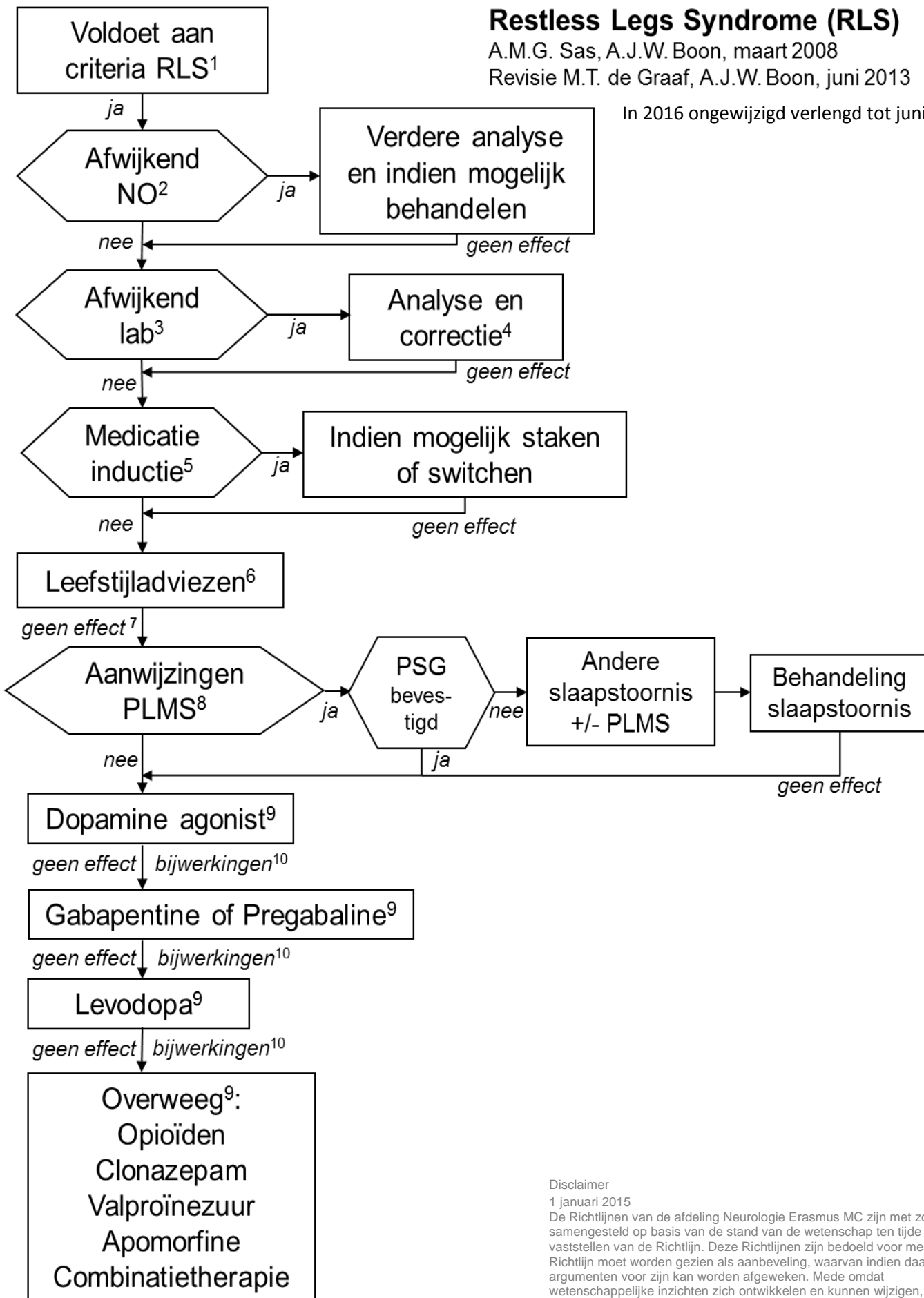


# Restless Legs Syndrome (RLS)

A.M.G. Sas, A.J.W. Boon, maart 2008

Revisie M.T. de Graaf, A.J.W. Boon, juni 2013

In 2016 ongewijzigd verlengd tot juni 2018



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 oormak of inhoud van de richtlijnen

# Toelichting flowchart Restless Legs Syndrome (RLS)

## 1. 4 essentiële criteria RLS:

1. De drang om de benen te bewegen, vaak gepaard gaand met of veroorzaakt door een oncomfortabel of onaangenaam gevoel in de benen.
2. Het onaangename gevoel of drang de benen te bewegen ontstaat of neemt toe in rust of inactiviteit.
3. Het onaangename gevoel of drang de benen te bewegen verdwijnt geheel of gedeeltelijk bij bewegen.
4. Het onaangename gevoel of drang de benen te bewegen is erger 's avonds of 's nachts dan overdag.

## Ondersteunende criteria:

- Goede respons op dopaminerge medicatie
- Aanwezigheid van PLMS
- Positieve familie anamnese voor RLS

## 2. Afwijkend neurologisch onderzoek:

Aanwijzingen voor polyneuropathie, myelopathie, radiculopathie, painful legs and moving toes, nachtelijke krampen, arthritis, veneuze insufficiëntie, claudicatio; neurodegeneratieve aandoeningen zoals M. Parkinson, SCA, M. Huntington of hereditaire spastische paraparese.

## 3. Laboratoriumonderzoek:

Ureum, kreatinine, Hb, ijzer, ferritine, transferrine

## 4. Correctie afwijkend laboratoriumonderzoek:

- Bij ijzergebrek (anemie)
- Bij ferritine  $<50 \mu\text{g}$
- Bij nierfunctiestoornissen

## 5. Medicamenteuze inductie:

Tricyclische antidepressiva, SSRI's, lithium, MAO-remmers, neuroleptica, amfetamine, metoclopramide, antihistaminica, fenytoïne, calciumkanaalblokkers.

## 6. Leefstijladviezen (bij lichte tot matige RLS):

Goede slaaphygiëne (regelmatige slaap-waaktijden, voldoende nachtrust); vermindering alcohol, cafeïne en roken m.n. in de avond; vermijden stress; voldoende beweging maar niet laat op de avond; heet bad of massage voor slapen gaan.

## 7. Geen effect: als leefstijladviezen na 4 weken niet effectief zijn.

## 8. Aanwijzingen voor Periodic Limb Movement Syndrome (PLMS):

Vragen naar plotse bewegingen van de benen, met name 's nachts, en vermoeidheidsklachten overdag. Kan voorkomen tijdens slaap of waak. 80-85% van de patiënten met RLS heeft ook PLMS (gedefinieerd als  $>5$  beenbewegingen per uur tijdens de slaap).

## 9. Medicamenteuze behandeling (bij ernstige RLS):

Er zijn geen vergelijkende studies naar de effectiviteit van de verschillende Klasse I middelen, behoudens Pramipexol versus Levodopa waarbij geen verschil in effectiviteit werd gevonden. De eerste voorkeur gaat echter uit naar dopamine agonisten vanwege het lagere risico op augmentatie (zie 9.).

#### *Klasse I bewijs:*

- Pramipexol: 0,125 mg 2-3 uur voor het slapen gaan, daarna zo nodig elke 2-3 weken ophogen naar 0,25 – 0,5 – 0,75 mg. Maximale dosering voor deze indicatie is 0,75 mg per dag.
- Ropinirol: 0,25 mg 2-3 uur voor het slapen gaan, vervolgens indien geen effect ophogen naar 0,5 mg, daarna zo nodig elke 2-3 weken met 0,5 mg ophogen. Maximale dosering voor deze indicatie is 4 mg per dag.
- Rotigotine pleister: 1 mg/24 uur, zo nodig elke 2-3 weken verhogen met 1 mg/24 uur tot maximale dosering 3 mg/24 uur.
- Gabapentine: 300 mg 3 uur voor het slapen gaan. Maximale dosering 2400 mg per dag.
- Pregabaline: 150 mg 2-3 uur voor slapen gaan. Maximale dosering 450 mg per dag.
- Levodopa: 62,5 mg voor de nacht. Per 2 weken op te hogen met 62,5 mg tot maximaal 250 mg. Bijwerkingen: augmentatie, impulscontrole stoornissen. Kan ook gebruikt worden voor incidenteel gebruik, bijvoorbeeld bij een lange autorit of vlucht.

#### *Klasse II bewijs:*

- Opioiden: Oxynorm of Oxycontin (langwerkend) 5-10 mg voor de nacht.
- Clonazepam: 0,5 mg voor de nacht. Zo nodig op te hogen in periodes van 2 weken met 0,5 mg tot maximaal 2 mg.
- Valproïnezuur chrono: 600 mg voor de nacht.

#### *Klasse III bewijs:*

- Apomorfine: eerst Apomorfine test, als positief dan lage dosis (0,5 mg/uur) gedurende avond en nacht.

#### *Klasse IV bewijs:*

- Combinatietherapie: combinaties van bovenstaande medicatie.

### **10. Neveneffecten en bijwerkingen medicamenteuze behandeling:**

- Augmentatie: bij het ophogen van de dosis nemen de klachten in de avond toe, beginnen de klachten eerder op de dag of is er spreiding van de klachten naar andere lichaamsdelen zoals armen, romp of gelaat. Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen 'early morning rebound of symptoms' (a.g.v. afnemende plasmaconcentratie van de medicatie), natuurlijk beloop van de symptomen (bijvoorbeeld verergering door leefstijl of drugs) en augmentatie. Augmentatie ontstaat vaak enkele maanden na start van de behandeling. Een laag ferritine gehalte is geassocieerd met augmentatie. Augmentatie komt voor bij de dopamine agonisten: Pramipexol (4,3-22,4%), Ropinirol (1,5-9,1%), Rotigotine pleister (13,2%) en bij Levodopa (9,8-80%). Augmentatie kan voorkomen worden door ijzersuppletie bij een te laag ferritine gehalte en door de dopaminerge medicatie zo laag mogelijk te doseren of te spreiden over de dag (1<sup>e</sup> dosering aan het einde van de middag, 2<sup>e</sup> dosering voor het slapen gaan). Er zijn onvoldoende gegevens bekend over vertraagde afgifte preparaten van dopamine agonisten en het voorkomen van augmentatie. Als er sprake is van milde augmentatie, kan de medicatie eerder op de avond of in 2 doses gegeven worden. Een andere optie is om te switchen naar een ander dopaminerg medicijn of gabapentine/pregabaline. Als ernstige augmentatie optreedt, moet Levodopa omgezet worden in één van de dopamine agonisten. Bij augmentatie bij gebruik van dopamine agonisten, kan beter overgestapt worden op gabapentine of pregabaline. Een andere optie is om de dopaminerge medicatie lager te doseren en een 2<sup>e</sup> medicijn (gabapentine, pregabaline of opioïd) toe te voegen. Als de augmentatie verdwijnt, kan na 3-6 maanden geprobeerd worden om de dopaminerge medicatie opnieuw te starten of op te hogen. Als er echter opnieuw augmentatie optreedt, moet monotherapie met niet-dopaminerge medicatie voortgezet worden.
- Impulscontrolestoornissen: zoals gokken, pathologisch kopen, hypersexualiteit en compulsief eten. Geassocieerd met een hogere dosering dopamine (agonisten), voorgeschiedenis van drugsgebruik,

mannelijk geslacht en positieve familie-anamnese van gokken. Het is echter ook beschreven bij de lage doseringen zoals gebruikt bij RLS.

- Huidreacties: bij 58% van de patiënten ontstaan bij gebruik van de Rotigotine pleister lokale huidreacties.

### **Literatuur**

- Rios Romenets S, Postuma RB. Treatment of Restless Legs Syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2013 May 24 (Epub).
- Wilt T, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome. *JAMA Intern Med* 2013;173:496-505.
- Garcia-Borreguero D, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385-96.
- Leschziner G, Gringas P. Restless legs syndrome. *BMJ* 2012;344:38-41.
- Garcia-Borreguero D, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurology* 2011;11:28-40.
- Montagna P. The treatment of restless legs syndrome. *Neurol Sci* 2007;28:S61-6.
- Garcia-Borreguero D, et al. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:742-52.
- Benes H, et al. Definition of Restless Legs Syndrome, How to Diagnose It, and How to Differentiate It from RLS Mimics. *Mov Disord* 2007;22:S401-S408.
- Conti CF, et al. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Disord* 2007;22:1943-51.
- Trenkwalder C, et al. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1404-10.
- Eisensehr I, et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004;251:579-83.
- Lesage S, Hening WA. The Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder: A Review of Management. *Seminars in Neurology* 2004;24:249-59.
- Garcia-Borreguero D, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-9.