

- 10 Reng M, Lock G, Messmann H, Fuerst A, Schölmerich J. Praeklinische Notfallmedizin. Akutes Abdomen. Der Internist 1998;39:161-70.
- 11 Bell R. Diagnosing the causes of abdominal pain in children. Practitioner 1996;240:598-604.
- 12 Stone R. Acute abdominal pain. Lippincott's Prim Care Pract 1998;2:341-57.
- 13 Bruppacher R, Gyr N, Fisch T. Abdominal pain, indigestion, anorexia, nausea and vomiting. Ballière's Clin Gastroenterol 1988;2:275-93.
- 14 Stone R. Primary care diagnosis of acute abdominal pain. Nurse Pract 1996;21:19-39.
- 15 Kelso LA, Kugelmas M. Nontraumatic abdominal pain. AACN Clin Issues 1997;8:437-48.
- 16 Eskelinen M, Ikonen J, Liponen P. Clinical diagnosis of acute appendicitis. A prospective study of patients with acute abdominal pain. Theor Surg 1992;7:81-5.
- 17 John H, Neff U, Kelemen M. Appendicitis diagnosis today: clinical and ultrasonic deductions. World J Surg 1993;17:143-9.
- 18 Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Ann Emerg Med 1986;15:557-64.
- 19 Izbicki JR, Knoefel WT, Wilker DK, Mandelkow HK, Mueller K, Siebeck M, et al. Accurate diagnosis of acute appendicitis: a retrospective and prospective analysis of 686 patients. Eur J Surg 1992;158:227-31.
- 20 Bemelman WA, Kievit J. Fysische diagnostiek – loslaatpijn. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:300-3.
- 21 Jones PF. Practicalities in the management of the acute abdomen. Br J Surg 1990;77:365-7.
- 22 Hallan S, Asberg A, Edna TH. Estimating the probability of acute appendicitis using clinical criteria of a structured record sheet: the physician against the computer. Eur J Surg 1997;163:427-32.
- 23 Dixon JM, Elton RA, Rainey JB, McLeod DAD. Rectal examination in patients with pain in the right lower quadrant of the abdomen. BMJ 1991;302:386-88.
- 24 Rasmussen OO, Hoffman J. Assessment of the reliability of the symptoms and signs of acute appendicitis. J Royal Coll Surg 1991;36:373.
- 25 Andersson RE, Hugander AP, Ghazi SH, Ravn H, Offenbartl SK, Nystrom PO, et al. Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis. World J Surg 1999;23:133-40.
- 26 Korner H, Soreide JA, Sondenaa K. Diagnostic accuracy of inflammatory markers in patients operated on for suspected appendicitis: a receiver operating characteristic curve analysis. Eur J Surg 1999;165:679-85.
- 27 Van Leusden HAIM, redactie. Diagnostisch Kompas 2003. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2003.
- 28 Keeman JN. Veelal geen meerwaarde van nieuwe beeldvormende technologie bij diagnostiek van de acute buik. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2225-8.
- 29 Beasley SW. Can we improve diagnosis of acute appendicitis? [editorial]. BMJ 2000;321:907-8.

## Kleine kwalen

# Restless legs-syndroom

P Boot, JAH Eekhof, A Knuistingh Neven

## Inleiding

Het restless legs-syndroom (RLS) wordt gekenmerkt door onaangename sensaties in de benen, die optreden in rust of bij inslapen en een onweerstaanbare bewegingsdrang.<sup>1,2</sup>

In een Amerikaans onderzoek werd vastgesteld dat in de open bevolking circa 10% vijf of meer nachten per maand klachten heeft van restless legs.<sup>3</sup>

In de huisartsenpraktijk is de incidentie van RLS (ICPC N04) ongeveer 1,5 en de prevalentie ongeveer 1,5 per 1000 patiënten per jaar. RLS komt vaker voor met het toenemen van de leeftijd (vanaf 30 jaar) en vaker bij vrouwen dan bij mannen (4:1).<sup>4,5</sup> Van de patiënten die voor RLS de huisarts raadplegen, krijgt 73% medicatie en 25% adviezen en gezondheidsvoorlichting.<sup>4</sup>

## Auteursgegevens

Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, LUMC, Postbus 2088, 2301 CB Leiden: P. Boot, dr. J.A.H. Eekhof en dr. A. Knuistingh Neven, huisartsen.

Correspondentie: J.A.H.Eekhof@lumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

## Achtergrond

### Definitie

Restless legs is een aandoening die wordt gekenmerkt door pijnlijke en brandende sensaties in de onderste en zelden in de bovenste extremiteiten, die optreden voordat de patiënt in slaap valt, of waarvan de patiënt wakker wordt. Meestal zijn deze sensaties diep in de kuiten gelokaliseerd, soms in de bovenbenen of de voeten, zelden in de armen en bijna altijd beiderzijds. Zelden worden de sensaties als pijnlijk ervaren; dit onderscheidt RLS van spierkrampen. De slaap kan worden verstoord, wat kan leiden tot slaperigheid overdag.<sup>6</sup>

### Etiologie

De etiologie van RLS is onbekend. Zwangeren, mensen met een ferriprive anemie of polyneuropathie (bijvoorbeeld bij uremie) hebben vaker RLS. Restless legs komt familiair voor, recent is ook een genlokalisatie aangetoond.<sup>7</sup> Meestal gaat RLS niet gepaard met objectieve verschijnselen.

Tijdens de slaap komen soms kortdurende onwillekeurige schopbewegingen voor. Deze schopbewegingen zijn echter geen onderdeel van RLS, maar een apart syndroom, *periodic leg movements in sleep* (PLMS), dat overigens vaak samen met RLS voorkomt.

## Diagnostiek

De diagnose wordt uitsluitend gesteld op basis van de anamnese van de (typische) klachten.

## Veel gebruikte behandelingen

In de meeste gevallen kan worden volstaan met geruststelling en het advies om bij klachten de benen even te bewegen of een stukje te lopen. Als de patiënt veel last en slaapproblemen heeft, kan medicamenteuze behandeling effectief zijn.

Hoewel het algemeen bekend is dat hydrokinine (Inhibin®) niet effectief is, wordt dit middel in de Nederlandse huisartsenpraktijk nog regelmatig voorgeschreven bij RLS.<sup>5</sup> Andere middelen die worden gebruikt, zijn clonazepam (en andere benzodiazepinen), dopaminerge medicatie en in extreme gevallen opiaten.

## Methode

In april 2003 werd gezocht in de Cochrane Library en in Medline naar *reviews* en *randomized controlled trials*. De trefwoorden waren: *restless legs syndrome* (MESH-term) en RLS in combinatie met *therapy*. In de Cochrane Library werd een review uit 1999 gevonden in de Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), waarin 45 onderzoeksartikelen zijn opgenomen over de behandeling bij RLS en PLMS.<sup>8</sup>

## Klinische vragen

### Wat is het effect van niet-medicamenteuze behandelingen?

De enige onderzochte niet-medicamenteuze behandeling is transcutane elektrische zenuwstimulatie (TENS). De therapie bestaat uit elektrische stimulatie van de perifere zenuwen op het moment dat de klachten zich voordoen, dus vooral vroeg in de nacht. De werkzaamheid van TENS is niet duidelijk bewezen en de toepassing van de therapie is onpraktisch.<sup>9,10</sup>

Van andere toegepaste preventieve maatregelen, zoals rekoefeningen, sporten en applicatie van hitte en koude voor het slapen gaan, is de werkzaamheid niet aangetoond.<sup>1,8</sup>

### Wat is het effect van medicamenteuze behandelingen?

#### Benzodiazepinen

*Gunstig effect.* Het werkingsmechanisme bij RLS is onbekend. Wij vonden drie RCT's en één follow-up-onderzoek over de behandeling van RLS met clonazepam (0,5 tot 2 mg voor de nacht).<sup>11-14</sup> Het waren echter kleine onderzoeken, waarin maximaal 10 patiënten waren ingesloten. De behandelingsduur van de RCT's was 1 tot 2 weken. De maximale behandelingsduur in het follow-up-onderzoek was 12 jaar (170 patiënten met slaapproblemen, waaronder 10 patiënten met RLS; gemiddelde laatste beoordeling was  $4,5 \pm 3,2$  jaar, niet gespecificeerd voor RLS-patiënten).<sup>12</sup> In de RCT's wordt een gunstig effect beschreven op de kwaliteit van de slaap en een afname van de sensaties in de benen.<sup>11,13,14</sup> De motorische symptomen (schopbewegingen) blijken nauwelijks af te nemen. Het is de vraag of de werkzaamheid van clonazepam niet primair berust op een verbetering van de kwaliteit van de slaap.

*Nadelig effect.* De belangrijkste bijwerkingen zijn sufheid en slaperigheid overdag. Daarbij kunnen, vooral bij ouderen, geheugenstoornissen en verwardheid optreden. Theoretisch is de ontwikkeling van afhankelijkheid een aanzienlijk probleem. In het follow-up-onderzoek wordt geen melding gemaakt van een verminderde werking of nadelige bijwerkingen bij langdurig gebruik.<sup>12</sup>

#### Hydrokinine

*Gunstig effect.* Hydrokinine verlengt de refractaire periode van de spier, waardoor de respons op tetanische stimulatie vermindert. In een dubbelblind cross-overonderzoek (2 × 2 weken), waaraan 59 patiënten deelnamen, werd geen verschil gevonden tussen het effect van hydrokinine (400 mg 's avonds) en placebo op de gerapporteerde klachten.<sup>2</sup>

*Nadelig effect.* Door enkele patiënten werd een bittere smaak in de ochtend gemeld.

#### Opiaten

*Gunstig effect.* Wij vonden twee onderzoeken naar de effectiviteit van opiaten bij de behandeling van RLS.<sup>15,16</sup> In een onderzoek met 11 patiënten was oxycodon (15 mg) effectiever dan placebo in het verminderen van de bewegingen van de benen, de duur van de slaap en de slaapdiepte.<sup>15</sup> In een ander onderzoek met 6 patiënten bleek propoxyphene (niet in Nederland verkrijgbaar) minder effectief dan carbidopa/levodopa.<sup>16</sup>

*Nadelig effect.* In het algemeen geldt dat opiaten, gezien de gewenning en verslaving geen plaats hebben bij de behandeling.

#### Anticonvulsiva

*Gunstig effect.* Wij vonden vier onderzoeken naar het effect van anticonvulsiva.<sup>17-20</sup> In één RCT met 170 patiënten werd carbamazepine (236 mg) vergeleken met placebo. Zowel placebo als carbamazepine hadden een significant therapeutisch effect. Carbamazepine was effectiever dan placebo in het verminderen van de ervaren frequentie van aanvallen van RLS ( $p < 0,03$ ). Bij het begin van het onderzoek hadden de 170 patiënten gemiddeld 5,1 aanval per week, na 5 weken had in de carbamazepinegroep 49% gedurende 1 week geen aanval en had de overige 51% gemiddeld 3,6 aanvallen (in de placebogroep had 27% gedurende de vijfde week geen aanval en had de overige 73% gemiddeld 3,9 aanvallen per week).<sup>17</sup> In twee andere kleine onderzoeken wordt ook van carbamazepine (6 patiënten)<sup>18</sup> en gabapentine (16 patiënten)<sup>19</sup> subjectieve vermindering van de klachten gemeld.

*Nadelig effect.* Van de patiënten in de carbamazepinegroep gaf 40% bijwerkingen aan, in de placebogroep 22%. De aard van de bijwerkingen werd niet vermeld.

#### Dopaminerge medicatie

*Gunstig effect.* Hoewel er veel (kleine) onderzoeken (18 onderzoeken met 6 tot 36 patiënten) zijn gepubliceerd over het effect van dopaminerge medicatie bij RLS, zijn de conclusies nog niet eenduidig. In twee reviews wordt vastgesteld dat dopaminerge medicatie bij RLS vooral (subjectieve) vermindering van klachten geeft.<sup>8,20,21</sup>

Levodopa/carbidopa geeft vooral vermindering van subjectieve klachten bij RLS (behoefte van patiënten om na onderzoek medicatie voort te zetten, verbetering slaapkwaliteit). Hetzelfde geldt voor het aangetoonde effect van dopamineagonisten (cabergoline en pergolide) bij RLS.

**Nadelig effect.** De meest voorkomende bijwerking is misselijkheid. Van dopaprecursors is niet bekend welke bijwerkingen ze hebben bij een langdurige behandeling van personen die niet aan de ziekte van Parkinson lijden. Levodopa veroorzaakt frequent reboundverschijnselen (bij 20%; opnieuw optreden van de restless legs in de nacht of de vroege ochtend) en augmentatie (bij ophogen van de dosis nemen de klachten toe). Augmentatie treedt op bij 82% van de patiënten en vermindert de mogelijkheden voor langdurig gebruik van dit middel.

### Conclusie

RLS wordt gekenmerkt door onaangename sensaties in de benen, die optreden in rust of bij het inslapen en die gepaard gaan met een onweerstaanbare bewegingsdrang. In de meeste gevallen volstaan geruststelling en het advies om bij klachten de benen even te bewegen of een stukje te lopen. Afhankelijk van de ernst van de klachten kan medicamenteuze behandeling worden overwogen. Hydrokinine is niet effectiever dan placebo en heeft geen plaats in de behandeling. Bij ernstige klachten kan eventueel een proefbehandeling met een benzodiazepine worden gegeven. Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid bij langdurige behandeling (>4 weken) van RLS, zodat korte behandeling de voorkeur verdient.

Bij patiënten met ernstige klachten kan (in overleg met een neuroloog) voor dopaminerge medicatie worden gekozen; vooral bij hogere doses bestaat dan de kans op het rebound- en augmentatiefenomeen.

### Literatuur

- 1 Van Dijk JG, Caekebeke JFV, Roos RAC, Kamphuisen HAC. Het restless legs-syndroom. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1990;134:221-3.
- 2 Van Dijk JG, Bollen ELEM, Slootweg J, Van der Meer CM, Durian FW, Zwiderman AH. Geen verschil in werkzaamheid tussen hydrokinine en placebo bij 'restless legs'-syndroom. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1991;135:759-63.
- 3 Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-41.
- 4 Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
- 5 Ong RSG, De Waal MWM. RHUH-LEO basisrapport IX: databestand 2000/2001. Leiden: LUMC Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, 2002.

- 6 Adams RD, Victor M, editors. Principles of neurology. 6th ed. New York: McGraw-Hill 1997:387.
- 7 Walther BW. Treating restless legs syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:501-14.
- 8 Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchetti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of sleep medicine review. Sleep* 1999;22:970-99.
- 9 Montplaisir J, Lapierre O, Warnes H, Pelletier G. The treatment of the restless legs syndrome with or without periodic leg movements in sleep. *Sleep* 1992;15:391-5.
- 10 Krueger BR. Restless legs syndrome and periodic movements of sleep. *Mayo Clin Proc* 1990;65:999-1006.
- 11 Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiani A, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:153-61.
- 12 Schenck CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *Am J Med* 1996;100:333-7.
- 13 Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep* 1986;9:385-92.
- 14 Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984;69:428-30.
- 15 Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327-32.
- 16 Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993;16:717-23.
- 17 Telstad W, Sorensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *BMJ* 1984;288:444-6.
- 18 Lundvall O, Abom PE, Holm R. Carbamazepine in restless legs. A controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:323-4.
- 19 Mellick GA, Mellick LB. Management of restless legs syndrome with gabapentin (neurontin). Letter to the editor. *Sleep* 1996;19:224-6.
- 20 Chesson AL, Wise M, Davila D, Johnson S, Littner M, Mc Dowell-Anderson W, et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *An American Academy of sleep medicine review. Sleep* 1999;22:961-8.
- 21 Comella CL. Restless legs syndrome. Treatment with dopaminergic agents. *Neurology* 2002;58:S87-92.

De bijdragen in de serie Kleine kwalen worden gepubliceerd in het gelijknamige boek onder redactie van J.A.H. Eekhof, A. Knuistingh Neven en Th.J.M. Verheij. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg (nu 4e editie 2001: ISBN 90-352-2412-4). Publicatie in H&W gebeurt met toestemming van de uitgever.