

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a nyugtalan láb szindróma, periodikus végtagmozgás–zavar betegség diagnosztikájáról és kezeléséről

hatályos: 2017.02.20 –

2017. EüK. 3. szám közlemény 16

Típusa: klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 002050

Érvényesség időtartama: 2020. 01. 01.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Neurológia Tagozat

dr. Szakács Zoltán, neurológus, szomnológus, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság elnöke, társszerző

dr. Faludi Béla, neurológus, klinikai neurofiziológus, szomnológus, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság főtitkára, társszerző

dr. Köves Péter, neurológus, szomnológus, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság vezetőségi tagja, társszerző

dr. Várszegi Mária, neurológus, pszichiáter, szomnológus, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság vezetőségi tagja, társszerző

2. Nefrológia és dialízis Tagozat

dr. Rempert Ádám, belgyógyász, nefrológus, társszerző

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

1. Betegszervezet

–

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

1. Egyéb szervezet

–

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

1. Szakmai társaság

–

Független szakértő(k):

–

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: Nyugtalan láb szindróma, periódikus végtagmozgás-zavar betegség

Ellátási folyamat szakasza(i):

Jelen irányelv a nyugtalan láb szindróma és periódikus végtagmozgás-zavar betegség jellemzőinek bemutatását követően a fenti kórképek diagnosztikai lépéseit, lehetőségeit, valamint a terápiás ajánlásokat tartalmazza.

Az irányelv nem foglalkozik prevenció és rehabilitációs kérdésekkel.

Érintett ellátottak köre:

Az irányelv mind férfiakra, mind nőkre (társbetegségektől, kortól függetlenül) valamint gyermekekre tartalmaz ajánlásokat

Érintett ellátók köre

Szakterület: 0900 Neurológia

0105 Nefrológia

0905 Alvásmedicina

Egyéb specifikáció: Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

A nyugtalan láb szindróma gyakori, a központi és környéki idegrendszer összetett, az alvás-ébrenlét szabályozással szorosan összefüggő diszfunkcióján alapuló motoros és szenzoros zavar. Kórisméje négy klinikai alaptünet (ellenállhatatlan mozgáskésztetés és/vagy kellemetlen paraesthesiák a végtagokban, a tüneteket nyugalom provokálja, az adott végtag mozgatása átmenetileg mérsékli, a tünetek jellemző napszakfüggőséget mutatnak) igazolására és további kiegészítő jellemzők minél nagyobb számú bizonyítására épül.

A periódikus végtagmozgászavar betegség alvásóránként több mint 15, csak éjszakai polyszomnográfia segítségével igazolható alvás-közbeni periodikus láb (végtag) mozgás (PLMS) és következményes alvásfragmentálódás mellett magába foglalja a klinikai képből nem ritkán előtérben álló krónikus inszomniát, fáradékonyságot, aluszékonyságot is. Az RLS tünetei nincsenek minden esetben jelen.

2. Rövidítések

DA dopamin

BDZ benzodiazepin

CBZ karbamazepin

EEG elektroencefalogram

ENG–EMG elektroneurográfia-elektromiográfia

EDS kóros napközbeni aluszékonyság

f MR funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat

ICSD alvászavarok nemzetközi osztályozása

IRLSSG nemzetközi RLS kutató csoport

MSLT multiplex alváslatencia teszt

MWT multiplex ébrenmaradási teszt

NREM lassú hullámú alvás

PET pozitron emissziós tomográfia

PLMS periodikus lábmozgás alvásban

PLMD periodikus lábmozgás zavar

SIT forszírozott immobilizációs teszt

RBD REM alvás-függő magatartás zavar

REM álomfázis

RLS nyugtalan láb szindróma

SPA ankylotizáló sponylarthritis

SPECT egyes foton emissziós tomográfia

3. Bizonyítékok szintje

A–szintű bizonyíték

Az adatok több randomizált klinikai vizsgálatból, ezeken alapuló meta-analysisekből, vagy tudományos igényű gyűjtött klinikai adatfeldolgozásból származnak; hasznosságát vagy hatékonyságát több különböző szubpopulációban is vizsgálták.

B–szintű bizonyíték

Az adatok egyetlen randomizált klinikai vizsgálatból, vagy több nem-randomizált tanulmányból, vagy ezeken alapuló tudományos igényű adatfeldolgozásból származnak. Az eljárásnak vagy terápiának a hasznát csak néhány szubpopulációban értékelték.

C–szintű bizonyíték

A bizonyítékok szakértők egybehangzó véleményén, vagy esetismertetések eredményein alapulnak, vagy a megfelelő szintű ellátás részét képezik. Az adatokat csak egyes szubpopulációkban értékelték.

Megjegyzés: B és C bizonyíték-szintek nem azt jelentik, hogy a javaslat nincs eléggé alátámasztva. Számos fontos klinikai kérdés nem lehet klinikai vizsgálat tárgya. Annak ellenére, hogy a kérdéssel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre randomizált klinikai vizsgálati eredmények, világos és egyértelmű egyetértés létezik az eljárás vagy a terápia hasznosságáról vagy eredményességéről.

4. Ajánlások rangsorolása

I. osztályú ajánlás (I)

Az eljárás/terápia haszna jóval meghaladja annak kockázatát, **alkalmazása szükséges, indokolt.**

II.a. osztályú ajánlás (IIa)

Az eljárás/terápia haszna meghaladja annak kockázatát; az ajánlás nyomatékosabbá tételéhez a kérdésre fókuszált további vizsgálatok szükségesek. A kezelés/terápia **alkalmazása ésszerű, hasznos lehet, támogatott.**

II.b. osztályú ajánlás (IIb)

Az eljárás/terápia haszna valószínűleg meghaladja annak kockázatát, vagy legalábbis a haszon/kockázat arány kiegyenlített. Az ajánlás nyomatékosabbá tételéhez a kérdés szélesebb aspektusait vizsgáló további tanulmányok szükségesek; további klinikai adatok megismerése segítene az ajánlás megerősítésében. Az eljárás/terápia **alkalmazása megfontolható, ésszerű lehet.**

III. osztályú ajánlás (III)

Az eljárás/terápia nem segít, nincs bizonyított haszna; akár káros lehet a beteg számára. **Alkalmazása nem javasolt, esetleg káros.**

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A nyugtalan láb szindróma az alvásmedicina tárgykörébe tartozó betegség. Az alvásmedicina az alvászavarok diagnosztikájával, terápiájával foglalkozó önálló szakterület. Végzéséhez alvásmedicina szakértője (szomnológia) licenc szükséges.

Az irányelv témaválasztását indokolja a jelen kórkép gyakorisága (átlag európai populációban kb. 10%), valamint az alvászavarok, köztük a nyugtalan láb szindróma megfelelő ismeretének hiányosságai.

A témaválasztás fontosságát indokolják a kórképek következményei is. Ezek közé a fokozott nappali aluszékonyosság (foglalkozás egészségügyi vonatkozások, gépjárművezetői alkalmasság kérdése), kognitív változások és kardiovaszkuláris rizikó emelkedése tartozik.

2. Felhasználói célcsoport

Az alvásmedicina licenc számos alapszakmára ráépíthető, emiatt a célcsoport is számos szakmát képvisel. Ezek a következők: neurológia, pszichiátria, tüdőgyógyászat, fül-orr-gégészet, belgyógyászat, gyermekgyógyászat, valamint a háziorvostan.

Alapvető célcsoport a hatókörben részletezett szakmák orvosai, napi gyakorlatukhoz igyekeznek az irányelv a legújabb bizonyítékokra épülő ajánlásokat tenni. További célja, hogy a döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonalat biztosítson, amely a szolgáltatások tervezéséhez a legújabb bizonyítékokra épülő támpontot nyújt. Javasolható minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviselők és civil szervezetek számára, akik az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító: –

Cím:

A nyugtalan láb szindróma és periódikus végtagmozgás-zavar betegség diagnosztikájáról és kezeléséről.

Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny, 2008. évi 3. szám

Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):

Aurora RN; Kristo DA; Bista SR; Rowley JA; Zak RS; Casey KR; Lamm CI; Tracy SL; Rosenberg RS

Tudományos szervezet: American Academy of Sleep Medicine

Cím:

The Treatment of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder in Adults-An Update for 2012: Practice Parameters with an EvidenceBased Systematic Review and Meta-Analyses

Megjelenés adatai: Sleep 2012; 35(8): 1039–1062.

Elérhetőség: www.aasm.org

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel

Azonosító: –

Cím: –

Megjelenés adatai: –

Elérhetőség: –

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE**Ajánlás1**

A potenciálisan nyugtalan láb szindróma/periódikus végtagmozgászavar betegségben szenvedő betegek esetében meg kell vizsgálni, hogy fennáll-e és milyen súlyossági fokkal a betegség annak érdekében, hogy a betegség következményeként kialakuló egészségkárosodás, egyéb kapcsolódó kórképek kialakulása megelőzhető legyen. A diagnózis felállítása a beteg fizikai jellemzőin és a panaszain nyugtató alapos vizsgálat és alvászdiagnosztika alkalmazásával érhető el. (I) [35]

Az ICSID–2 2005-ben és az AASM 2007-ben jelentős mértékben átcsoportosította az alvás-ébredési zavarokat. Ennek következményeként az ICSID e csoportja is megváltozott, ami magával hozta mind a diagnosztika, mind a terápia változásait. A csoport az alábbi mozgászavarokból áll:

1. Nyugtalan láb szindróma
2. Periodikus láb (végtag) mozgás zavar
3. Alternáló lábizom aktivitás, vagy hipnagog lábtremor
4. Alvásfüggő ritmikus mozgászavarok
5. Fragmentáló mioklonus (propriospinális mioklonus)
6. Alvásfüggő lábgörcs
7. Bruxizmus

8. Gyógyszerekhez vagy más anyagokhoz társuló alvásfüggő mozgászavar

7. Egyéb betegségekhez társuló mozgászavarok alvásban

A nyugtalan láb szindróma és a periódikus végtagmozgászavar betegség

1. Bevezetés

Az RLS és PLMD a leggyakoribb mozgászavar az alvásmedicinában, a második leggyakoribb mozgásbetegség, és a harmadik leggyakoribb oka a krónikus alvászavaroknak, a következményes mentális, affektív és szociális deficit-tüneteknek. Idővel növeli a vaszkuláris rizikót.

2. Patofiziológia

A nyugtalan láb szindróma, a periódikus lábmozgás zavar és az alternáló lábizom aktivitás a központi és a környéki idegrendszer összetett, az alvás ébrenlét szabályozásával szorosan összefüggő diszfunkcióján alapuló szenzomotoros zavar. A három mozgászavart alvásfüggő dopaminhiányos mozgászavarnak is nevezik.

Jelen tudásunk szerint patofiziológiájukban központi szerepet visz a központi idegrendszer dopamin rendszerének – az opiát és vasanyagcserétől nem függetleníthető – kóros működése, ezen belül elsősorban a dopamin receptorok D2 családjához tartozó D₃ és D₂ altípusok hipofunkciója.

Mind inkább jelentős tényezőnek látszik a környéki idegrendszer vékonyrost neuropathiája is. A szenzoros oldal érintettségét a jellemző paraesthesiák, a hyperalgesia, a nociceptív (protektív) – elhárító rendszer túlérzékenységének jelei bizonyítják. A végtag mozgásának tünetméréséklő jellege mögött a gerincvelő hátsó szarvában lévő elsődleges nociceptív központ „gate control” mechanizmusa ismerhető fel.

A PLMS-ekhez társuló repetitív, igen intenzív szimpatikotóniás reakciókat teszik felelőssé a megnövekedett kardiovaszkuláris rizikóért e betegek körében.

A központi idegrendszer vas anyagcseréjének jelentősége azon alapul, hogy mind a dopamin képződéséhez, mind a dopamin receptorok működéséhez a vas elengedhetetlen. A vasforgalmat az oligodendroglia sejtek szabályozzák. RLS betegekben a substantia nigra és a nucleus ruber vastartalma szignifikáns csökkenést mutat. A betegek egy részében parenterális vasterápiával a dopaminerg terápia felfüggesztése ellenére jelentős klinikai javulás következett be a lokális vastartalom rendeződésével párhuzamosan.

A dopamin hiányos alvásfüggő mozgászavarok megjelenéséhez az alvás-ébrenlét szabályozás egyes komponensei (cirkadián szabályozás RLS-ben, homeosztatisz szabályozás PLMS-ben és ALMA-ban) és az alvás egyes kitüntetett szintjeinek (ébrenlét-alvás átmenet RLS-ben, NREM alvás PLMS-ben és ALMA-ban) megfelelő motoros és szenzoros átrendeződés szolgáltatják a hátteret. Nem ritka, hogy egy beteg alvásmonitorozása során az RLS-re, PLMS-re és ALMA-ra jellemző izomaktivitás epizódok egymást követően jelennek meg a regisztrátumon az éberségi szint változásainak függvényében.

3. Epidemiológia, felosztás

Az RLS gyakorisága 5–15% az európai és amerikai fehér népességben. Az ázsiai és afro-amerikai népességben előfordulása 3% alatt marad. A másodlagos képek egyik leggyakoribb formája, a krónikus vesebetegséghez csatlakozó RLS előfordulása mindenütt egyaránt magas.

A hazai alváslaboratóriumok által kezelt összes alvászó beteg 5%-a RLS/PLMD-ben szenved. Ez a szám nem pontos, hiszen az RLS és PLMD betegek célzott ellátása – az alvásfüggő légzészavarok mellett – e laboratóriumokban csak néhány éve kezdődött. Eddig a szekunder esetek nagy száma megfelelő diagnosztika hiányában tévedésből az elsődleges kórképet, vagy az utánzó kórképeket kezelő diszciplínák területén maradt. A betegek közül számosan el sem jutottak a helyes kórismét és kezelést biztosító protokollnak megfelelő útra. Reprezentatív felmérés – a feltételek kialakulásával – jelenleg szerveződik.

Átlagos prevalenciája az életkorral párhuzamosan növekszik, egy 40–50 év közötti gyors emelkedéssel. A nőbetegek száma mindvégig valamivel nagyobb. A korai kezdetű, 45 év alatt kezdődő kórkép formára pozitív familiáris anamnézis, lassú progresszió, cirkadián jelleg (a tünetek esti, éjszakai erősödése) és dopaminerg szerekre történő jó reakció jellemző. A késői kezdetű, 45 év feletti formánál gyors progressziót, kevésbé kifejezett cirkadián jellegű, a tünetek szérum ferritin szinttel történő negatív korrelációját, a fájdalom szindróma kifejezettebb jellegét és a dopaminerg terápia kisebb hatásfokát találták. Az RLS és PLMD gyermekkorban is megjelenik.

A betegek 40%-a a primer (idiopátiás) csoportba tartozik, ezek felében familiaritás mutatható ki, autoszomális domináns öröklésmenettel, inkomplett penetranciával. A tünetek itt leggyakrabban a 20-as évek táján jelentkeznek. Genetikai szempontból a kórkép még nem tisztázott. A vizsgálatok a felelős géneket a 12 q és a 14 q kromoszóma hosszú karján találták meg. 60%-ban másodlagos kórképről van szó. Ezek kizárása a diagnosztika egyik első feladata.

Dialízis kezelésben részesülő krónikus vesebetegek körében az RLS gyakorisága 14–57%. Az RLS prevalenciája nem dialízis dependens krónikus veseelégtelenség esetén is fokozott, 20–30% körül van. Stabil vesetranszplantált betegek körében az RLS gyakorisága 5% volt, s ez nem különbözik a nem vesebeteg populáció körében mért prevalenciától, bár esettanulmányok alapján a graftfunkció romlásával az RLS visszatérése valószínű.

Gyermekkorban a pontos prevalencia nem ismert. A legtöbb felmérés szerint a 18 éves kor alatti populációban az előfordulása 5.9% körül van. Egyes felmérések szerint a felnőtt RLS 38–45% 20 éves kor előtt kezdődik.

A másodlagos RLStt okozó kórképek és állapotok

- krónikus vesebetegek;
- vashiány (<50 mikrog /l se ferritin érték alatt, – nem veseelégtelen betegeken);
- terhesség;
- Diabeteshez, rheumatoid arthritishez társuló neuropathia, amyloid neuropathia, örökletes szenzoros és autonóm neuropathia, Fabry betegség, Tangier betegség, Charcot–Marie–Tooth betegség, krónikus myelopathiák, alagút szindrómák;
- Parkinson kór korai stádiuma, örökletes spinocerebelláris ataxia (különösen a 3-as típus),

– triciklikus antidepresszánsok, SSRI szerek, lithium carbonat, metoclopramid, chlorpromazin, prochlorperazin adása, droperidol anesztézia, nikotin, alkohol;

– Rheumatoid arthritis, prostatitis, folsav, B12 hiány, vérvézéses anaemia.

Gyermekkorban a nem idopathias RLS leggyakoribb oka a vashiány, mely a dopamin szintézis kofactora, ezen kívül az uemia, perifériás neuropathia.

A másodlagos PLMS okai

– RLS, narcolepsia, RBD, obstruktív alvási apnoe;

– krónikus veseelégtelenség;

– Parkinson kór, multisystemás atrophia;

– SSRI szerek, triciklikus antidepresszánsok, lithium dopamin antagonisták, calcium csatorna blokkoló gyógyszerek.

Ajánlás2

A nyugtalan láb szindróma felismerését a beteg tüneteinek és panaszainak az értékelésével már az alap- és szakorvosi ellátás során javasolt elkezdni. (IIa) [35]

Ajánlás3

Az alvászavar gyanú, vagy a beteg panaszai alapján alvászmedicinában jártas, szomnológus szakorvosnak el kell végeznie egy teljes körű alvászavar kiértékelő konzultációt annak érdekében, hogy mérlegelhesse a nyugtalan láb szindróma – periódikus végtagmozgászavar betegség fennállásának megalapozottságát, és szükség szerint döntsön az alkalmazandó diagnosztikus kivizsgálás módjáról. (IIa) [8]

4. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

Az elsődleges RLS klinikai jellemzői felnőttkorban

A) Alapkritériumok (Mind a négynek jelen kell lennie az RLS bizonyításához)

1. Ellenállhatatlan mozgáskésztetés a lábakban, melyeket gyakran nehezen tűrhető, irritáló fonákérzések (zsibbadás, bizsergés, égés, bizarr, nehezen leírható szenzációk) kísérnek. Előfordul, hogy a mozgáskésztetés szenzoros jelenségek nélkül jelentkezik. A betegek 30%-ában a karok is érintettek. Nem ritka, hogy a tünetek aszimmetrikusak. A törzsközei izmok általában megkíméltek.

2. Mindkét fenti tünetcsoport relaxált állapot (motoros nyugalom, nyugalmi éber állapot, elalvás körüli helyzet) körülményei között indul, illetve rosszabbodik. (A tünetek jelentkezését a betegek testhelyzete is befolyásolja: a fekvő, ülő helyzet e sorrendben provokál, az álló, egy lábon álló helyzet mérséklő / gátló hatású).

3. A mozgáskészítést és/vagy fonákérzéseket az érintett végtag (ok) betegenként változó, részben tudatosan kontrollált és ismétlődő mozgása mérsékli, vagy szüneti meg (gyaloglás, egyhelyben járás, lábdörzsölés, lábfelrántás stb.). A javulás többnyire csak a mozgás idejére korlátozódik.

4. A tünetek az esti-éjszakai órákban kezdődnek, illetve rosszabbodnak. A klinikai súlyosság ismerve, hogy azok 18 óra előtt, vagy az után lépnek fel. A délelőtt általában a tünetmentesség ideje. Virrasztó beteg esetében is követhető a jellegzetes cirkadián pattern. Igen súlyos beteg esetében ez a napszaki jelleg el is mosódhat (3. ábra).

B) Járulékos klinikai jellemzők

1. Alvás közben periodikus láb (végtag) mozgásra (PLMS) utaló panaszok (auto-, illetve heteroanamézisben), melynek igazolása csak polyszomnografiával (PSG) lehetséges.

2. Dopaminerg terápia hatékonyan bizonyul (L-DOPA teszt: kis dózisú levodopa a tünetek gyors csökkenéséhez, megszűnéséhez vezet).

3. RLS szempontjából pozitív a családi anamnézis.

4. Ébrenlét alatti diszkinéziákra utaló panaszok, melyeket nyugalom provokál /PLMW= periodikus láb (végtag) mozgás éber állapotban/. Igazolásuk PSG és forszírozott immobilizációs teszt segítségével történik.

5. Krónikus alvás-ébrenlét zavar hátterének elemzése (A súlyos, krónikus el- és átalvási zavar miatt fordul az RLS beteg gyakran orvoshoz!).

6. A betegség jellemző, alkalmi remissziókkal tarkított krónikus, progresszív klinikai lefolyásának ismerete és annak keresése már az anamnézis felvétele során (ld.: primer, illetve szekunder formák klinikai lefolyása).

7. A potenciálisan RLS szindrómához vezető kórképek, állapotok felismerése révén a másodlagos RLS kizárása.

RLS klinikai kritériumai gyermekkorban

1. Alapkritériumok:

1.1.

Az alsó végtagok sürgető mozgáskészítése, mely a végtagban jelentkező kellemetlen és gyakran megfogalmazhatatlan szenzoros jelenségek következménye. Gyakran a mozgáskészítés szenzoros jelenségek nélkül jelentkezik. Ritkán a felső végtagok, illetve egyéb testrészek is érintettek lehetnek.

1.2.

A mozgáskészítés vagy a kellemetlen szenzoros jelenség nyugalomban vagy inaktivitásban kezdődik és/vagy rosszabbodik, főként fekvő és ülő testhelyzetben.

1.3.

A mozgáskészítés vagy a kellemetlen szenzoros jelenség részlegesen vagy teljesen megszűnik az érintett végtag mozgására, pl. sétára, nyújtásra, dörzsölésre, de általában a tünetek megszűnése csak a mozgás időtartamra korlátozódik.

1.4.

A mozgáskésztetés vagy a kellemetlen szenzoros jelenség este és/vagy éjszaka rosszabb, mint nappal vagy csak este és/vagy éjszaka jelentkezik.

Gyermekkorban definitív, valószínű és lehetséges RLS diagnózisát állíthatjuk fel az alábbiak alapján:

1.1 Definitív RLS kritériumai:

Mind a négy alapkritérium fennáll **ÉS** a gyermek saját szavaival leírja következetesen a végtagban jelentkező diszkomfort érzést. Jellemző szófordulatok: viszketés, pókmászás, „túl sok energia van a lábamban”, fájdalom, égés, „mintha feszítenék”.

VAGY

1.1.2. Mind a négy alapkritérium fennáll **ÉS** az alábbi 3 kiegészítő kritériumból legalább 2 fennáll.

Kiegészítő kritériumok:

1. alvászavar
2. biológiai szülő vagy vérszerinti rokon definitív RLS diagnózissal
3. a gyermek PLMS indexe $\geq 5/h$ a polysomnographia során

1.2. Valószínű RLS kritériumai:

1.2.1. Mind a négy alapkritérium fennáll, kivéve azt, hogy este vagy éjszaka a tünetek rosszabbak **ÉS** a gyermek valamelyik biológiai szülege illetve valamelyik vérrokona definitív RLS diagnózissal bír.

VAGY

1.2.2. A gyermeknél alsó végtagi diszkomfortérzésre utaló magatartásváltozás figyelhető meg ülő vagy fekvő testhelyzetben, az érintett végtag mozgáskésztetésével együtt, a végtagi diszkomfortérzés a 2., 3., 4. alapkritériumoknak megfelelő jelleggel bír **ÉS** a gyermek valamelyik biológiai szülege, illetve valamelyik vérrokona definitív RLS diagnózissal bír. Ez utóbbi kategória elsősorban kisgyermek és csökkent intellektusú gyermekek esetében segít a diagnózis felállításában.

1.3. Lehetséges RLS kritériumai:

1.3.1. a gyermeknél PLMD figyelhető meg **ÉS** a gyermek valamelyik biológiai szülege, illetve valamelyik vérrokona definitív RLS diagnózissal bír, **DE** a gyermek nem felel meg a definitív vagy valószínű RLS kritériumainak.

A klinikai kép három formáját ismerjük, melyek alapvetően befolyásolják a terápiás stratégiát:

1. intermittáló forma (1–2 alkalom/hét)

2. folyamatos forma (3–7 alkalom/hét), illetve

3. refrakter forma (a tünetek egy hónapos adekvát dopamin agonista kezelésre nem megfelelően reagálnak)

Ajánlás4

Periodikus végtagmozgás–zavar betegség gyanúja esetén a megfelelő diagnózis felállítására polyszomnográfias alvásvizsgálat javasolt. (I) [8]

Periodikus láb (végtag) mozgás – PLMS

Klinikai megnyilvánulása gyakran észrevétlen marad, ezek alvás közben triflexiós, elsősorban az öregujj, lábfej dorsalflexiójából, kevésbé térd- és csípő flexióból álló tónusos-clonusos mozgások. Amennyiben a felső végtag is érintett, ott is flexiós jellegű a mozgás.

A jelenségek mögött jellegében jól felismerhető elektrofiziológiai (EMG) mintázatot találunk. Ez legalább négy, egymást követő, 0.5–5 szekundum tartamú, a nyugalmi éber akaratlagos mozgás EMG amplitúdójának legalább 25%-át elérő izomaktivitás epizódból, illetve a követő arousalból áll. A jelenségek pseudo-periodikusak, távolságuk 4–90 szekundum (többnyire 40–60 szekundum) között változik.

Az RLS betegek 70%-ában is megjelenik a PLMS. A tüneteaugmentálódás egyik korai jele lehet számának növekedése. Nyugalmi éber állapot és elalvás között kiterjesztett EMG elvezetésekkel monitorozva a történéseket jól látható, hogy a PLMS legkorábban és legkifejezettebb formában, hol egy időben, hol alternálva a m. tibialis anteriorokban jelenik meg. A többi izomterületen változatos mintázat látható, a reguláris PLMS gyakorisága kisebb. A paravertebrális izmokban PLMS nem látható. Nyugalmi éber állapotban megjelenő epizódok hosszabbak és szabálytalanabbak, ezeket külön névvel illetjük: periodikus végtag mozgás éber állapotban =Periodic Limb Movement in Waking= PLMW.

Periodikus láb (végtag) mozgás zavar– PLMD

Az RLS tünetei nincsenek minden esetben jelen, a klinikai képben krónikus inszomnia és/vagy napközbeni aluszékonyság, fáradékonyság szindróma, vagy frontális deficit tünetek jellemzőek. Az ok, a NREM alvás alatt jelentkező, alvást fragmentáló periodikus lábmozgások (PLMS) gyakori jelentkezése. Alvásóránként több mint 15, csak éjszakai polyszomnográfia segítségével igazolható alvás közbeni periodikus láb-, vagy végtagmozgás (PLMS) és következményes alvásfragmentálódás mellett, magába foglalja a klinikai képben nemritkán előtérben álló krónikus el- és átalvásos inszomniát, napközbeni aluszékonyságot, kimerültséget, memória és figyelemgyengéset, depressziót, irritabilitást. Az alvás fragmentálódás és a napközbeni tünetek kapcsolatát bizonyítani kell.

Gyermekkorban a RLS és PLMS közötti kapcsolat kevésbé egyértelmű, mint felnőttkorban. Míg felnőttkorban RLS betegek 80–90%-ban van PLMS, addig ez a gyermekkorban nem figyelhető meg. Elsősorban magatartászavaros, agresszív viselkedésű és ADHD-s gyermekeknél figyelték még a két kórkép együttes fennállását és a felnőttekéhez hasonló kapcsolatát.

5. Diagnosztika

Ajánlás5

Nyugtalan láb szindróma diagnózisa a jellemző klinikai tünetek és jelek alapján az esetek többségében felállítható. Amennyiben a klinikum alapján differenciáldiagnosztikai probléma merül fel, speciális alváscentrumokban végzendő vizsgálatok szükségesek. (I) [35]

Diagnosztikus lehetőségek RLS/PLMD esetén:

Anamnézis

Strukturált klinikai interjú,

mely a két szindróma fent részletezett, jellemző vonásaira épül.

Egyéni kórelőzmény (betegtől és alvópartnerétől):

Vannak-e a szindrómákra jellemző panaszok és tünetek?

Amennyiben vannak, ezek mikor kezdődtek?

Volt-e már gyógyszeres terápiás kísérlet és milyen eredménnyel?

Vannak-e, voltak-e olyan betegségek, mely elsődleges okai lehetnek a szindrómáknak?

Alkalmaztak-e olyan gyógyszereket, melyek provokálják e szindrómákat?

A gyanú megerősítése alváslaboratóriumi vizsgálatokkal

SIT (PLMW és diszkomfort érzés mértékének kimutatása)

Aktigráfia (PLM kimutatása, kóros napszaki és éjszakai motoros aktivitás hosszútávú követése)

Poliszomnográfia*

(PLMS és PLMW, egyéb alváspatológias esemény kimutatása, terápia követés)

A másodlagos jelleg további pontosítása

Szakorvosi vizsgálatok

Laborvizsgálatok

Se ferritin, vércukor, vesefunkciók

Neurophysiológiai vizsgálatok

ENG, EMG, SEP

Speciális vizsgálatok

Idegbiopszia

Családi kórelőzmény

Voltak-e e két szindróma tünetei jelen az első-, másodrendű rokonokban?

Amennyiben igen, pontosan kik ezek, apai, és/vagy anyai ágon található-e?

Vannak-e a családban olyan örökletes betegségek, olyan nagy gyakoriságú anyagcsere betegségek, melyek provokálhatják a tüneteket?

Validált kérdőívek,

melyek alkalmasak a szindrómák klinikai súlyosságának első számszerű felmérésére, a tünetek alakulásának összehasonlítására, a terápia követésére, az augmentáció előre jelzésére. (International Restless Legs Scale, John Hopkins Hospital RLS Severity Scale, Epworth Sleepiness Scale, Fatigue Severity Scale)

Alvásnapló

Segítségével napról napra követhető a tünetek alakulása, később emellett a gyógyszerbevitel idejének hatása a tünetek alakulásra, ki lehet jelölni az alváshigiénés tréning és magatartásterápia szabályozó időpontjait. Jó beteg orvos kapcsolatot, a beteg megfelelő felvilágosítását feltételezi, azt tovább erősíti.

Fizikális vizsgálatok

Belgyógyászati rutin vizsgálat, neurológiai status (különösen a neuropátia kimutatása céljából)

Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok

Laboratóriumi vizsgálatok: szérum ferritin, vércukor, vese-funkciók.

Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket

Steroidok, antibiotikumok

Betegségek, amelyek befolyásolhatják a laboratóriumi eredményeket

Veseelégtelenség, cukorbetegség

Képkötő vizsgálatok

Rutin eljárásban nincs, szekunder kórképek okainak protokollja esetén lehetséges.

Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

Idegbiopszia: neuropátia igazolása, pontosítása céljából.

Speciális alváslaboratóriumi vizsgálatok

Ajánlás

A nyugtalan láb szindróma kimutatására, súlyossági fokának meghatározására ajánlott módszer az Immobilizációs teszt. (IIa) [8]

Immobilizációs teszt (Suggested Immobilization Test= SIT)

A vizsgálatot egy órával az esti elalvás előtt végezzük az RLS fő tünetének, a mozgáskészletetés mértékének vizsgálatára. A vizsgálat során az ébren maradásra felszólított, elalvás esetén ébresztendő beteg nyitott szemmel mozdulatlanul ül az ágyában, lábait 45 fokos szögben kinyújtja. A végtagjait a vizsgálat idején ellazult állapotban, de mozdulatlanul kell tartania.

a) Poliszomnográfias alapfelszereltség mellett mindkét oldali m. tibialis anteriorra, illetve m. quadriceps femoris-ra EMG elektródát helyezünk, és a vizsgálat 60 perce alatt regisztráljuk a kényszerű lábmozgásokat, melyek értelemszerűen PLMW-k. Egy esemény: az EMG vizsgálattal meghatározott motoros tevékenység (myoclonus). Diagnosztikus kritérium: SIT index legyen nagyobb, mint 20. (SIT index = [esemény/rögzítési idő (perc)] * 60). A teszt specificitása és szenzitivitása 85%.

b) A teszt végrehajtásával egyidejűleg egy 0-tól 100-ig terjedő skálán kell a betegnek értékelni egyrészt a lábaiban jelentkező diszkomfort érzés, másrészt a mozgásra készletetés mértékét. Az értékelést a vizsgálat megkezdése előtt 10 és 5 perccel, illetve a vizsgálat alatt 5–10 percenként kell megtenni. Egészségesek értékei nem haladják meg a 10–12-es sávot. RLS betegekre jellemző, hogy 10 perc eltelte után értékeik ennek többszörösére nőnek, majd 30 perc után jellemző plateau alakul ki a vizsgálat végéig. A diszkomfort értékei és jellemző profilja 87%-os szenzitivitást és 82%-os specificitást mutat.

c) A tesztet este 18 óra után ajánlott végezni. Még jobb az egyéni időzítéselőzetes alvásnapló és aktigráfias monitorozás eredménye alapján.

Standard poliszomnográfia (minimális követelmény) és kiterjesztései.

Ajánlás7

A nyugtalan láb szindrómával társuló periódikus végtagmozgászavar betegség diagnosztikájára ajánlott módszer a poliszomnográfia. (I) [8]

Az alvásszerkezetre és a kardiorespiratórikus funkciókra vonatkozó paraméterek mellett minimálisan mindkét alsó végtagon külön (m. tibialis anterior, m. soleus) elhelyezett EMG is szükséges. Más testrészekre is (rágóizmok, karok/ kezek, lábfej/lábak, arc, , törzs stb.) vonatkozó motoros panaszok esetén a célterületen addicionális EMG elvezetéseket kell alkalmazni.

A mozgások pontos megítélésére szinkron videomonitorozás obligát követelmény.

Hasznos lehet az otthoni videofelvétel is.

PLMS igazolásához lehetőség szerint két egymást követő éjszakai poliszomnográfias vizsgálat szükséges, melyek alatt a PLMS index nagyobb, mint 11 (80%-os specificitás és szenzitivitás). Az alvás közbeni ébrenlét alatt észlelt PLMW-k minőségi értékűek a kóriszmében. A PLMD diagnózisát akkor mondhatjuk ki, ha az éjszakai poliszomnográfias vizsgálat során a PLMS epizódok száma alvásóránként 15 felett van (szenzitivitás 80%, specificitás 75%).

Aktigráfia

Ajánlás8

Az alvásfüggő mozgászavarok, köztük a nyugtalan láb szindróma és a periódikus végtagmozgászavar betegség diagnosztikájára, valamint a terápia hatásosságának nyomon követésére ajánlott módszer az aktigráfia. (I) [8]

Az aktigráf technikát jelen fejlettségi szintjén alvásfüggő mozgászavarokban elsődlegesen az alvás anamnézis részletesebb megismeréséhez, kontrolljához, valamint a terápia követés egyik eszközeként használjuk, mert jól kiegészíti az anamnézis, az alvásnapló, a SIT teszt által szolgáltatott adatokat. Súlyos RLS esetén – mivel PSG sokszor nem végezhető – a videofelvétel mellett a diagnosztika fő eszköze lehet.

6. Diferenciál diagnosztika

RLS – utánzó kórképek

Ajánlás9

A megfelelő, hatásos kezelés érdekében elengedhetetlen az RLS-t utánzó kórképek kizárása, illetve a másodlagos kórképek igazolása. A megfelelő szakorvosi vizsgálatok (neurológiai, pszichiátria, reumatológia) mellett speciális alváslaboratóriumi vizsgálatok lehetnek szükségesek, melyek alvásmedicina centrumokban végezhetőek el. (I) [35]

Kórkép	Jellemzők
Neuroleptikumok okozta akatházia	Nemcsak végtagokra lokalizálódik. Nemcsak alváshoz kötött. Előzményben a gyógyszer kideríthető.
Myelopathiák	Neurológiai, neurofiziológiai, képkalkotó és laboratóriumi (B12 vitamin szint) vizsgálatok pozitívak. Nincs cirkadián jelleg, a dopaminerg terápia hatása igen korlátozott.
Neuropathiák	Neurológiai, neurofiziológiai vizsgálatok pozitívak. Mozgás nem csökkenti a panaszokat.
Alagút szindrómák	Neurológiai, neurofiziológiai vizsgálatok pozitívak. Mozgás nem csökkenti a panaszokat.
„Fájdalmas láb, mozgó öregujj szindróma”	Nemcsak alvás közben jelentkezik, nem csupán nyugalom provokálja.
Éjszakai lábikra görcsök	Nem oldódik azonnal mozgásra. Jellemző a fizikális lelet. Dopaminerg terápia hatástalan, Mg hatásos lehet.
Fájdalmas myokímiák	Nem oldódik prompt mozgásra. Jellemző a fizikális lelet. Dopaminerg terápia hatástalan, Ca, Mg terápia hatékony lehet.
Pozicionális diszkomfort	Egy adott végtaghelyzet függő.
Arthritiszek	Pozitív reumatológiai lelet. Dopaminerg terápia hatástalan, mozgás inkább ront. A cirkadián jelleg hiányzik.

A differenciáldiagnosztika speciális gyermekkori vonatkozásai:

ADHD	Jellemző pszichés status
TIC	1–2 izomcsoport érintett, elsősorban az arc izmai, törzsközeli izmok. Mozgás sebessége gyorsabb.
Növekedési fájdalom	Definíció szerint: rosszul meghatározott végtagi diszkomfort, mely nem meríti ki egyéb betegségek diagnosztikus kritériumát. Éjszaka közepén jelentkező lüktető fájdalom a térdhajlatban, combban, lábikrában. Mozgásra nem szűnik, analgetikumra, jegelésre igen.
Osgood– Schlatter’s betegség	Megerőltető mozgás után jelentkező térdfájdalom. Nincs cirkadián ritmusa. Mozgásra nem javul.
Condromalacia patellae	Mozgásra rosszabbodó elülső térdfájdalom.
SDB	Légzésszavar ténye. Horkolás.

– **Propriospinalis mioklónus, PLMD, fragmentáló mioklónus** – Epilepszia

– **Fragmentáló mioklónus** – alsó motoneuron és mellső gyökér bántalom

7. Alvásfüggő mozgászavarok kezelése

Nem gyógyszeres kezelés

Ajánlás10

RLS/PLMS-ben a nem gyógyszeres kezelés enyhe és intermittáló tünetekkel bíró betegek esetében jön szóba, alváshigiénés ismereteket és tréninget, viselkedésterápiát, az érintett végtagok elektromos vibrációs kezelését, elektromos ingerlését foglalja magába. (IIb) [44]

Ajánlás11

A rendszeres testmozgás dializált betegek körében is eredményes lehet, a gyógyszeres kezelés hatékonyságához hasonló mértékben, elsősorban enyhe-középsúlyos tünetek esetén. (IIb) [14]

Elsősorban az érintett végtag (ok) fizikai aktivitása nappal, illetve lefekvés előtt, valamint nikotin, koffein, alkohol, csökkentés, elhagyás javasolt. A terápia hatékonyságát illetően kiemelt fontosságú a betegség természetének és terápiás lehetőségeinek közérthető magyarázata, családi vonatkozások megválaszolása, a megfelelő diétás tanácsok indoklása, a kerülendő gyógyszerek és lehetséges mellékhatások ismertetése, a fizikai aktivitás és a nem gyógyszeres terápiák magyarázata és indoklása, emellett elsajátíttatása. Kiemelendő terhességben és gyermekkorban a speciális felvilágosítás, az elsődleges okok keresése és terhességben a tünetek átmeneti jellegének hangsúlyozása.

Ritmikus mozgászavarokban a kezelés során gyermekpszichológus segítsége szükséges elsősorban magatartás és feszültségoldó terápia érdekében.

Gyógyszeres kezelés

Az RLS és a PLMD betegek gyógyszeres kezelésével kapcsolatos krónikus hazai problémák

Évek óta szerepelnek a dopamin agonisták e betegségcsoport első terápiás választásaként. A betegek igen kis DDD-vel (a Parkinson betegségben adott DDD egyharmada!) egyensúlyban tarthatók.

Gyakorlatilag minden évben megkíséreltük, hogy az ajánlás szerint AMC-ben igazolt és kontrollált betegeink – a Parkinson betegekhez hasonlóan – támogatással kapják meg legalább egy, leginkább bevált formáját e gyógyszercsoportnak. Eddigi próbálkozásaink sikertelenek voltak. A betegek teljes áron juthatnak a gyógyszerhez.

A gyógyszeres terápia általános jellemzői

Az RLS és a PLMD farmakoterápiája négy gyógyszercsoporton alapszik: dopaminerg szerek (dopamin agonisták, levodopa) ópiátok, benzodiazepinek, antiepileptikumok. Közülük a dopaminerg szerek a legalaposabban tanulmányozottak és a leghatékonyabbak, a csoport legsikeresebben alkalmazott szereivé a dopamin agonisták váltak. A felsorolt négy csoport mellett – megfelelő feltételek esetén – mindinkább előtérbe kerül a vasterápia is. PLMD-ben és ALMA-ban a két első gyógyszercsoporttól várható megfelelő terápiás eredmény.

A gyógyszeres kezelés megválasztásánál számtalan tényezőt kell figyelembe venni, így

- a tünetek súlyosságát és folyamatos/intermittáló klinikai megnyilvánulását
- az általuk okozott életviteli károsodást
- az alvászavar és a nappali aluszékonyság mértékét
- az RLS elsődleges, illetve másodlagos jellegét
- az esetleges már korábban alkalmazott terápia tapasztalatait
- az egyes gyógyszerek farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságait
- bizonyos gyógyszerek folyamatos és tartós nagy dózisz alkalmazása esetén fellépő súlyos következményeket (levodopa esetén augmentáció, ergot származékok esetén retroperitoneális és cardiopulmonalis fibrosis)

Az RLS betegek egy része időszakos kezelést igényel, a súlyosabb formákban folyamatos, nem egyszer több gyógyszer kombinációjából álló kezelés szükséges. A PLMD betegek folyamatos kezelést (rendszeres esti gyógyszerbevitelt) igényelnek.

Az irodalmi tapasztalatok és közlemények értékelése alapján az egyes gyógyszercsoportok az alábbiak szerint jönnek szóba az RLS és a PLMD kezelésébe

- Dopamin agonista, nem ergot származékok: pramipexol és ropinirol első választásként javasoltak.
- Dopamin agonista ergot származékok: cabergolin választható.

- Levodopa: dóziskorlátozással, leginkább intermittáló kezelés igénye mellett javasolt.
- Ópiátok: Leginkább második (harmadik) terápiás választásként, súlyos augmentáció kialakulásakor egyetlen lehetőségként alkalmazható.
- Antiepileptikumok: gabapentin fájdalmas RLS esetén első/második választásként javasolt. A szernél még jobb hatás várható pregabalintól. Egyéb antiepileptikumok (carbamazepin, valproát) megfelelő adatok hiányában nem javasoltak, esetleg fentiek után választhatók. (Ha nincs rá evidencia, akkor miért?).
- Vas adagolása jó hatásúnak tűnt még akkor is, ha a szérum vas nem bizonyult alacsonynak, 50 mikrog/l alatt szérum ferritin szint esetén. Krónikus veseelégtelenségben a vashiány diagnosztizálására, illetve a vaspótlás indikálására eltérő kritériumok érvényesek: vaspótlás javasolt 500 mikrog/l alatti szérum ferritin és vagy 30% alatti transferrin szaturáció esetén. Az orális vaskészítmények felszívódása krónikus veseelégtelen betegekben elégtelen ezért igen gyakran szükséges parenterális vaspótlás. Amennyiben a ferritin szint 18 mikrog/l alatt van és ha a per os kezelés kivihetetlen, illetve terápia rezisztens esetekben intravénás vas adása javasolt
- Clonidin: használható
- Egyéb gyógyszerek: amantadin, selegilin. Megfelelő adatok hiányában egyenlőre csak fentiek után választhatók. A clonazepam az alvászfragmentálódás kivédésére alkalmas.

A szekunder formák kezelése

A szekunder formákban az alapbetegség kezelése, megoldása az elsődleges.

Szükséges a beteg által alkalmazott gyógyszerek pontos ismerete, hogy kiszűrjessük azokat, amelyek kiválthatják, vagy ronthatják a nyugtalan láb szindrómát.

Különös figyelmet érdemelnek a D2 receptor blokkoló szerek (a hagyományos és – ritkábban – az atípusos neuroleptikumok, butirofenonok, metoclopramid, olanzapin), antidepresszánsok (triciklikus, serotonin reuptake gátlók, mianserin, mirtazapine), antiemetikumok (chlorpromazin, prochlorperazin), lithium, antiepileptikumok (phenitoin), H2 antagonisták (cimetidin), ösztrogének, interfefon–alfa. A dopamin aktív bupropion esetében PLMD-ben javulást írtak le

Gyógyszer	Kezdő dózis (mg)	Átlagos napi dózis (mg)	Ajánlási szint*	Evidencia forrás szintje*
<i>Dopamin agonisták</i>				
Ropinirol	0.25	0.5–5.0	I	A
Pramipexol	0.125	0.5–1.5	I	A
<i>Dopamin prekurzorok</i>				

Levodopa/ decarboxiláz inhibitor	50	100–250	I	B
<i>Nem dopaminerg szerek</i>				
Gabapentin	300	600–2400	I	A/B
Carbamazepin	50	100–400	I	C
Oxycodon	2.5	2.5–25	II	B
Dextropropoxyphen	100	200–400	II	C
Clonazepam	0.5	0.5–2.0	II	C

Nikotin, koffein, alkohol is ronthatják az RLS/PLMD tüneteket. A nikotin, alkohol fogyasztás különösen este káros. Utóbbi esetében átmeneti enyhülés előzheti meg a tünetek jelentkezését.

Dialízis kezelésre szoruló betegek esetén a dialízis kezelés intenzifikálása csökkentheti a gyakoriságot és a tünetek súlyosságát. Sikeres vesetranszplantáció után az RLS gyakorisága nagymértékben csökken, de a graftfunkció romlásával a tünetek visszatérése valószínű. Amennyiben a klinikai tünetek súlyosak, a beteg életminőségét, alvását nagymértékben zavarják, a megfelelő nem-gyógyszeres és gyógyszeres kezelés megkezdése szükséges. Ebben az esetben szintén a DA agonista szerek az elsődlegesek, figyelembe véve azok farmakokinetikai tulajdonságait.

Az RLS kezelésére vesebetegekben szóba jövő gyógyszerek adagmódosítása, dializálhatósága. eGFR – estimated glomerular filtration rate

Gyógyszer	Kezdő adag	Napi max. adag dializált betegekben	Adag módosítás veseelégtelenség esetén	A gyógyszer dializálhatósága
L-dopa	25 mg	200 mg	Csak kismértékben választódik ki a vesén keresztül, nem valószínű, hogy adagmódosítás szükséges	A nagy megoszlási térfogat és a gyors metabolizmus miatt érdeemben nem dializálódik
Pramipexole	0.125 mg	1.5 mg	A pramipexole clearance csökken, adagmódosítás szükséges	Nem ajánlott dializált betegek számára
Ropinole	0.25 mg	3–4 mg	Enyhe–mérsékelt veseelégtelenségben (eGFR 30 and 50 ml/min) nem változik a farmakokinetika,	A molekula lipofilitása és a nagy megoszlási térfogat miatt nem valószínű, hogy

			adagmódosítás nem szükséges. érdemben dializálható Súlyos veseelégtelenségben kevés az adat. Hemodializált betegek maximális napi adagja 18 mg	
Gabapentin	100 mg minden dialízis után	300 mg minden dialízis után	veseelégtelenség: Kreatinin clearance (ml/perc): Teljes napi dózis (mg/nap) >80: 900–3600 50–79: 600–1800 30–49: 300–900 15–29: 150–600 <15: 150–300	Hemodializált betegek számára a gabapentint dialízis után adjuk kezelés mentes napon nem szabad adni
Oxycodone	5 mg	15–20 mg	Óvatos adagolás 15–50 ml/min eGFR érték között 8–12 óránként, 5–10 mg	Nem számottevő
Tramadol	50 mg	200 mg	30 ml/min eGFR alatt a dózisok közötti időintervallum nyújtása szükséges	hemodialízis a tramadolt csak minimálisan távolítja el
Methadone	2.5–5 mg	10–20 mg	Beszűkült vesefunkció esetén a dózisok közötti időintervallum nyújtása szükséges	Nem
Clonazepam	0.25 mg	2 mg	Nem szükséges az adag módosítása	nem

A kezelés gyermekgyógyászati vonatkozásai:

Gyermekkorban a kezelés mind a mai napig vitatott. Nincsenek randomizált, placebo kontrolalt vizsgálatok a felnőttkorban alkalmazott szerek hatásosságáról a betegségben illetve a hosszútávú kimentről sincsenek megbízható adataink a gyógyszeres kezelést illetően. Gyermekkorban történtek már kipróbálások levodopával, dopamin agonistákkal, benzodiazepinnel (clonazepam), alfa-adrenerg szerekkel (clonidin). Mindegyik hatásosnak bizonyult, a tüneteket javította, de hosszútávú kimenetele ezen kezeléseknél nem ismert.

Ajánlott gyógyszeres kezelés

Ajánlás12

Felnőttek esetén első választásként a dopamin agonista szerek (elsőként a pramipexol) jönnek szóba. A jó tolerálhatóság mellett lényeges szempont, hogy ezek a szerek ritkábban vezetnek augmentáció vagy rebound kialakulásához. Tanácsos a kezelést napi egyszeri, alacsony dózisu dopamin agonistával kezdeni, mely a tünetek javulását eredményezi. Amennyiben a tünetek napközben is jelentkeznek, ennek megfelelően kiegészítő gyógyszer bevitelre van szükség. (I) [44]

Előfordulhat, hogy egy beteg jobban reagál az egyik dopamin agonistára, mint a másikra, ezért sikertelenség esetén érdemes a csoporton belül gyógyszert váltani (ez az ismert tolerancia jelensége, ami az egyes gyógyszerek eltérő spektrumú dopamin receptor affinitásával hozható kapcsolatba).

Ajánlás13

Második vonalbeli terápiaként – azok részére, akik nem tolerálják a dopamin agonistákat vagy kiegészítő kezelésre van szükségük – gabapentin, carbamazepin, esetleg valproát vagy más, nem opiát szerek javasoltak. A gabapentin különösen hatékony a fájdalmas RLS-ben. (I) [44]

Levodopa adása, augmentációt okozó hatása miatt csak fenti szerek hatástalansága esetén, vagy intermittáló terápiás igény esetén korábban is, szóba jöhet.

Ajánlás14

Amennyiben a tünetek az eddigi kezelés egyikére sem reagálnak kielégítő módon, benzodiazepin vagy opiát kezelés, illetve – más módon nem befolyásolható esetekben – kombinált terápia, pl. dopaminerg szer együttadása antiepileptikummal vagy opiáttal jön szóba. (I) [44]

Ajánlás15

Vashiány, ill. alacsony szérumban ferritin szint esetén per os, vagy parenterális vas adása szükséges. (IIa) [44]

Ajánlás16

Vesebetegek esetén javasolt a kiválasztott gyógyszeres terápia illesztése az aktuális vesestátuszhoz (Kreatinin clearance értéke) és a dialízisekhez. (I) [18, 19, 28]

Ajánlás17

Gyermekkorra vonatkozó gyógyszeres terápiás ajánlások nem állnak rendelkezésre. (III)

PLMD-ben csak a dopaminerg szerek (elsősorban Ropinirol) – mellettük elméletileg – az opiátok alkalmazhatók a sikeres kezelés reményében. Szekunder RLS és PLMD esetében elsődleges az oki kezelés (pl. vaspótlás, vagy RLS-t provokáló gyógyszerek megfelelő ütemű és kontrollált elhagyása, nikotin és alkoholfogyasztás drasztikus csökkentése, vesetranszplantáció). Amennyiben ez nem megoldható és/vagy nem eredményes, a tüneti kezelés megegyezik az idiopátiás formában alkalmazott kezeléssel. Ebben az esetben szintén a DA agonista szerek az elsődlegesek, figyelembe véve azok farmakokinetikai tulajdonságait. Fontos, hogy e csoportban a dopaminerg szerektől gyengébb terápiás kezelés esetén nagyobb augmentáció veszély várható.

Terápiás algoritmus

Az alkalmazandó gyógyszerek javaslata a klinikai kép súlyosságának és időbeli jellemzőinek függvényében:

Klinikai jellemzők	Első választás	Második választás	Harmadik választás
Enyhe tünetek			
– időszakosan jelentkező tünetek	Nem gyógyszeres terápia	Szükség szerint carbidopa/levodopa 25/100	Szükség szerint opiátok
– folyamatosan jelentkező tünetek	1. Nem gyógyszeres terápia 2. Szükség szerint szedato-hipnotikumok 3. Szükség szerint alacsony dózisu dopamin agonista (amennyiben a beteg tolerálja)	1. Naponta alacsony dózisu dopamin agonista 2. Naponta szedato-hipnotikumok	Naponta opiátok
Közepes, vagy súlyos tünetek			
– időszakosan jelentkező tünetek	1. Szükség szerint carbidopa/levodopa 2. Szükség szerint, vagy naponta dopamin agonista	Szükség szerint, vagy naponta opiátok	Naponta gabapentin
– szinte naponta jelentkező tünetek	Naponta dopamin agonista	Naponta opiátok	Naponta szedato-hipnotikumok
Speciális helyzetek			
– általában fájdalmas és napi gyakorisággal jelentkező tünetek	Naponta gabapentin, vagy opiátok	Naponta dopamin agonista	
– a tünetek akut súlyosbodása	1. Dopamin agonista bázisterápia esetén szükség szerint a legalacsonyabb dózis alkalmazása 2. Ha nem kap a beteg		Nem gyógyszeres terápia

dopamin agonista terápiát:

a) szükség szerint
carbidopa/levodopa
25/100 mg

b) alacsony dózisú
dopamin agonista,
amennyiben tolerálja a
beteg

– terhesség,
gyermekkor

Nem gyógyszeres terápia Vastrerápia, folsav

Gyermekkorban
alacsony dopamin
agonista lehetséges

A PLMD kezelése

Ajánlás18

PLMD-ben a Dopaminerg gyógyszerek az elsőként ajánlottak (Ropinirol). Clonazepam és gabapentin kevésbé hatásos. (I) [44]

Ajánlás19

PLMD esetén a primer okok elhárítása szükséges, a nem gyógyszeres kezelések RLS-ben és PLMD-ben azonosak. (IIb) [35]

A gyógyszeres kezelés szabályai

- a) Gyógyszerérzékenységre számítani kell.
- b) Vesebetegekben alacsony dózis pramipexol esetén, májbetegségekben alacsony dózis mindegyik másik gyógyszer esetén.
- c) Szekunder esetekben az alapbetegség jellemzőinek figyelembe vétele szükséges:

Neuropátiában különösen dopaminerg terápiakor az augmentáció veszélye nagyobb.

Terhességben, gyermekkorban a nem gyógyszeres módszerek, a vasterápia és az alternatív szerek élveznek előnyt. Amennyiben a családi anamnézis negatív, tehát idiopáthiás forma terhesség által történt provokációja kizárható, a kezeléskor figyelembe veendő, hogy a szindróma a graviditás 3–5. hónapjától a szülést követően 4–6 hétig tart, majd spontán elmarad.

Amennyiben gyógyszer adása elkerülhetetlen (terhességben hosszan perzisztáló tünetek, pozitív családi előzmény; gyermekkorban bizonyított figyelemhiány, hiperaktivitás tünetcsoport) nem ergot dopamin agonista, illetve benzodiazepin adható kis dózisban. Sajnos biztos adat a dopamin agonisták anyatejbe való átkerülésére nincs.

d) A szindrómákra adott gyógyszerek közötti – kombinációt gátló – interakciókról nem tudunk. Dopaminerg szerek együttes adása RLS-ben és PLMD-ben – szemben a Parkinson kórral – nem indokolt.

e) Alternatív lehetőségek: Magnézium, folsav, B12, C vitamin adását kísérelték meg. Bizonyítható, önálló hatás egyik esetében sem volt.

f) Műtét: RLS/PLMD-ben csak a szekunder kórképek megfelelő protokolljaiban szerepel (pl. vesetranszplantáció)

g) Egyéb terápia: Magatartás- és viselkedés terápia, alváshigiénés tréning, gyógytorna, fizikai aktivitás rendjének elsajátítása

Terápia lehetséges szövődményei

Az RLS és a PLMD dopaminerg terápiájának – főleg levodopa kezeléskor fellépő – specifikus szövődménye a tünetaugmentálódás.

Az augmentálódás tartós (6–18 hónap) és folyamatos carbidopa/levodopa kezelt RLS betegekben nagyobb, mint napi 400 mg napi levodopa (50/200 mg carbidopa/levodopa) dózis alkalmazása esetén fellépő, gyakran a terápia megszakítását, illetve változtatását indokló, az RLS betegek 82%-ában fellépő súlyos szövődmény. Klinikai javulás után a szindróma jellemző klinikai tünetek jóval korábban, esetleg már napközben kezdődnek. A lábon kívül más végtagokra (karok, has, törzs, fej) is kiterjednek, intenzívebbé válnak, latenciájuk a provokáló helyzetekben csökken, éjszaka a PLMS-ek száma megnő. A gyógyszer emelése rontja, csökkentése javítja az állapotot. A tünetek egy hét alatt legalább öt napon át jelentkeznek a gyógyszeres kezelés mellett. Szekunder RLS betegekben (különösen neuropátia jelenlétekor) az augmentáció esélye nagyobb.

A folyamatos kezelést igénylő PLMD-ben 50/200 mg carbidopa/levodopa dózis alatt is megjelenhet.

Dopamin agonista kezelés esetében az augmentáció ritkább, enyhébb, gyakran átmeneti, leginkább előzetesen levodopa kezelt, és neuropatiás betegekben találtak vele.

Az augmentáció megoldása a levodopa dózisának fokozatos csökkentése, elhagyása, dopamin agonista szerre való óvatos áttérés. Súlyos augmentáció esetében azonban az ópiára való átváltás jelent megoldást.

8. Gondozás, rehabilitáció

A betegek rendszeres kontrollt (legalább fél évente) igényelnek.

a) A féléves kontroll alkalmával elvégzett vizsgálati eredmények segítségével objektív módon lemérhető a betegek állapotának változása.

Eszközei: kérdőíves és aktigráfias vizsgálatok, alvásnaplók adatainak számszerűen megadható értékei.

Indokolt esetben a SIT teszt és a poliszomnográfia adatai

b) További segítséget nyújtanak a klinikai interjú nem kvantifikálható eredményei.

A megfelelően beállított, gondozott, jó együttműködésben tartott beteg visszatérhet megszokott életformájához. Ez a tünetek minimálisra csökkenése, vagy megszűnése mellett elsősorban a családi, munkahelyi, szociális életre, kapcsolatokra vonatkozik. E területekre jól kvantifikálható kérdések találhatók az IRLS kérdőívben is, de használható még a CGI (Clinical Global Impression) és a főleg szociális kapcsolatokra vonatkozó SF-36 kérdőív is.

c) A betegek többségében a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelés tünetmentességhez vezet. A mentális, affektív és szociális deficit megszűnik. A munkaképesség visszatérhet. A gyógyszerelés évekig (élethosszig) tarthat a kezelőorvos megítélése szerint. Másodlagos kórképek esetében a kiváltó kórkép protokollja is irányadó.

Munkaalkalmasság:

Nincs tételes szakmai döntés. A megítélés egyéni lehet: ez a primer képekben a klinikai súlyosságtól, terápiás befolyásolhatóságtól, együttműködéstől, szekunder esetekben ezen felül az alapbetegség jellegétől is függhet. Többműszakos munkarend, más, az alvás-ébrenlét szabályozást megterhelő munkakörök, provokáló helyzeteket adó munkakörök nem ajánlottak.

Gépjárművezetés: Nincs egyértelmű állásfoglalás. A narcolepsia és epilepszia betegek esetében fennálló ajánlás fogadható el itt is: a legjobb esetben is csak egy éves tünet- és panaszmentesség esetén, szoros felülvizsgálat mellett A kategóriás jogosítvány érhető el. Súlyos esetekben a teljes tiltás ajánlott.

Katonai (fegyveres) szolgálat: A hivatalban lévő szabályozás szerint az igazolt RLS/PLMD alkalmatlanságot jelent.

Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

Nincs