

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN *RESTLESS LEGS SYNDROME*

De aanpak van *restless legs syndrome* (RLS) bestaat in de eerste plaats uit niet-medicamenteuze maatregelen, en detectie en behandeling van ijzertekort. Bij onvoldoende effect kan medicatie overwogen worden. Een medicamenteuze behandeling wordt in principe voorbehouden voor patiënten met frequente en vrij ernstige tot ernstige klachten van RLS. Vooral voor de dopamine-agonisten *pramipexol*, *ropinirol* en *rotigotine* en de anti-epileptica *gabapentine* en *pregabalin* is er evidentie van werkzaamheid. De placeborespons bij RLS is groot en de langetermijngegevens over de geneesmiddelen zijn schaars. Meer gegevens zijn nodig over de problematiek van “augmentatie” (verslechtering van de aandoening), beschreven na langdurige behandeling met dopamine of dopamine-agonisten, en recent ook, zij het veel minder frequent, met *pregabalin*. Intermitterende behandeling (*as needed*), in plaats van dagelijkse behandeling, wordt soms aanbevolen, maar dit is niet onderbouwd. Bij patiënten met milde tot matige klachten is de risico-batenverhouding van medicatie onduidelijk.

Bij zwangere vrouwen met RLS moet worden benadrukt dat de symptomen meestal spontaan verdwijnen binnen de weken na de bevalling.

Het *restless legs syndrome* (RLS, ook ziekte van Willis-Ekbom genoemd) wordt gekenmerkt door onaangename sensaties in de onderbenen (paresthesiën of dysesthesiën), met onbedwingbare drang deze te bewegen; de symptomen verbeteren tijdelijk bij bewegen, verergeren in rust, en treden vooral 's avonds en 's nachts op. Bij ernstige klachten kan de aandoening de levenskwaliteit sterk verminderen, o.a. door het negatieve effect op de slaapkwaliteit. De oorzaak van RLS is onbekend, maar de aandoening lijkt frequenter in geval van ijzertekort, tijdens de zwangerschap (vooral het 3^{de} trimester) en bij nierinsufficiëntie. In ongeveer de helft van de gevallen is er een familiale voorgeschiedenis.

De behandeling van RLS kwam aan bod in de Folia van december 2004. Dit artikel is een update, hoofdzakelijk gebaseerd op een recente meta-analyse in *Jama Internal Medicine*¹ (met bespreking in *Geneesmiddelenbulletin*²) en recente Cochrane-reviews^{3,4,5}.

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 ge-

1 *JAMA Intern Med* 2013;173:496-505 (doi:10.1001/jamainternmed.2013.3733)

2 *Geneesmiddelenbulletin* 2013;47:95-6 (via <http://gebu.artsenet.nl/Archief/Tijdschriftartikel/Medicamenteuze-behandeling-van-het-rustelozebenenensyndroom.htm>)

3 Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD005504. DOI: 10.1002/14651858.CD005504.pub2

4 Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD007834. DOI: 10.1002/14651858.CD007834.pub2

5 Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD006009. DOI: 10.1002/14651858.CD0006009.pub2

neemmiddelen die de symptomen kunnen verergeren (vooral antidepressiva en anti-psychotica), kan verlichting bieden⁶.

- 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 [ferritinegehalte < 40 µg/l op voorwaarde dat er geen ontstekingsprocessen zijn (o.a. normale CRP-waarden)] als eerste stap een behandeling met ijzer op te starten.

Medicamenteuze behandeling

- Meerdere geneesmiddelen worden voorgesteld voor de behandeling van RLS, maar slechts voor een aantal ervan is er evidentie van werkzaamheid. In principe wordt medicamenteuze behandeling voorbehouden voor patiënten met frequente (meerdere keren per week) en vrij ernstige tot ernstige klachten⁷. 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. Intermittente behandeling, dus op *as needed*-basis in plaats van dagelijkse behandeling, wordt soms aanbevolen, maar dit is niet onderbouwd.

- De meeste gegevens over werkzaamheid zijn beschikbaar voor de dopamine-agonisten *pramipexol*, *ropinirol* of *rotigotine* en voor

de anti-epileptica *gabapentine* en *pregabalin*. Het gaat om studies met een duur van hooguit 12 tot 24 weken, uitgevoerd bij patiënten met langdurige (2 tot 17 jaar) en vrij ernstige tot ernstige klachten van RLS (gemiddelde score op de *IRLS rating scale* bedroeg in de studies 24 à 25). Het primaire eindpunt in de studies was “klinisch significante verbetering”, gedefinieerd als een daling van de RLS-score met minstens 50%.

- 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 rotigotine⁸ wordt “matig tot ernstig idiopathisch RLS” als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) (situatie op 01/01/15). 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.

6 *La Revue Prescrire* 2010;30:270-2

7 De 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 [zie o.a. <http://www.thoracic.org/assemblys/srn/questionnaires/irls.php>].

8 De 1 mg en 3 mg sterktes van rotigotine (Neupro®), aanvaard voor behandeling van RLS, zijn in België niet gecommmercialiseerd (situatie op 01/01/15).

• 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).

- Met *levodopa* werd in kortdurende studies (over 1 tot 8 weken) een gunstig effect op de symptomen van RLS gezien, maar de effecten van langetermijnbehandeling zijn onvoldoende onderzocht. RLS wordt niet als indicatie vermeld in de SKP (situatie op 01/01/15).

- Andere geneesmiddelen worden soms gebruikt, maar er is geen bewijs van werkzaamheid (*carbamazepine*, *clonazepam*, *kinine*), of de risico-batenverhouding is negatief (*clonidine*, sommige *narcoïsche 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).

RLS tijdens de zwangerschap

Bij zwangere vrouwen met RLS dienen het goedaardige karakter van RLS en de gunstige prognose te worden benadrukt: klachten van RLS geassocieerd aan de zwangerschap verdwijnen meestal spontaan binnen de vier weken na de bevalling. IJzertekort tijdens de zwangerschap dient gecorrigeerd te worden. Behandeling met andere genees-

middelen tijdens de zwangerschap is niet aan te bevelen: de ervaring met de geneesmiddelen voorgesteld bij RLS bij zwangere vrouwen is onbestaande of zeer beperkt, en de eventuele voordelen wegen in deze indicatie niet op tegenover de mogelijke nadelige effecten voor het ongeboren kind.

Problematiek van “augmentatie”

Bij gebruik gedurende een jaar of langer van levodopa en in mindere mate van de dopamine-agonisten is verergering van de aandoening (“augmentatie”) beschreven, gekenmerkt door optreden van de symptomen vroeger in de dag, uitbreiden van de symptomen tot romp en armen, sneller optreden van symptomen in rust, en verkorten van de werkingsduur van het geneesmiddel. In een recente gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarbij pramipexol (0,25 of 0,5 mg p.d.) vergeleken werd met pregabaline (300 mg p.d.)⁹, bedroeg de incidentie van augmentatie na 1 jaar behandeling:

- 6,6% met pramipexol 0,25 mg p.d., en 9% met pramipexol 0,5 mg p.d.;
- 1,7% met pregabaline.

Hoewel duidelijk minder frequent met pregabaline dan met pramipexol, maken deze resultaten duidelijk dat niet alleen geneesmiddelen die inwerken op het dopaminerge systeem, augmentatie kunnen veroorzaken. Meer studies met een duur van minstens een jaar zijn dan ook nodig. Dergelijke studies zijn ook noodzakelijk om de ongewenste effecten op lange termijn beter te definiëren; met pregabaline waren er bijvoorbeeld meer zelfmoordgedachten dan met pramipexol.

9 *New Engl J Med* 2014;307:621-31 (doi:10.1056/NEJMoa1303646), met editoriaal 667-8 (doi:10.1056/NEJMe1313155)