

Richtlijn diagnostiek en behandeling van Restless Legs Syndrome.

Versies:

A.M.G Sas, A.J.W Boon

maart 2008

M.T. de Graaf, A.J.W. Boon

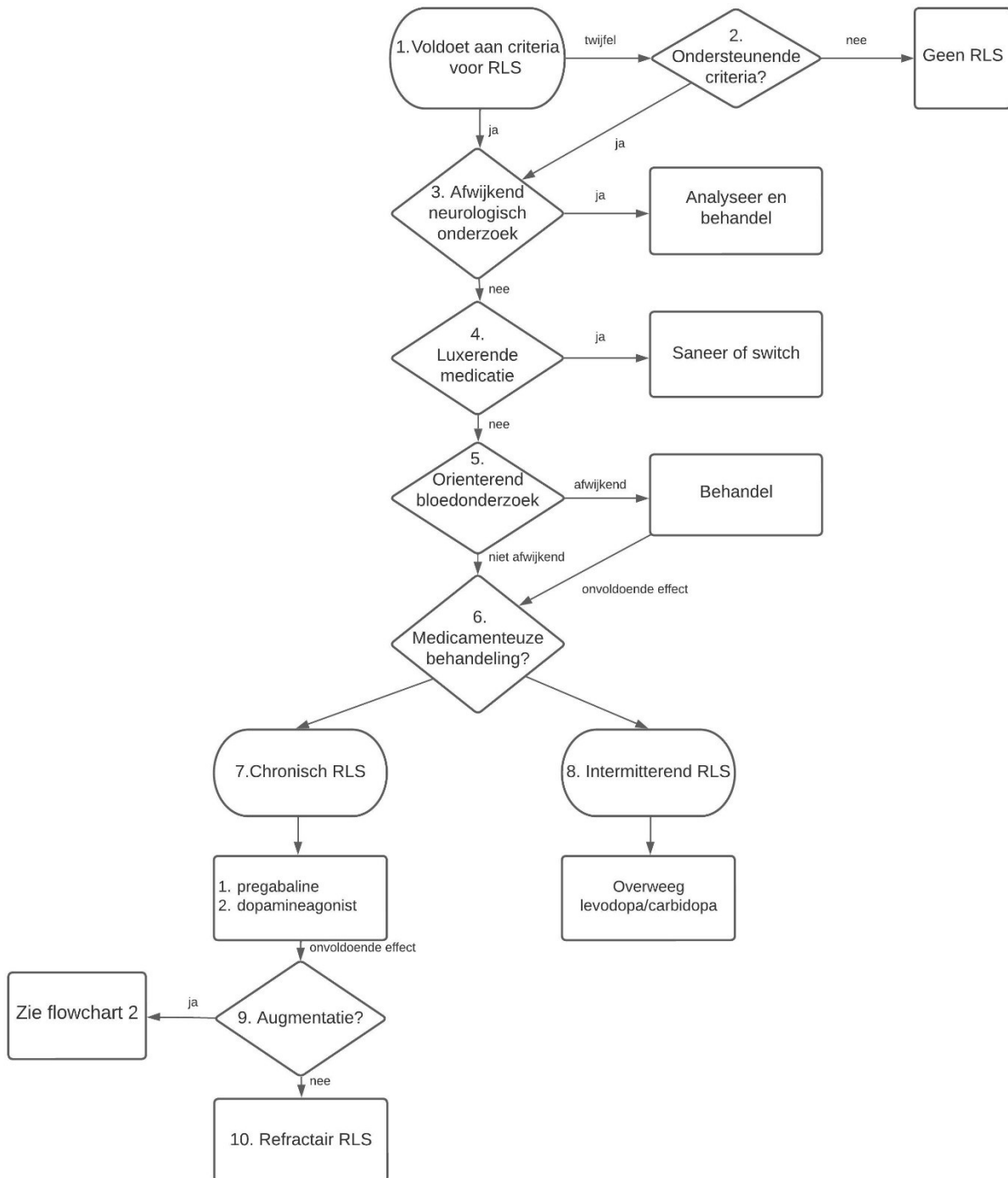
revisie juni 2013

M.H. van Coevorden – Hameete, A.J.W. Boon, M. Louter

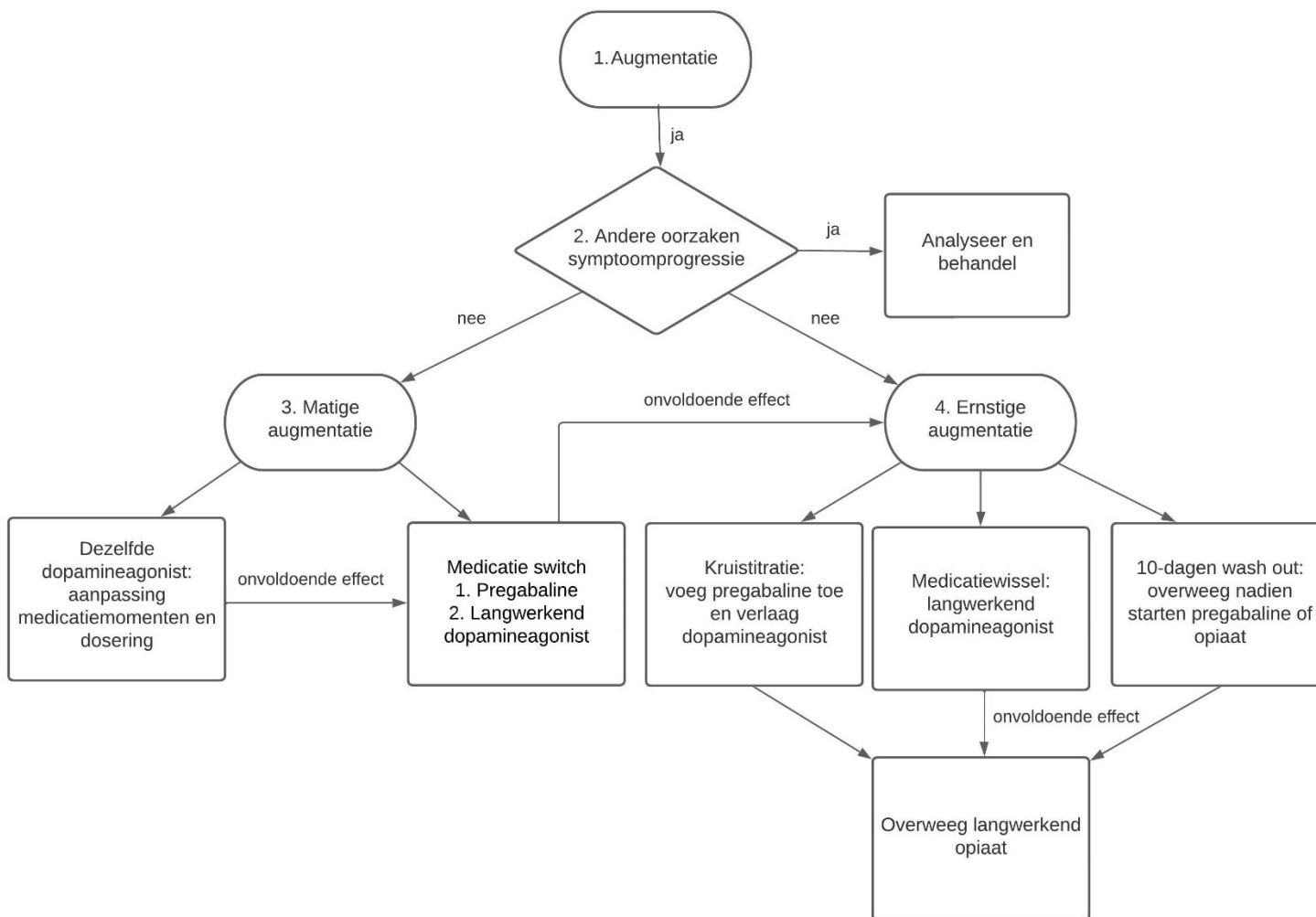
revisie januari 2023

Disclaimer 1 januari 2015 De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

Flowchart 1: Diagnostiek en behandeling van Restless Legs Syndrome



Flowchart 2: Behandeling van augmentatie



Toelichting flowchart 1: Diagnostiek en behandeling Restless Legs Syndrome

1) **Voldoet aan criteria RLS**

Om de diagnose RLS te stellen moet er worden voldaan aan alle van de volgende 5 criteria (volgens de International Classification of Sleep Disorders 3)

1. Drang om de benen te bewegen, meestal (maar niet altijd) gepaard gaan met een vervelende sensatie aan de benen
2. De sensaties en drang om de benen te bewegen beginnen of verergeren tijdens een periode van rust of inactiviteit
3. De sensaties en drang om de benen te bewegen verdwijnen geheel of gedeeltelijk door de benen te bewegen, de verbetering duurt zo lang de beweging aanhoudt
4. De sensaties en drang om de benen te bewegen tijdens rust nemen toe tijdens de avond en/of nacht
5. Bovenstaande klachten kunnen niet anders worden verklaard (door bijv. myalgie, oedeem, krampen)

De klachten bevinden zich meestal in de benen maar kunnen zich ook uitbreiden naar de armen.

2) **Ondersteunende criteria**

1. De aanwezigheid van periodic limb movements in sleep (PLMS)
2. Goede respons op dopaminerge medicatie
3. Eerstegraads familielid met RLS
4. Afwezigheid van slaperigheid overdag

Indien er twijfel is of er aan de kerncriteria wordt voldaan kan worden gekozen voor een proefbehandeling met één dopamineagonist (bij voorkeur pramipexol met een maximum dosering van 0.25 mg) ter beoordeling van dopamine responsiviteit van de symptomen. Ook kan worden overwogen een polysomnografie (PSG) te verrichten om PLMS als ondersteunend criterium aan te tonen.

3) **Afwijkend (neurologisch) onderzoek**

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen:

- *Primair/ idiopathisch RLS*: in het algemeen debuutleeftijd 20-40 jaar, positieve familieanamnese, langzame progressie
- *Secundair RLS*: in het algemeen debuutleeftijd > 40 jaar, minder vaak positieve familieanamnese, snelle progressie, geassocieerd met andere aandoeningen; polyneuropathie, myelopathie, radiculopathie, painful legs and moving toes, neurodegeneratieve aandoeningen (M. Parkinson, SCA, M. Huntington of hereditaire spastische paraparese), ijzerebreksanemie (bijv tijdens zwangerschap), nierfalen.

Let bij het lichamelijk onderzoek daarom op tekenen van een onderliggende neurologische aandoening (zoals hierboven beschreven) en heb daarnaast aandacht voor een bredere (niet-neurologische) differentiaal diagnose van onrustige benen/ onaangename sensaties in de benen zoals veneuze/ arteriële insufficiëntie, artritis, nachtelijke spierkrampen, motore tics, acathisie.

Besteed daarnaast aandacht aan de aanwezigheid van andere slaapproblemen zoals bijv obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) die een andere behandeling dan RLS behoeven. Indien

er uitsluitend sprake is van insomnie behandel dan eerst RLS, indien de insomnie na adequate behandeling van RLS persisteert overweeg dan een PSG te verrichten.

4) Luxerende medicatie

Verschillende soorten medicatie kunnen RLS-klachten induceren of verergeren:

- Antidepressiva: zowel tricyclische antidepressiva als SSRIs, bupropion is het enige antidepressivum waarvan bekend is dat het RLS niet verergert.
- Neuroleptica: bijv risperidon, clozapine, quetiapine
- Anti-emetica: bijv metocloperamide
- Antihistaminica
- Calciumkanaalblokkers
- Lithium

5) Oriënterend bloedonderzoek

- Bepaal: ureum, kreatinine, Hb, ijzer, ferritine, transferrine
- Afkapwaarden: serum ferritine > 75 ug/L , transferrine > 45%.
Let op dat actieve infectie/ inflammatie/ maligniteit de ferritinewaarde kan verhogen. In dat geval is er vaak een verlaagd serum transferrine (negatief acute fase eiwit).
- IJzersuppletie:
Ferrofumaraat 2x/ week 100 mg met vitamine C 1 dd 100 mg (volgens NHG standaard anemie).
Overweeg intraveneus ijzer bij ferritine < 100 ug/L en transferrine saturatie < 45%.
Bij orale suppletie controle serum ferritine elke 3 maanden. Indien onvoldoende verbetering van klachten na normaliseren serum ferritine overweeg dan overige medicamenteuze behandeling voor RLS.

6) Medicamenteuze behandeling

Er is onvoldoende bewijs voor leefstijladviezen (o.a. slaap hygiëne, matigen van alcohol en cafeïne) in de behandeling van RLS. Uiteraard kunnen deze leefstijladviezen wel een losstaand effect hebben op bijkomende slaapproblemen (maak eventueel gebruik van de folder "Slaaphygiëne" op Intranet).

Overweeg alleen medicamenteuze behandeling indien de symptomen een duidelijke impact hebben op de kwaliteit van leven. De keuze voor medicamenteuze behandeling hangt mede af van de co-morbiditeit en of er sprake is van chronisch danwel intermitterend RLS.

Tabel 1: Medicamenteuze opties bij Restless Legs Syndrome

Middel	Startdosis	Gebruikelijke dosis	Indicatie	Bijwerkingen	Contra-indicaties
DOPAMINEPRECURSORS- EN AGONISTEN					
Levodopa/ carbidopa	125 mg	125 mg, incidenteel (1 uur voor) moment van hinderlijke klachten. Max 2-3x/week.	Sporadisch RLS (bijv bij lange vliegreis) of RLS tijdens zwangerschap. CAVE augmentatie	Misselijkheid, slaperigheid, hallucinaties, impulsregulatiestoornissen	Angst, impulsregulatiestoornis, lever- of nierinsufficiëntie, ernstige orthostase
Pramipexol	0.125 mg	0.125 mg tot 0.75 mg p.o., 2-3 uur voor het slapen gaan	Chronisch RLS: te gebruiken bij patiënten met medicatie die van invloed is op de leverenzymen	Misselijkheid, slaperigheid, hallucinaties, impulsregulatiestoornissen	Angst, impulsregulatiestoornis, lever- of nierinsufficiëntie, ernstige orthostase
Ropinirol	0.25 mg	0.25 mg tot 4 mg p.o., 2-3 uur voor het slapen gaan	Chronisch RLS: te gebruiken bij patiënten met nierfunctiestoornissen	Misselijkheid, slaperigheid, hallucinaties, impulsregulatiestoornissen	Angst, impulsregulatiestoornis, lever- of nierinsufficiëntie, ernstige orthostase
Rotigotine	1 mg	1-3 mg transdermaal	Chronisch RLS: te gebruiken bij patiënten met klachten overdag of sliktstoornis	Misselijkheid, slaperigheid, hallucinaties, impulsregulatiestoornissen	leverfunctiestoornissen
ALFA-2-DELTA LIGANDEN					
Pregabaline	75 mg	150-450 mg oraal, 2-3 uur voor het slapen gaan	Chronisch RLS	Duizeligheid, slaperigheid, oedeem	Overgewicht, depressie, hartfalen, suicidaliteit, nierfunctiestoornissen
OVERIG					
Oxycodon directe afgifte/ vertraagde afgifte	5/2.5 mg	5/2.5 mg tot 40/20 mg p.o.	Overweeg bij refractair RLS	Vermoeidheid, obstipatie, misselijkheid, hoofdpijn, droge mond, jeuk, OSAS, myoclonus, cognitieve achteruitgang	Verslavingsgevoeligheid
Clonazepam	0.5 mg	0.5-1.0 mg p.o. voor het slapen gaan	Overweeg bij RLS tijdens zwangerschap		
Apomorfinepomp			Overweeg bij refractair RLS		

7) Chronisch RLS

Chronisch RLS: onbehandeld gedurende 1 jaar ten minste 2 keer per week klachten.

Afhankelijk van de patientkarakteristieken (zie contra-indicaties: tabel 1) kan worden gekozen voor:

- alfa-2-delta liganden (pregabaline, voor gabapentine is onvoldoende bewijs (echter op basis van expert opinion in de dagelijkse praktijk wel effectief gebleken), gabapentine enacarbil is in Nederland niet verkrijgbaar)
- dopamineagonisten (ropinirol, pramipexol, rotigotine)

Indien er geen contra-indicatie bestaan wordt aanbevolen te starten met pregabaline ivm het hogere risico op augmentatie bij dopamineagonisten. Indien je kiest voor een dopamineagonist houdt de dosering dan zo laag als mogelijk en geeft goede uitleg over augmentatie aan de patiënt. Schrijf geen hogere dosering voor dan de maximale dosering (zie tabel 1). Het gebruik

van levodopa wordt alleen nog bij intermitterende klachten geadviseerd vanwege de zeer grote kans op augmentatie (ten opzichte van dopamineagonisten). Indien er twijfel is over de diagnose kan worden overwogen juist voor een dopamineagonist te kiezen zodat het effect hiervan kan worden meegenomen in de ondersteunende criteria voor RLS.

8) Intermitterend of mild RLS

Intermitterend RLS: onbehandeld gedurende 1 jaar minder dan 2 keer per week klachten maar ten minste 5 episodes gedurende het leven.

Eventueel kan worden overwogen om op zeer hinderlijke momenten (bijv bij een lange auto- of vliegreis) levodopa/ carbidopa te gebruiken.

Zwangerschap:

RLS komt 2-3 x vaker voor tijdens zwangerschap dan in de algemene populatie met een piek in het derde trimester. Maak voor behandeling een goede afweging tussen de ernst van de symptomen en het risico van medicatiegebruik voor patiënte en ongeboren kind. Hanteer hierbij de volgende basisprincipes:

- > Overweeg andere veel voorkomende problemen tijdens zwangerschap zoals spierkrampen en perifeer oedeem als oorzaak van de klachten.
- > Controleer laagdrempelig de ijzerstatus en suppleer zo nodig.
- > Behandel pas na het 1ste trimester, doseer zo laag mogelijk en voor een zo kort mogelijke periode. Evalueer regelmatig, in ieder geval na de bevalling. Er kan uit de volgende middelen worden gekozen:

- Clonazepam 0.5-1.0 mg p.o. in de avond.
- Levodopa/carbidopa 125 mg p.o in de avond. CAVE 1) geen benseraside ivm nadelig effect op botopbouw foetus. 2) dopaminergica remmen lactatie.
- Indien zeer ernstig en therapie resistent overweeg lage dosis oxycodon (max 20 mg)

9) Augmentatie

Overweeg of er sprake kan zijn van augmentatie (zie flow chart 2).

10) Refractair RLS

Indien er onvoldoende effect is van monotherapie in maximale dosering kan het volgende worden overwogen:

- 1) Combinatietherapie van pregabaline en dopamineagonist
- 2) Langwerkend opiaat
- 3) In uiterste gevallen kan (in overleg met dr Boon) nog een apomorfinepomp worden overwogen. Hier is echter weinig evidence voor.

RLS is een chronische aandoening, echter de intensiteit van de klachten kunnen over de tijd wel fluctueren. Evalueer na 3 maanden klachten en overweeg terug te gaan naar monotherapie of de opiaten af te bouwen en opnieuw te starten met bij voorkeur pregabaline.

Toelichting flowchart 2: Behandeling van augmentatie

1) **Augmentatie**

Augmentatie is verergering van RLS klachten geïnduceerd door dopaminerge medicatie, dit kan zich uiten in; eerder begin van de klachten op de dag, sneller optreden van de klachten in rust, spreiding van de klachten naar andere delen van het lichaam, toename in intensiteit van de klachten, paradoxaal effect van een hogere dosering medicatie of kortere werkingsduur medicatie.

Augmentatie treedt sneller op bij kortwerkende dopaminerge medicatie (levodopa, ropinirol, pramipexol) dan langwerkende medicatie (rotigotine).

Risicofactoren voor augmentatie zijn oudere leeftijd, familiale RLS, ernstige RLS, langdurige behandeling met dopaminerge medicatie of hoge dosering van dopaminerge medicatie.

2) **Andere oorzaken van symptoomprogressie.**

Het is belangrijk om augmentatie te onderscheiden van normale progressie/ fluctuatie van RLS of verergering door externe factoren (bv ijzeregebrek, SSRI gebruik, zwangerschap, medicatieontrouw, co-morbiditeit). Het is daarom aan te bevelen om in het geval van augmentatie altijd opnieuw bloedonderzoek te verrichten. Ook kunnen de klachten in de ochtend toenemen in het kader van een "end of dose" effect.

3) **Matige augmentatie**

Van matige augmentatie kan men spreken indien 1) vroeger optreden van klachten op de dag; 2) dosis dopaminerge medicatie < maximale dosis; 3) milde discomfort ten gevolge van de klachten; 4) geen voorgaande dosisverhoging boven de dosering die in het verleden effectief was.

Er zijn 2 verschillende strategieën:

Houdt dezelfde dopamine agonist:

- 1) Verdeel dezelfde totale dosering medicatie over 2 giften
- 2) Vervroeg de dosis tot voor het moment dat de klachten optreden

Indien deze opties falen:

- 3) Overweeg het verhogen van de dosis tot ten hoogste de maximale toegestane dagelijkse hoeveelheid. Indien de patiënt 2 giften per dag neemt begin dan met de vroegste gift op de dag. Indien patiënt 's nachts wakker wordt van de klachten verhoog dan ook de dosis voor het slapen gaan.

Medicatiewissel:

- 1) Switch naar pregabaline.

Deze kan worden gestart naast de dopamineagonist alvorens deze af te bouwen of de dopamineagonist kan worden afgebouwd om na een medicatievrije periode met pregabaline starten.

- 2) Switch naar rotigotine of andere langwerkende dopamineagonist. Gebruik hiervoor de tabel 2 met equipotente dosering van dopamineagonisten.

Tabel 2. Equipotente doseringen dopamineagonisten

Pramipexol	Ropinirol	Rotigotine
0.5	2	2
1	4	4
1.5	6	6
2	8	6-8
3	12	6-8

Indien deze strategieën falen, overweeg dan de opties onder ernstige augmentatie.

4) **Ernstige augmentatie**

Van ernstige augmentatie kan met spreken als de symptomen uitbreiden naar andere ledematen en zeer hinderlijk zijn of wanneer er een veel hogere dosering dopamineagonisten nodig is dan in het verleden therapeutisch effectief was. Het doel is dan om de dosis kortwerkende dopaminerge medicatie te verlagen of in het geheel te staken en te starten met langwerkende dopaminerge medicatie, een alfa2-delta ligand of in ernstige gevallen een langwerkend opiaat. Er zijn 3 verschillende strategieën:

Kruistitratie:

Voeg een alfa2-delta ligand toe en verlaag nadien langzaam de dosis dopamineagonist met het doel deze volledig te staken indien mogelijk.

Medicatiewissel:

Switch naar rotigotine of een andere langwerkende dopamineagonist.

Gebruik hiervoor tabel 2, met equipotente dosering van dopamineagonisten

10-dagen washout:

Evalueer nadien of medicamenteuze behandeling nog noodzakelijk is. Indien dit het geval is start dan met een alfa2-delta ligand of een opiaat.

Indien al deze strategieën falen en patiënt heeft gedurende dag langdurige klachten overweeg dan met een langwerkend opiaat te starten.

Literatuur

- 1) Restless legs syndrome en periodic limb movement disorder – Diagnose en behandeling. Louter et al. Nascholingsartikel Nervus. 03-2019.
- 2) American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien et al. AASM. 2014.
- 3) The appropriate use of opioids in the treatment of refractory restless legs syndrome. Silber et al. Mayo Clinics Proceedings. 01-2018.
- 4) The influence of anti-depressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: a systematic review. Sleep Medicine Reviews. 06-2017.
- 5) Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/ Willis Ekbom disease during pregnancy and lactation. Picchiatti et al. Sleep Medicine Reviews. 10-2014.
- 6) Iron for the treatment of restless legs syndrome (review). Trotti et al. Cochrane Library. 2019.
- 7) Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/ Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. Garcia-Borreguero et al. Sleep Medicine. 01-2016
- 8) Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults. Winkelman et al. American Academy of Neurology. 08-2016.
- 9) The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. Silber et al. Mayo Clinic Proceedings. 07-2021.
- 10) Treatment of restless Legs Syndrome: Evidence-Based Review and Implications for Clinical Practice (Revised 2017). Winkelman et al. Movement Disorders. 05-2018.
- 11) Restless legs syndrome. Manconi et al. Nature Reviews. 07-2021.
- 12) Apomorphine in Restless legs syndrome: an exploratory study. Tribl et al. JNNP. 02-2005.