuur even werkzaam zouden zijn als de dopamineagonisten, niet zo sterk naar voor komen. Deze klasse is in België dan ook nog niet voor de indicatie RLS erkend.



Grafiek 6: Vraag 12 vragenlijst voor. 'Welke behandeling is in uw ervaring de meest werkzame optie?'

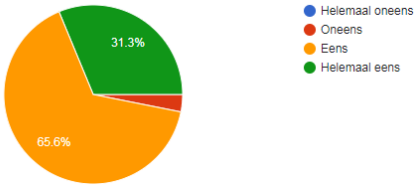
De redenen die door de artsen worden aangehaald als reden tot stopzetten of aanpassen van de behandeling zijn gelijklopend. Voornamelijk bijwerkingen, maar ook de reeds grote hoeveelheid aan medicatie en het vanzelf verbeteren van de klachten wordt aangegeven.

Bij de discussie kwamen er ook nog vragen over precieze op en afbouw van de medicatie. Deze informatie werd in bijkomende zoekacties en via BCFI/Farmacotherapeutisch kompas gevonden en aan het formularium toegevoegd.

Verwijzing

Patiënten worden om diverse redenen doorverwezen. De deelnemers geven aan dat zowel bij de diagnostiek als de behandeling van RLS, de hulp van de specialist wordt ingeschakeld. De

doorverwijzing draagt voor een 20% van de deelnemers ook bij aan hun kennis over RLS. Dit komt overeen met de aanbevelingen bij klinische vraag 8, hier werden geen verdere aanvulling toegevoegd.

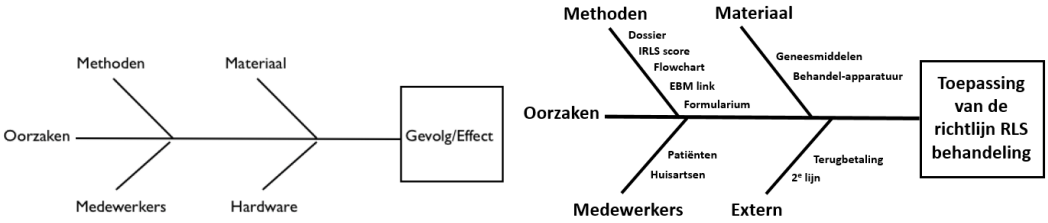


Grafiek 5: Vraag 7 vragenlijst na. 'Na de presentatie heb ik meer inzicht in de mogelijkheden voor behandeling van RLS'

Na de presentatie geven minder artsen aan om de specialist te laten beslissen over de behandeling.
Een toename in inzicht op de mogelijkheden voor behandeling door de presentatie kan hier een rol in spelen. De grote meerderheid van de deelnemers (97%) zegt na de presentatie meer inzicht te hebben in de mogelijkheden voor behandeling van RLS.

Praktijkconsensus

Bij de implementatie kregen we via de vragenlijsten, maar ook tijdens de presentaties heel wat feedback op onze richtlijn. Op basis hiervan werd een visgraatanalyse volgens het ishikawadiagram gemaakt om de barrières voor de toepassing van de richtlijn in kaart te brengen.



Huisarts en patiënt (Medewerkers):

Voor de huisarts spelen voornamelijk kennis, ervaring en bereidheid tot shared decision making een rol. Als de arts niet op de hoogte is van de richtlijn, een gebrekkige kennis heeft over de diagnostiek en behandeling van RLS kan dit een drempel vormen. Artsen met meer ervaring blijven bij de medicijnen gebruiken waarmee ze reeds goede resultaten hebben waargenomen, ondanks de evidentie die ervoor in de richtlijn wordt aangegeven (zoals bij Rivotril). Overleg met de patiënt speelt een belangrijke rol. De huisarts moet bereid zijn om met de patiënt in dialoog te gaan.
Voor de patiënt kan het soms moeilijk zijn om de klachten te omschrijven en de invloed op het functioneren aan te geven, waardoor de ernst moeilijker kan ingeschat worden. Soms geeft de patiënt het slechts aan als een bijkomende klacht. De patiënt kan meer belang hechten aan een goede nachtrust dan aan de rusteloze benen op zich. De patiënt moet bereid zijn om een behandeling (medicamenteus of niet) te starten en vol te houden. Soms verdwijnen de klachten ook vanzelf en is een behandeling niet per se noodzakelijk.

Praktijk (Methode):

Voor een vlotte toegang tot de richtlijn zou een link via het elektronisch dossier zinvol zijn. Hierbij is ook de digitale beschikbaarheid van de IRLS score, de flowchart en het formularium belangrijk. In het dossier kan de ingestelde therapie en de nodige follow-up genoteerd worden.

Middelen (Materiaal):

De geneesmiddelen aangehaald in de richtlijn moeten beschikbaar zijn voor gebruik. Dit is voor sommige medicijnen of dosering niet altijd het geval. Ook de eventuele apparatuur voor gebruik bij niet-medicamenteuze therapie moet voorhanden zijn. De bijwerkingen van de geneesmiddelen kunnen ook een drempel vormen voor het gebruik ervan en daardoor ook voor gebruik van de richtlijn.

Extern (Hardware):

Om een goede kosten-baten analyse te garanderen is ook de terugbetaling van de geneesmiddelen belangrijk. Voor het voorschrijven van Sifrol, Pramipexole, is geen verwijzing naar de neuroloog noodzakelijk. Huisartsen kunnen deze medicatie zelf opstarten. Het is mogelijk om voor de indicatie RLS een 'Hoofdstuk 4' aanvraag in te dienen. Hierbij moet de IRLS score ingevuld worden. Voor een goede follow-up en doorverwijzing is de beschikbaarheid van de collega's specialisten essentieel.

Discussie

Het maken van een Duodecim adaptatie geeft meer inzicht op hoe een richtlijn tot stand komt. Het formuleren van aanbevelingen bij een richtlijn is niet evident. Het is een continu evoluerend proces waarbij de gemaakte aanbevelingen telkens na toetsing in de praktijk weer aangepast kunnen worden. Dit is afhankelijk van nieuwe studies, veranderingen in mentaliteit van arts én patiënt en manier van handelen in de eerste lijn. Niet alles is in een richtlijn te omvatten. Het kan ons wel helpen om op een meer gefundeerde manier te handelen in de dagelijkse praktijk.

Gezien de beperkte tijd voor het maken van deze masterproef tijdens de HAIO jaren is het onmogelijk om even grondig te werk te gaan als bij een echte richtlijn ontwikkeling. De aangereikte handleiding met de bijhorende infosessie vormen wel een goede basis om toch, gezien de eerder aangehaalde punten, een adaptatie door te voeren. Over RLS zijn er maar een handvol richtlijnen geschreven. Deze leggen de focus voornamelijk op de medicamenteuze behandeling, waardoor het niet evident is om voor al onze geformuleerde klinische vragen het ADAPTE proces te doorlopen. Via aanvullende zoekacties kon wel bijkomende informatie gevonden worden.
Onze richtlijn biedt natuurlijk slechts een leidraad voor de praktijk en moet op maat van de patiënt toegepast worden.

De behandeling van RLS voor de eerste lijn bestaat voornamelijk uit niet-medicamenteuze interventies. De evidentie hiervoor is beperkt, maar kunnen wel bij elke patiënt met klachten van rusteloze benen overwogen worden. Voor patiënten met ernstige klachten van RLS kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden. De voor- en nadelen van behandeling moeten samen met de patiënt afgewogen worden. Ook bij de medicamenteuze interventies is de evidentie niet helemaal overtuigend. De bewijskracht is er voornamelijk voor gebruik op korte termijn, maar gezien het chronisch karakter van RLS is er sterkere evidentie nodig om de aanbeveling voor het gebruik van medicatie op lange termijn te ondersteunen.

Planning van update

Over een periode van 5 jaar zou zeker een nieuwe adaptatie kunnen doorgevoerd worden via het Duodecimproject. Eventueel kan bij een volgende update ook de input van collega specialisten toegevoegd worden. Bij verdere opheldering van de pathofysiologie zullen er mogelijk ook nieuwe inzichten komen in de opties voor therapie. Toekomstige studies naar het lange termijn effect van de momenteel gebruikte medicatie bij RLS zou ook voor adaptatie kunnen zorgen in de aanbevelingen. De huidige studies beperken zich tot een studielooptijd van maximaal 5 jaar met extrapolatie van de effecten. Hierbij wordt mogelijk het nadeel van de bijwerking augmentatie onderschat. Nieuwe studies met gebruik van anti-epileptica en opioïden voor RLS zijn lopende. Deze kunnen op relatief korte termijn voor een verandering in de huidige aanbeveling voor behandeling bij RLS zorgen. Met, mogelijk, een meer overtuigende voorkeur voor anti-epileptica boven de huidige eerste keuze dopamine agonisten.

Bronnen

1. Christiaen T, Loof DG, Maloteaux JM. Medicamenteuze behandeling van restless legs syndrome. Folia Pharmacotherapeutica. 2015;42(2):13–5.
2. Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri RK, Rodríguez VM, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. BMC Neurology. 2011;11:28.
3. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri RK, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary. Neurology. 2016;87(24):2585–93.
4. Aramideh M, de Weerd AW. Het 'restless legs'-syndroom te behandelen met dopamineagonisten. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150(40):2173–7.
5. Rye DB, Trotti L. Restless Legs Syndrome and Periodic Leg Movements of Sleep. Sleep Disord. 2012;30(4):1137–66.
6. Wijemanne S, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinical presentation diagnosis and treatment. Sleep Med. 2015;16(6):678–90.
7. Coccagna G, Vetrugno R, Lombardi C, Provini F. Restless legs syndrome: an historical note. Sleep Med. 2004;5(3):279–83.
8. H. Koch. 'Restless legs'-syndroom komt vaker voor dan het wordt gediagnosticeerd. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004;148(16):800.
9. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: The current status. Sleep Med Rev. 2006;10(3):153–67.
10. Rijsman R, Neven A, Graffelman W, Kemp B, de Weerd. Epidemiology of restless legs in the Netherlands. J Am Board Fam Medicine. 2004;11:607–11.
11. Klingelhoefer L, Cova I, Gupta S, Chaudhuri K. A review of current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis–Ekbom disease). Clin Med. 2014;14(5):520–4.
12. Mackie S, Winkelman JW. Long-Term Treatment of Restless Legs Syndrome (RLS): An Approach to Management of Worsening Symptoms, Loss of Efficacy, and Augmentation. Cns Drugs. 2015;29(5):351–7.
13. Clardy SL, Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome. J Lab Clin Med. 2006;147(2):67–73.
14. Delvaux N, Velde S, Philips H, Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim richtlijnen. 2017
15. 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.
16. Harrison EG, Keating JL, Morgan PE. Non-pharmacological interventions for restless legs syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. Disabil Rehabil. 2018;1–9.
17. Knuistingh NA, PLBJ L, Bonsema K, Teunissen H, Verduijn M, Bouma M. NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen(tweede herziening). Huisarts Wetenschap. 2014;57:352–61.
18. Batool-Anwar S, Li Y, Vito DK, Winkelman J, Malhotra A, Gao X. Lifestyle factors and risk of restless legs syndrome: Prospective Cohort study. Sleep Med. 2013;14:e71.
19. Bega D, Malkani R. Alternative treatment of restless legs syndrome: an overview of the evidence for mind–body interventions, lifestyle interventions, and neutraceuticals. Sleep Med. 2016;17(Sleep Med 5 2004):99–105.
20. Klingelhoefer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. Clin Med. 2016;16(4):379–82.
21. Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Maridaki MD, Giannaki CD, Mertens PR, et al. Intradialytic Aerobic Exercise Training Ameliorates Symptoms of Restless Legs Syndrome and Improves Functional Capacity in Patients on Hemodialysis. Asaio J. 2008;54(2):185–90.
22. Guo S, Huang J, Jiang H, Han C, Li J, Xu X, et al. Restless Legs Syndrome: From Pathophysiology to Clinical Diagnosis and Management. Front Aging Neurosci. 2017;9:171.
23. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega I. New concepts in the management of restless legs syndrome. Bmj. 2017;356:j104.

24. Allen R, Oertel W, Walters A, Benes H, Schollmayer E, Grieger F, et al. Relation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale with the Clinical Global Impression severity scale, the restless legs syndrome 6-item questionnaire, and the restless legs syndrome-quality of life questionnaire. Sleep Med. 2013;14(12):1375–80.
25. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. Cochrane Db Syst Rev. 2019;(1).
26. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. Pract Neurology. 2017;17(6):444.
27. Silber MH, Becker PM, Earley C, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, of the Foundation M. Willis-Ekbom Disease Foundation Revised Consensus Statement on the Management of Restless Legs Syndrome. Mayo Clin Proc. 2013;88(9):977–86.
28. Avni T, Reich S, Lev N, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for restless legs syndrome – A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2019;(New Engl J Med 348 21 2003).
29. Weiss HD. Safety of dopamine agonists for treating restless legs syndrome. Movement Disord. 2019;34(1):150–150.
30. Kwatra V, Khan M, Quadri S, Cook T. Differential Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome: A Literature Review. Cureus. 2018;10(9).
31. Birchall V, McKernan S. The management of restless legs syndrome in adults in primary care. 2015;
32. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). Movement Disord. 2018;33(7):1077–91.
33. Agency E. QUESTIONS AND ANSWERS ON THE REVIEW OF ERGOT-DERIVED DOPAMINE AGONIST. 2008;
34. Liu G, Wu L, Wang S, Xu L, Chang L, Wang Y. Efficacy of Pramipexole for the Treatment of Primary Restless Leg Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Clin Ther. 2016;38(1):162-179.e6.
35. Shinno H, Oka Y, Otsuki M, Tsuchiya S, Mizuno S, Kawada S, et al. Proposed dose equivalence between clonazepam and pramipexole in patients with restless legs syndrome. Prog Neuro-psychopharmacology Biological Psychiatry. 2010;34(3):522–6.
36. Trenkwalder C, Zieglgänsberger W, Ahmedzai SH, Högl B. Pain, opioids, and sleep: implications for restless legs syndrome treatment. Sleep Med. 2017;31(CNS Spectr 10 2005):78–85.
37. Smallheer BA. Evaluation and Treatment of Restless Legs Syndrome in the Primary Care Environment. Nurs Clin North Am. 2018;53(3):433–45.
38. Royen VP. GRADE. Huisarts Nu. 2008;37(9):505–9.

Bijlagen

Bijlage 1: Goedgekeurd protocol/Gunstig advies Ethisch Comité

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
2018/1353		16-nov-18	1/2

Betreft :

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Duodecimadaptatie: Restless Legs Syndroom - Medicamenteuze behandeleling.
(MaNaMa Nele Strijbol)

Belgisch Registratienummer: B670201837875

* Protocol
* Antwoord onderzoekers via mail dd. 13/11/2018 op opmerkingen EC dd. 31/10/2018
* 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

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER:
Prof.dr. D. Matthys

SECRETARIS
Prof.dr. J. Decruyenaere

STAFMEDEWERKER
Muriel Fouquet
T +32(09) 332 33 38
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

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 14/11/2018. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 14/11/2019, 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 14/11/2018. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 14/11/2019, 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 bekomtoont 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*

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

onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de 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

25. FINANCIËLE OVEREENKOMST

(INDIEN EEN DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST NOG NIET BESCHIKBAAR IS, DAN KAN EEN BUDGET PROPOSAL DAT TEGENGETEKEND IS DOOR EEN VERTEGENWOORDIGER VAN DE FINANCIERDER + ONDERZOEKER VOLSTAAN) INDIEN HET BEDRAG VAN DE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST HOGER IS DAN HET INGEDIENDE "BUDGET PROPOSAL", MOET DEZE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST ALSNOG TER GOEDKEURING VOORGELEGD WORDEN AAN HET ETHISCH COMITÉ)

☒ NIET VAN TOEPASSING
☐ AANWEZIG MET VOLGENDE ONDERVERDELING:

☐ ERELOON:
☐ VERGOEDING VOOR TECHNISCHE PRESTATIES:

IK VERKLAAR DE GEHELE VERANTWOORDELIJKHEID VAN HET HIERBOVEN VERMELD PROJECT OP MIJ TE NEMEN EN BEVESTIG DAT VOOR ZOVER DE HUIDIGE KENNIS HET TOELAAT, DE GEGEVEN INLICHTINGEN MET DE WERKELIJKHEID OVEREENSTEMMEN.

HUISARTS-IN-OPLEIDING

DATUM : 12/10/2018
NAAM : NELE STRIJBOL
HANDTEKENING :

PRAKTIJKOPLEIDER

DATUM : 12/10/18.
NAAM : KAREN VANDENSTEEN
HANDTEKENING :

Dr. Karen VANDENSTEEN
1-48248-65-004
Beekstraat 39 - 9090 Melle
Tel. 09/252.19.43
huisartsengroepering 00178459

PROMOTOR

DATUM : 12/10/18
NAAM : STEFAN HEYTENS
HANDTEKENING :

CO-PROMOTOR

DATUM : 12/10/18
NAAM : JOKE PAUWELYN
HANDTEKENING :

DIENSTHOOFD VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE UNIVERSITEIT WAARAAN PROMOTOR VERBONDEN (VOOR AKKOORD)

DATUM : 12/10/18
NAAM : DE SUTTER AN
HANDTEKENING :

Bijlage 2: Originele 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 2

References

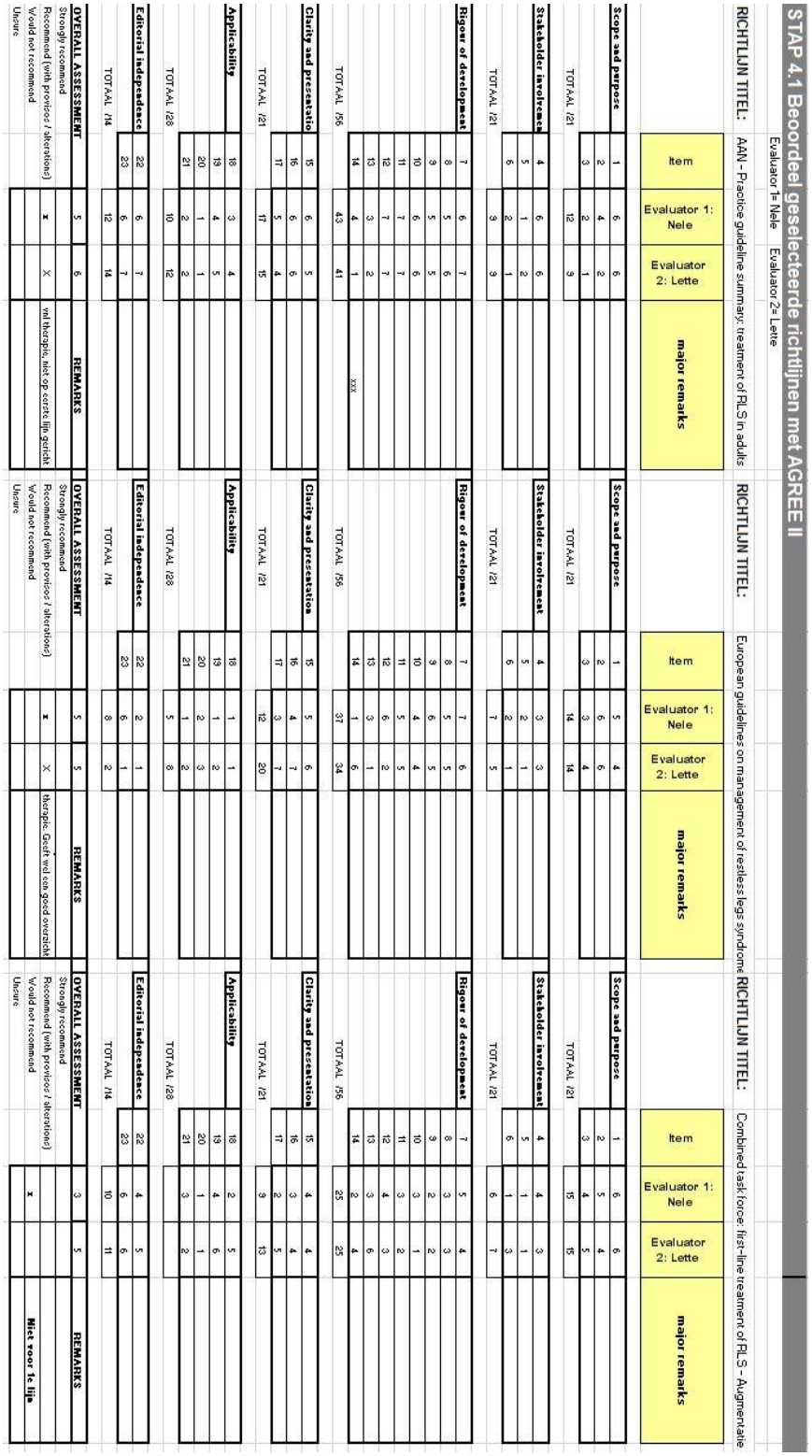
1. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. Sleep Med 2013;14(7):675-84. PubMed
2. 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

Last reviewed as up-to-date 19.2.2016 • Latest change 19.2.2016
Article ID: ebm00428 (036.010)
© 2018 Duodecim Medical Publications Ltd

Bijlage 3: AGREE

AGREE scoring op 23 topics om de kwaliteit van een richtlijn te beoordelen.
Scope and purpose (1-3, maximale score 21), stakeholder involvement (4-6, maximale score 21), rigour of development (7-14, maximale score 56), clarity and presentation (15-17, maximale score 21), applicability (18-21, maximale score 28), editorial independence (22-23, maximale score 14)
Uiteindelijke overall assessment: strongly recommend, recommend with provisos/alterations, would not recommend of unsure.

BRON: AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.Beschikbaar via: (http://www.agreetrust.org/wpcontent/uploads/2013/06/AGREE_II_Dutch.pdf)



STAP 4.1 Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II

Evaluator 1= Nele Evaluator 2= Lette

RICHTLIJN TITEL: AAN - Practice guideline summary: treatment of RLS in adults

	Item	Evaluator 1: Nele	Evaluator 2: Lette	major remarks
Scope and purpose	1	6	6	
	2	4	2	
	3	2	1	
TOTAAL /21		12	9	
Stakeholder involvement	4	6	6	
	5	1	2	
	6	2	1	
TOTAAL /21		9	9	
Rigour of development	7	6	7	
	8	5	6	
	9	5	5	
	10	6	6	
	11	7	7	
	12	7	7	
	13	3	2	
	14	4	1	xxx
TOTAAL /56		43	41	
Clarity and presentation	15	6	5	
	16	6	6	
	17	5	4	
TOTAAL /21		17	15	
Applicability	18	3	4	
	19	4	5	
	20	1	1	
	21	2	2	
TOTAAL /28		10	12	
Editorial independence	22	6	7	
	23	6	7	
TOTAAL /14		12	14	

OVERALL ASSESSMENT

			REMARKS
Strongly recommend	5	6	
Recommend (with provisos / alterations)	x	X	vnl therapie, niet op eerste lijn gericht
Would not recommend			
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: European guidelines on management of restless legs syndrome

	Item	Evaluator 1: Nele	Evaluator 2: Lette	major remarks
Scope and purpose	1	5	4	
	2	6	6	
	3	3	4	
TOTAAL /21		14	14	
Stakeholder involvement	4	3	3	
	5	2	1	
	6	2	1	
TOTAAL /21		7	5	
Rigour of development	7	7	6	
	8	5	5	
	9	6	5	
	10	4	4	
	11	5	5	
	12	6	2	
	13	3	1	
	14	1	6	
TOTAAL /56		37	34	
Clarity and presentation	15	5	6	
	16	4	7	
	17	3	7	
TOTAAL /21		12	20	
Applicability	18	1	1	
	19	1	2	
	20	2	3	
	21	1	2	
TOTAAL /28		5	8	
Editorial independence	22	2	1	
	23	6	1	
TOTAAL /14		8	2	

OVERALL ASSESSMENT

			REMARKS
Strongly recommend	5	5	
Recommend (with provisos / alterations)	x	X	therapie. Geeft wel een goed overzicht
Would not recommend			
Unsure			

RICHTLIJN TITEL: Combined task force: first-line treatment of RLS - Augmentatie

	Item	Evaluator 1: Nele	Evaluator 2: Lette	major remarks
Scope and purpose	1	6	6	
	2	5	4	
	3	4	5	
TOTAAL /21		15	15	
Stakeholder involvement	4	4	3	
	5	1	1	
	6	1	3	
TOTAAL /21		6	7	
Rigour of development	7	5	4	
	8	3	3	
	9	2	2	
	10	3	1	
	11	3	2	
	12	4	3	
	13	3	6	
	14	2	4	
TOTAAL /56		25	25	
Clarity and presentation	15	4	4	
	16	3	4	
	17	2	5	
TOTAAL /21		3	13	
Applicability	18	2	5	
	19	4	6	
	20	1	1	
	21	3	2	
TOTAAL /28				
Editorial independence	22	4	5	
	23	6	6	
TOTAAL /14		10	11	

OVERALL ASSESSMENT

			REMARKS
Strongly recommend	3	5	
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure	x		Niet voor 1e lijn

Bijlage 4: Feedback tussentijdse beoordeling jaar 1

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: Restless Legs Syndrome			
Naam haio: Nele Strijbol en Lette De Meerleer			
Naam lid leescomité: Nicolas Delvaux			
Vragen			
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
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 haio**
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 haio**
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 haio**
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 de verdere resultaten waar vaak geen link tussen aanbeveling en onderliggende evidence is	Er is een discrepantie tussen de uiteindelijke scores voor de USA richtlijn en de informatie verder in de matrix. De richtlijn scoort zeer goed volgens AGREE maar er ontbreekt vaak een link tussen de aanbeveling en de onderliggende evidence. Ik denk dat ik niet zo vergevingsgezind zou geweest zijn in mijn AGREE beoordeling maar dit verandert niet veel aan jullie resultaten.
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 haio**
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 haio**
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 het om dezelfde nieuwe bronnen gaat	
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 haio**
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 haio**
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 haio**
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 haio**
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		

* met voldoende bedoelen we dat het zoek- en selectietraject voldoende transparant werd weergegeven zodat een derde partij het kan reproduceren, en nagaan welke keuzes er werden gemaakt?

Bijlage 5: GRADE

Tabel 2: Graden van aanbeveling.

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.

BRON:(38)

Bijlage 6: Classificatie van evidentie bij geselecteerde richtlijnen

Richtlijn 1

Table 1 Evidence classification scheme for a therapeutic intervention [17]

Class I: An adequately powered prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial in a representative population or an adequately powered systematic review of prospective randomized controlled clinical trials with masked outcome assessment in representative populations. The following are required:
a. Randomization concealment
b. Primary outcome(s) is/are clearly defined
c. Exclusion/inclusion criteria are clearly defined
d. Adequate accounting for drop-outs and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias
e. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent amongst treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.
Class II: Prospective matched-group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–e above or a randomized, controlled trial in a representative population that lacks one criteria a–e.
Class III: All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome assessment is independent of patient treatment
Class IV: Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion
Rating of recommendations
Level A rating (established as effective, ineffective, or harmful) requires at least one convincing Class I study or at least two consistent, convincing Class II studies.
Level B rating (probably effective, ineffective, or harmful) requires at least one convincing Class II study or overwhelming Class III evidence.
Level C rating (possibly effective, ineffective, or harmful) requires at least two convincing Class III studies.
Good practice points Where there was a lack of evidence but consensus was clear, the task force has stated their opinion as good practice points.

Richtlijn 2

Appendix e.5. Classification of recommendations

A = Established as effective, ineffective, or harmful (or established as useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies.)*

B = Probably effective, ineffective, or harmful (or probably useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or two consistent Class II studies.)

C = Possibly effective, ineffective, or harmful (or possibly useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies.)

U = Data inadequate or conflicting; given current knowledge, treatment (test, predictor) is unproven.

*In exceptional cases, one convincing Class I study may suffice for an "A" recommendation if 1) all criteria are met, 2) the magnitude of effect is large (relative rate improved outcome > 5 and the lower limit of the CI is > 2).

Bijlage 7: Vragenlijsten bij presentatie voor HAIO's en LOK groepen

Voor presentatie

VRAGENLIJST Duodecimadaptatie Restless legs syndroom – Voorgaand aan de presentatie

VRAGENLIJST Duodecimadaptatie Restless legs syndroom – VOOR presentatie

(ingediend bij het Ethisch Comité op 12/11/2018)

Onderzoeksdoel: Toepasbaarheid en haalbaarheid van de geadapteerde richtlijn restless legs nagaan in de praktijk in België.

Informed consent: Als je aan deze vragenlijst meedoet, ga je akkoord dat we je gegevens gebruiken voor onderzoek. We gebruiken enkel je antwoorden, je naam zal nooit ergens vermeld worden. Je bent vrij om te allen tijde te stoppen met het invullen van deze vragenlijst. Indien je nog graag meer info hierover hebt, kan je bijgevoegd document lezen.
Alvast bedankt voor je medewerking!

Deel A – demografie groep

Geslacht:
- Man
- Vrouw

Leeftijd:
- <30 jaar
- 30-39 jaar
- 40-49 jaar
- 50-59 jaar
- >60 jaar

Ik ben
- HAIO
- Huisarts

Deel B - RLS= Restless legs syndroom

1. Hoe vaak maakt u gebruik van richtlijnen?
   - Elke dag
   - Paar keer per week
   - Paar keer per maand
   - Paar keer per jaar
   - Nooit
2. Op welke manier maak je gebruik van richtlijnen: (meerdere opties mogelijk)
   - Via website NHG
   - Via website Domus medica
   - Via EBPnet
   - Via een praktijkdocument
   - Via een link in het medisch dossier
   - Via een andere website/bron
3. Heeft u patiënten in de praktijk met RLS?
   - Ja
   - Nee

Diagnose

4. Hoe vaak denkt u aan RLS in uw DD
   - Elke dag
   - Elke week
   - Elke maand
   - Enkele keren per jaar
   - Zelden
   - Nooit
5. Heeft u RLS al eens gediagnosticeerd?
   - Ja
   - Nee

Pagina 1 van 3

VRAGENLIJST Duodecimadaptatie Restless legs syndroom – Voorgaand aan de presentatie

6. Aan welke andere diagnoses denkt u dan? (meerdere keuzes mogelijk)
   - Nachtelijke krampen
   - Neuropathie
   - Radiculopathie
   - Vasculaire/neurogene claudicatio
   - Myalgie
   - MS/ALS
   - Andere: .....
7. Hoeveel criteria zijn er om de diagnose van RLS te stellen?
   - 3
   - 4
   - 5
   - 7
   - Geen idee
8. Hoe heeft u de diagnose gesteld? (meerdere keuzes mogelijk)
   - Anamnestisch
   - Klinisch
   - Bloedafname
   - Beeldvorming (RX/Echo/MRI/CT)
   - EMG/ENG
   - Polysomnografie
   - Andere: .....
9. Hoeveel belangrijk vind je het om tijd en aandacht te besteden aan de diagnostiek van RLS
   - Bijkomstig, want weinig aan te doen
   - Weinig, ik weet eigenlijk niet goed wat ik er mee moet
   - Belangrijk ik wijd er een volledige consultatie aan
   - Belangrijk ik laat er mensen voor terugkomen
   - Hoofdreden van de consultatie
   - Andere: .....

Behandeling

10. Welke behandeling start je zelf op?
    - Geen
    - Niet-medicamenteus
    - Het benzodiazepine Rivotril
    - Andere benzo's (Temesta,...)
    - Dopamine agonist (pramipexole, rotigotine, ropinirol)
    - Anti-epilepticum (gabapentine, pregabaline)
    - Opioïd (tramadol, methadone)
    - Ik laat de specialist beslissen
    - Andere: .....
11. Welke niet medicamenteuze opties ken je
    - Geen
    - Levensstijladvies (rookstop, ethylstop, slaaphygiëne)
    - Zwemmen
    - Pneumatische compressietherapie
    - Steunkousen
    - Infra rood straling
    - Laserbehandeling
    - Andere: .....

VRAGENLIJST Duodecimadaptatie Restless legs syndroom – Voorgaand aan de presentatie

12. Welke behandeling is in uw ervaring de meest werkzame optie
    - Geen
    - Niet-medicamenteus
    - Het benzodiazepine Rivotril
    - Andere benzo's (Temesta,...)
    - Dopamine agonist (pramipexole, rotigotine, ropinirol)
    - Anti-epilepticum (gabapentine, pregabaline)
    - Opioïd (tramadol, methadone)
13. Om welke reden hebt u ooit een behandeling stopgezet of aangepast?
    - Klachten zijn vanzelf verbeterd
    - Patiënt had bijwerkingen
    - Nam al te veel medicatie
    - Het bleek toch om een andere diagnose te gaan
    - Andere reden: .....

Follow-up

14. Wanneer verwijst u een patiënt met RLS door:
    - Altijd
    - Als ik de diagnose niet kan stellen
    - Wanneer niet medicamenteuze adviezen onvoldoende zijn
    - Bij problemen met de medicamenteuze behandeling
    - Nooit
15. Heeft de doorverwijzing geholpen bij
    - De diagnose
    - De oppuntstelling van de behandeling
    - Mijn kennis over RLS
    - Verbetering van de subjectieve symptomen van de patiënt
    - Niet
16. Hoe ziet u het verdere verloop van RLS: (meerdere opties mogelijk)
    - Soms dooft de klacht uit
    - Soms kan de behandeling stopgezet worden
    - Er is toch vaak een switch nodig van Rivotril naar Pramipexol
    - Er is toch vaak een switch nodig van Pramipexole naar Rivotril
    - Medicatie wordt jaren aangehouden
    - De behandeling loopt on demand, intermittent
    - Ik bevraag de klachten in latere consultaties
    - De patiënt is uitbehandeld, blijft klachten aangeven

Bedankt voor uw deelname!

Pagina 3 van 3

Na presentatie

VRAGENLIJST Duodecimadaptatie Restless legs syndroom – Aansluitend op de presentatie

VRAGENLIJST Duodecimadaptatie Restless legs syndroom – NA presentatie

(Ingediend bij het Ethisch Comité op 12/11/2018)

Onderzoeksdoel: Toepasbaarheid en haalbaarheid van de geadapteerde richtlijn restless legs nagaan in de praktijk in België.

Informed consent: Als je aan deze vragenlijst meedoet, ga je akkoord dat we je gegevens gebruiken voor onderzoek. We gebruiken enkel je antwoorden, je naam zal nooit ergens vermeld worden. Je bent vrij om te allen tijde te stoppen met het invullen van deze vragenlijst. Indien je nog graag meer info hierover hebt, kan je bijgevoegd document lezen.

Alvast bedankt voor je medewerking!

Deel A – groep demografie

Geslacht:

- Man
- Vrouw

Leeftijd:

- <30 jaar
- 30-39 jaar
- 40-49 jaar
- 50- 59 jaar
- >60 jaar

Ik ben

- HAIO
- Huisarts

Deel B - RLS= Restless legs syndroom

1. Heb je na de presentatie het gevoel dat, in de toekomst, jouw beleid bij een patiënt met RLS anders zal zijn?
   - Ja
   - Nee

Diagnose

2. Ik heb het gevoel dat ik meer inzicht heb in de diagnostiek van RLS:
   - Helemaal oneens
   - Oneens
   - Eens
   - Helemaal eens
3. Hoeveel criteria zijn er om de diagnose van RLS te stellen?
   - 3
   - 4
   - 5
   - 7
   - geen idee
4. Ik ken nu meer diagnoses die ik in mijn differentiaal diagnose moet opnemen bij een patiënt met klachten van rusteloze benen:
   - Helemaal oneens
   - Oneens
   - Eens
   - Helemaal eens
5. Na de presentatie zal ik sneller de diagnose RLS in mijn differentiaal diagnose opnemen:
   - Helemaal oneens
   - Oneens
   - Eens
   - Helemaal eens

Pagina 1 van 2

VRAGENLIJST Duodecimadaptatie Restless legs syndroom – Aansluitend op de presentatie

6. Voor de diagnostiek van RLS zal ik beroep doen op de tweede lijn:
   - Vaker
   - Evenveel
   - Minder

Behandeling

7. Na de presentatie heb ik meer inzicht in de mogelijkheden voor behandeling van RLS:
   - Helemaal oneens
   - Oneens
   - Eens
   - Helemaal eens
8. Welke behandeling zou je in de toekomst opstarten?
   - Geen
   - Niet-medicamenteus
   - Het benzodiazepine Rivotril
   - Andere benzo's (Temesta, ...)
   - Dopamine-agonist (Pramipexole, rotigotine, ropinirol)
   - Anti-epilepticum (gabapentine, pregabaline)
   - Opioid (Tramadol, methadone)
   - Ik laat de specialist beslissen
   - Andere: .....
9. Denk je in de toekomst de in deze LOK aangereikte hulpmiddelen te gebruiken?
   - Ja, ik zou gebruik maken van het formularium
   - Ja, ik zou gebruik maken van de flowchart
   - Ja, ik zou gebruik maken van het formularium samen met de patiënt
   - Ja, ik zou gebruik maken van de flowchart samen met de patiënt
   - Nee, ik doe gewoon verder zoals ik bezig was
10. Hoe vaak zou je in de toekomst de flowchart/het formularium gebruiken?
    - Bij elke patient met klachten
    - Bij mijn eerstvolgende patient met RLS klachten
    - Bij een patient die onvoldoende respons heeft met huidige medciatie
    - Nooit
11. De patiënt betrekken in de keuze van een behandeling vind ik gemakkelijk:
    - Helemaal oneens
    - Oneens
    - Eens
    - Helemaal eens
12. Hoe belangrijk vind je het, na de presentatie, om in de toekomst tijd te maken voor de diagnostiek en de behandeling van patiënten met RLS:
    - Bijkomstig want weinig aan te doen
    - Weinig, ik weet nog steeds niet goed wat ik er mee moet
    - Belanrijk, ik zou er een volledige consultatie aan wijten
    - Belangrijk, ik zou er patiënten voor laten terugkomen
    - Hoofdreden van de consultatie
    - Andere: .....

Welke zijn uw aanvullende opmerkingen over de behandeling van RLS na deze presentatie?

Bedankt voor uw deelname!

Pagina 2 van 2

Bijlage 8: Hulpmiddelen

Flowchart 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 en/of verbetering met dopaminerge medicatie.

Anamnese

Diagnose	Bewegingsdrang	Bijkomende sensaties	Invloed beweging/rust	Invloed dag/nacht
RLS	Aanwezig	Onaangenaam gevoel	Beter door beweging Slechter in rust	Beter overdag Slechter nacht
Nachtelijke krampen	Afwezig	Pijn op voorgrond	Beter door beweging	Voornamelijk in nacht
Claudicatio	Afwezig		Slechter na beweging (staan of wandelen). Beter in rust (lig)	Meer overdag
Radiculopathie	Afwezig	Uitstraling, verdoofd gevoel	Beter 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

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

PBO (anemie)

Ijzerstatus (onderliggende factor - ferriprieve anemie)

Nierfunctie (nierinsufficiëntie)

2. Uitsluiten andere oorzaken onrust in de benen

Glycemie (diabetes)

TSH (hyperthyreoïdie)

Pas op! Secundaire RLS – Acathisie, 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. Lotte De Meerleer (lotte.demeerleer@outlook.be) – ingediend bij Ethisch Comité op 12/11/2018

Flowchart Behandeling

Flowchart voor implementatie:

Stroomdiagram Behandeling Restless Legs

1. Diagnose RLS is gesteld. Patiënt voldoet aan de criteria. (Indien twijfel zie stroomdiagram diagnostiek)

2. Maak een inschatting van de ernst aan de hand van onderstaande IRLS ratingscale[1]

Ratingscale: Door te patiënt in te vullen, met de patiënt te overlopen, zo nodig toelichtingen te geven.						Score
Hoe zou je het discomfort door RLS symptomen in armen/benen scoren?	Heel ernstig (4)	Ernstig (3)	Matig (2)	Mild (1)	Geen (0)	
Hoe zou je de drang om te bewegen door jouw RLS symptomen scoren?	Heel ernstig (4)	Ernstig (3)	Matig (2)	Mild (1)	Geen (0)	
Hoe veel verbetering geeft beweging op jouw RLS symptomen?	Geen (4)	Beperkt (3)	Matig (2)	Volledig /bijna (1)	NVT (0)	
Hoe ernstig is de verstoring van jouw slaap door RLS symptomen?	Heel ernstig (4)	Ernstig (3)	Matig (2)	Mild (1)	Geen (0)	
Hoe ernstig is jouw vermoeidheid en slaperigheid door RLS symptomen?	Heel ernstig (4)	Ernstig (3)	Matig (2)	Mild (1)	Geen (0)	
Hoe ernstig is jouw RLS in zijn geheel?	Heel ernstig (4)	Ernstig (3)	Matig (2)	Mild (1)	Geen (0)	
Hoe vaak heb je klachten van RLS symptomen?	6-7 dagen /week (4)	4-5 dagen /week (3)	2-3 dagen /week (2)	1 dag /week (1)	Geen (0)	
Bij RLS symptomen, hoe ernstig zijn deze op een gemiddelde dag?	8u/dag (4)	3-8u/dag (3)	1-3u/dag (2)	<1u/dag (1)	Geen (0)	
Hoe groot is de impact van RLS op het uitvoeren van dagelijkse taken?	Heel ernstig (4)	Ernstig (3)	Matig (2)	Mild (1)	Geen (0)	
Hoe is de verstoring van jouw gemoed door RLS symptomen? (boos, depressief, verdrietig, angstig, geïrriteerd)	Heel ernstig (4)	Ernstig (3)	Matig (2)	Mild (1)	Geen (0)	

Score 1-10	Score 11-20	Score 21-30	Score 31-40	Intermittent
Licht	Matig	Ernstig	Heel ernstig	

3. Behandelingsopties afhankelijk van ernst:

Niet medicamenteus

Levensstijladvies	Symptoom management
Verminder of vermijd gebruik van alcohol en chocolade	Wandelen en stretchen van aangetaste ledematen
Rookstop	Aanbrengen van warmte (kussen of bad)
Regelmatige lichaamsbeweging	Relaxatie oefeningen
Goede slaaphygiëne	Masseren van aangetaste ledematen
Gewichtsreductie	Gedachten verzetten
Stress reductie	

Voor bovengenoemde adviezen bestaat weinig evidentie. Aangezien deze geen bijwerkingen met zich meebrengen kunnen ze wel overwogen worden.

Overweeg een medicamenteuze behandeling

Serumferritine <75 ng/ml: geef oraal ijzer supplement

Monotherapie:

Eerste lijn	Tweede lijn – OFF Label
Dopamine Agonisten: **Pramipexole (1e keus)** Rotigotine (pleister) Ropinirol (gunstiger?)	A2δ Liganden (anti-epileptica): Gabapentine Pregabaline
	Niet aanbevolen
	Clonazepam (=Rivotril) Opioiden: Oxycodon, Methadon,... Levodopa

In tweede lijn: combinatietherapie mogelijk

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

1. IRLS rating scale IRGN: Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rusen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome Sleep Med. 2003 Mar;4(2):121-32

Flowchart na implementatie:

Stroomdiagram Behandeling Restless Legs

1. Diagnose RLS is gesteld. Patiënt voldoet aan de criteria. (Indien twijfel zie stroomdiagram diagnostiek)

NIET-MEDICAMENTEUS

Aanpassing levensstijl: Verminder of vermijd gebruik van alcohol en chocolade. Rookstop. Regelmatige lichaamsbeweging. Slaaphygiëne. Gewichtsreductie. Stressreductie.

Symptoom Management: Wandelen en stretchen. Aanbrengen van warmte. Relaxatieoefeningen. Massage van aangetaste ledematen. Gedachten verzetten.

Voor bovengenoemde adviezen bestaat weinig evidentie. Aangezien deze geen bijwerkingen met zich meebrengen kunnen ze wel overwogen worden.

Medicatienazicht: Nagaan van acathisie = medicijnen die RLS kunnen uitlokken of verergeren. Voornamelijk: Antidepressiva (TCA, mirtazapine, paroxetine, venlafaxine), neuroleptica (sulpiride, olanzapine, risperidon) en anti-epileptica (topiramaat). Andere: beta-blokkers, anti-emetica, anti-histaminica, l-thyroxine en lithium

2. Maak een inschatting van de ernst aan de hand van onderstaande IRLS ratingscale[1]

Ratingscale: Door te patiënt in te vullen, met de patiënt te overlopen, zo nodig toelichtingen te geven.

In de afgelopen week..	4	3	2	1	0
Over het geheel genomen, hoe zou u het vervelende gevoel van het RLS in uw benen of armen beoordelen?	Zeer ernstig	Ernstig	Matig	Licht	Niet
Over het geheel genomen, hoe zou u de noodzaak om te bewegen vanwege uw RLS beoordelen?	Zeer groot	Groot	Matig	Klein	Niet
Over het geheel genomen, hoeveel verlichting van het vervelende gevoel van uw RLS in uw benen of armen kreeg u door te bewegen?	Geen	Beperkt	Matig	Volledig	NVT
Hoe ernstig was uw slaap verstoord door uw RLS?	Zeer ernstig	Ernstig	Matig	Licht	Niet
Hoe ernstig was uw moeheid of slaperigheid gedurende de dag door uw RLS?	Zeer ernstig	Ernstig	Matig	Licht	Niet
Hoe ernstig was uw Rusteloze Benen Syndroom over het geheel genomen?	Zeer ernstig	Ernstig	Matig	Licht	Niet
Hoe vaak heb je klachten van RLS symptomen?	6-7x/week	4-5x/week	2-3 x/week	1x/week	Niet
Wanneer u RLS klachten had, hoe ernstig waren die klachten dan gemiddeld?	8u/dag	3-8u/dag	1-3u/dag	<1u/dag	Niet
Over het geheel genomen, hoe groot was de invloed van uw RLS op uw vermogen om uw dagelijkse bezigheden uit te voeren, bv om een bevredigend familiaal, huiselijk, sociaal, school- of werkleven te leiden?	Zeer groot	Groot	Matig	Klein	Niet
Hoe ernstig was uw stemming verstoord door uw Rusteloze Benen Syndroom – bijvoorbeeld boos, gedeprimeerd, verdrietig, angstig of prikkelbaar?	Zeer ernstig	Ernstig	Matig	Licht	Geen

Score 1-10 → **Licht**

Score 11-20 → **Matig**

Score 21-30 → **Ernstig**

Score 31-40 → **Heel ernstig**

Intermittent

Overweeg MEDICAMENTEUZE behandeling

Serumferritine <75 ng/ml: geef oraal ijzer supplement

MONOTHERAPIE

1e keuze — Te overwegen bij: Depressie, obesitas/metabool syndroom, valrisico en cognitieve beperkingen

Dopamine Agonisten: Pramipexole, Rotigotine, Ropinirol

OFF Label — Te overwegen bij: chronische pijn, insomnie, angst of een impulscontrolestoornis

A2δ Liganden (anti-epileptica): Gabapentine, Pregabaline

Niet aanbevolen: Clonazepam (=Rivotril), Levodopa

2e lijn — Te overwegen bij: therapieresistente RLS

Oxycodon/Naloxon OF Combinatietherapie

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

1. IRLS rating scale BRON: Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med. 2003 May;4(2):121-32

Formularium

Voor implementatie

Formularium Restless Legs Syndroom

Medicatie Stofnaam	Merknaam	Startdosis /max. dosis	Tijd tot maximaal effect	Halfleven	Meest voorkomende bijwerkingen	Kostprijs	Effectiviteit	Level of Evidence
Pramipexole	Sifrol, Mirapexin, Oprymea	0,125mg/0,54mg (volgens BCFI 0,09) Inname 2-3 uur voor het slapen	Eerste dosis	8-12 uur	Nausea, hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn, nasale congestie ! impulscontrole stoornis (gokverslaving), stemmingswisselingen, psychose. **Augmentatie 9,2%** (minder dan levodopa)	*€ 0,03-0,1 per dag*	Korte termijn Lange termijn **Subjectieve slaap** Objectieve slaap QoL **PLMS**	Level A Level B **Level C** Level U Level B **Level A**
Ropinorol	Requip	0,25mg/4mg Na 2 dagen: + 0,25mg Per week: + 0,5mg	4-10 dagen	6 uur	Nausea, hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn, nasale congestie **Augmentatie** (minder dan levodopa)	*€ 0,01-0,1 per dag*	Korte termijn Lange termijn **Subjectieve slaap** Objectieve slaap QoL	Level A Level B **Level B** Level B Level B
Rotigotine	Neupro	1mg/3mg pleister	1 week	5-7 uur	**Huid-irritatie**, nausea, hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn, nasale congestie	*€ 2-4 per dag*	Algemeen QoL/Slaap	Level A/B Level C
Gabapentine	Neurontin	300mg/2700mg	3-6 dagen	5-7 uur	Slaperigheid overdag, duizeligheid, vochtretentie, gewichtstoename	*€ 0,1-0,45 per dag*	Korte termijn Lange termijn **Subjectieve slaap** Objectieve slaap	Level A Level B **Level A** Level B
Pregabaline	Lyrica	25mg/300mg	3-6 dagen	10 uur	Slaperigheid overdag, duizeligheid, hoofdpijn, vochtretentie	*€ 0,03-0,7 per dag*	Korte termijn **PLMS**	Level A **Level B**
Clonazepam	Rivotril	0,5mg/2mg (5dr/20dr)	Eerste dosis	**30-40 uur**	Slaperigheid, duizeligheid, ochtendlijke hang-over	*€ 0,08-0,2 per dag*	Korte termijn	Level C
Levodopa	Prolopa	50mg/200mg	Eerste dosis	1,5-2 uur	Augmentatie, Rebound	*€ 0,05 per dag*	Korte/lange termijn	Level C

Gemaakt door Dr. Nele Strijbol en Dr. Lotte De Meerleer

Ander medicatie die in kader van RLS onderzocht werden, maar waarvoor onvoldoende bewijskracht is en dus niet worden aanbevolen:

Talipexole, Clonidine=Dixarit=Catapressan, Oxcarbamazepine=Trileptal, Levetiracetam=Keppra, Lamotrigine=Lambipol, Terguride, Lisuride, Sumanirole, Piribidine, Tramadol, Methadon, Oxycodon,...

Bromocriptine en Pergolide worden afgeraden omwille van ernstige bijwerkingen zoals hartklepfibrose en augmentatie.

Cabergoline wordt ook afgeraden omwille van de bijwerkingen

Na Implementatie

Formularium Restless Legs Syndroom

Een medicamenteuze behandeling voor RLS wordt overwogen bij matig ernstige tot ernstige klachten – IRLS >20
Voor de start moet acathisie nagegaan worden en kan er bij een serumferritine < 75µg een ijzer supplementatie overwogen worden.

Klasse	Stofnaam	Merknaam	Startdosis	Opbouw	Max dosis	Tijd tot max effect	T1/2	Kostprijs
Dopamine-Agonisten								
	Pramipexole	Oprymea Sifrol Mirapexin	0,09mg 2-3 uur voor het slapen	Elke 4-7 dagen + 0,09mg	0,54mg	Eerste dosis	8-12 uur	€- €€ Terugbetaling mogelijk
	Ropinorol	Requip	0,25mg 1-3 uur voor het slapen	Na 2 dagen: + 0,25mg Nadien per week: + 0,5mg	4mg	4-10 dagen	6 uur	€
	Rotigotine Pleister	Neupro	1mg/24u	Op titreren met 1mg per week	3mg/24u	1 week	5-7 uur	€€€
	Levodopa	Prolopa	50mg		200mg	Eerste dosis	1,5-2 uur	€
Effectiviteit: Pramipexole, Ropinorol: Matig-Hoge aanbeveling voor primaire RLS, voorkeur bij patiënten met depressie, obesitas/metabool syndroom, valrisico en cognitieve beperkingen. GRADE 1B Rotigotine voor symptomen van RLS overdag. GRADE 2B Lage aanbeveling voor Levodopa bij intermittente behandeling of als diagnostische test. GRADE 2C								
Meest voorkomende bijwerkingen: Nausea, hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn, nasale congestie. Rotigotine: Huidirritatie ! impulscontrole stoornis (gokverslaving), stemmingswisselingen, psychose. **! Augmentatie** (minder bij Pramipexole, Ropinirol, Rotigotine dan levodopa)								
A2δ-liganden – OFF LABEL								
	Gabapentine	Neurontin	300mg	geen info gekend voor RLS	2700mg	3-6 dagen	5-7 uur	€-€€
	Pregabaline	Lyrica	25mg		300mg	3-6 dagen	10 uur	€-€€
Effectiviteit: Matige-Hoge aanbeveling voor primaire RLS, voorkeur bij patiënten met chronische pijn, insomnie, angst of een impulscontrolestoornis. GRADE 1B								
Meest voorkomende bijwerkingen: Slaperigheid overdag, duizeligheid, vochtretentie, gewichtstoename, hoofdpijn								
Opioïden – OFF LABEL								
	Oxycodon/ Naloxone	Targinact	5mg/2,5mg Om de 12 uur	Wekelijks op titreren. Vaak voldoende met 20mg/10mg	60mg/30mg	Niet gekend	1 uur	€€
Effectiviteit: 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								
Meest voorkomende bijwerkingen: Hoofdpijn, sufheid, obstipatie, nausea, vermoeidheid. Bij overdosering risico op ademhalingsdepressie.								
Benzodiazepines – OFF LABEL								
	Clonazepam	Rivotril	0,5mg=5dr	Geen info gekend bij RLS	2mg=20dr	Eerste dosis	30-40 uur	€
Effectiviteit: lage aanbeveling voor gebruik bij matige gevallen van primaire RLS. GRADE 1B								
Meest voorkomende bijwerkingen: Slaperigheid, duizeligheid, ochtendlijke hang-over								

Door Dr. Nele Strijbol, bij vragen/opmerkingen graag contact via nelestrijbol@gmail.com – Laatste update 04/2019 – ikv masterproef: Duodecimadaptatie RLS Behandeling. Bronvermelding daar terug te vinden.

Toelichtingen: OFF LABEL: niet voor de indicatie restless legs syndroom erkend door EMA/FDA. **GRADE:** 1-3 Graad van aanbeveling. A-C Bewijskracht van de aanbeveling.
Kostprijs: €= goedkoop volgens BCFI. **€€=** **€€€=** - Bij de opioïden en benzodiazepines is er geen tussenkomst.

Bijlage 9: Overzicht aanbevelingen uit geadapteerde richtlijn

Hieronder kan je de aanbevelingen uit de geadapteerde richtlijn terugvinden. Voor verdere toelichtingen en basis van aanbeveling: raadpleeg de desbetreffende masterproef.
Diagnostiek – De Meerleer Lette; Behandeling – Strijbol Nele

Diagnostiek

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

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 impuls controle 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)

Verwijzing
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.