

NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening)

Deze standaard moet worden geciteerd als:

NHG-werkgroep Slaapproblemen en slaapmiddelen. NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening).
Huisarts Wet 2014;57(7):352-61.

Belangrijkste wijzigingen

- Het niet-medicamenteuze beleid bij langerdurende slapeloosheid is uitgebreid met aanbevelingen voor een gedragsmatige aanpak en advies over lichaamsbeweging.

Kernboodschappen

- De behandeling van slapeloosheid is bij voorkeur niet-medicamenteus; voorlichting en gedragsmatige adviezen zijn hierbij belangrijke elementen.
- Alleen in uitzonderingsgevallen, bijvoorbeeld bij acute ernstige slapeloosheid, overweegt de huisarts om een slaapmiddel voor te schrijven, met het doel om symptomen zoals disfunctioneren overdag, te verlichten.
- Indien de huisarts slaapmedicatie geeft, gaat de voorkeur uit naar een terughoudend beleid waarbij de patiënt eenmalig niet meer dan vijf tot tien tabletten krijgt en dagelijks gebruik wordt vermeden, om gewenning en afhankelijkheid te voorkomen.
- Bij ernstige slaperigheid overdag behoren het obstructiefslaapapneusyndroom, narcolepsie of vertraagde slaapfasesyndroom tot de diagnostische overwegingen.
- Bij chronisch slaapmiddelengebruik probeert de huisarts de patiënt te laten stoppen via een minimale interventiestrategie of via gereguleerde dosisreductie.

INLEIDING

De NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen geeft richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid bij patiënten ouder dan 18 jaar die met slaapproblemen bij de huisarts komen. De standaard bespreekt vooral slapeloosheid, dat 90% van de slaapproblemen vormt. Overige slaapstoornissen die in de standaard worden besproken zijn het obstructiefslaapapneusyndroom, restless-legs-

syndroom, nachtelijke kuitkrampen, het vertraagdeslaapfasesyndroom en narcolepsie. Als laatste geeft de standaard aanbevelingen voor het beleid bij chronisch gebruik van slaapmiddelen. Slaapproblemen zoals tandenknarsen, nachtmerries en slaapwandelen blijven in deze standaard buiten beschouwing evenals snurken zonder verdenking op het obstructiefslaapapneusyndroom. De standaard sluit aan bij de multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructiefslaapapneusyndroom bij volwassenen (2009). De samenwerkingsaspecten (verwijscriteria, taakafbakening) zijn afgestemd met de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

ACHTERGRONDEN**Begrippen**

De standaard hanteert de volgende begrippen:

Slecht slapen: klacht van de patiënt die betrekking heeft op te lange tijd tot het inslapen, te vaak ontwaken 's nachts, moeite om dan weer in slaap te vallen, te vroeg wakker worden, onrustig dromen en/of niet uitgerust wakker worden.

Vermeende slapeloosheid: slecht slapen, zonder dat de patiënt klachten over het functioneren overdag heeft.

Slapeloosheid (insomnie): minstens drie-maal per week slecht slapen gepaard gaande met slechter functioneren overdag, zoals moeheid, slaperigheid, prik-

kelbaarheid, verminderde concentratie en prestatie.

Kortdurende slapeloosheid: slapeloosheid die minder dan drie weken bestaat.

Langerdurende slapeloosheid: slapeloosheid die langer dan drie weken bestaat.

Negatieve conditionering: de patiënt ontwikkelt de overtuiging niet meer te kunnen slapen en associeert slapen met iets onaangenaams. Er ontstaat spanning om niet te kunnen slapen, wat het slapen extra bemoeilijkt. De patiënt raakt in een vicieuze cirkel die kan blijven bestaan, ook als de aanvankelijke oorzaak van het slechte slapen verdwenen is.¹

Slaperigheid overdag (hypersomnie): de onbedwingbare neiging om overdag in slaap te vallen. Bij het obstructiefslaapapneusyndroom, het vertraagde slaapfasesyndroom en narcolepsie staat slaperigheid overdag op de voorgrond.

Chronisch slaapmiddelengebruik: gebruik van slaapmiddelen gedurende meer dan zestig dagen in de afgelopen drie maanden.²

Slaapproblemen: klachten met betrekking tot het slaapwaakpatroon, zoals slecht slapen, slaperigheid overdag.

Slaapstoornis: een stoornis in het slaapwaakpatroon, zoals slapeloosheid, het obstructiefslaapapneusyndroom, restless-legssyndroom, nachtelijke kuitkrampen, het vertraagdeslaapfasesyndroom en narcolepsie, vastgelegd als diagnose.³

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwij-

ken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

NHG-werkgroep Slaapproblemen en slaapmiddelen. NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). Huisarts Wet 2014;57(7):352-61.

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie. NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen. Knuistingh Neven A, Lucassen PLBJ, Bonsema K, Teunissen H, Verduijn MM, Bouma M. Huisarts Wet 2005;48(8):402-15.

Fysiologische slaap

De totale slaaptijd varieert sterk van persoon tot persoon. De totale slaapduur bedraagt bij ongeveer 65% van de volwassenen 7 à 8 uur. Acht procent kan met minder dan 6 uur slaap toe, terwijl 2% langer dan 10 uur slaap nodig heeft. Adolescenten slapen gemiddeld 9 uur. De gemiddelde inslaaptijd bedraagt ongeveer een kwartier, maar ook de inslaaptijd kan sterk variëren. Arbitrair wordt 10 tot 20 minuten genoemd. Per nacht treden gemiddeld 2 à 3 slaaponderbrekingen op. Vaak zijn deze zeer kort en herinnert men ze zich niet.⁴

Op grond van de verschijnselen die optreden bij polysomnografisch onderzoek deelt men de slaap in verschillende stadia in: de REM (*rapid eye movements*)-slaap en de non-REM-slaap.⁵ Samen vormen deze stadia een slaapcyclus, die ongeveer 90 minuten duurt en per nacht ongeveer 4 à 5 keer doorlopen wordt. De non-REM-slaap is op basis van de slaapdiepte onder te verdelen in 3 (voorheen 4) stadia. Stadium 1 is het sluimerstadium, een toestand van gedaald bewustzijn, waarin een of enkele schokkende bewegingen van het lichaam kunnen optreden. Deze zogeheten *hypnic jerks* worden als fysiologisch beschouwd. Stadium 2 is kwantitatief het belangrijkste deel van de slaap en hoort nog tot de ondiepe slaap. Stadium 3 (voorheen 3 en 4) vormt de diepe slaap. Bij toenemende slaapdiepte dalen spierspanning, bloeddruk, ademhalings- en hartslagfrequentie. Het EEG lijkt in die fase op de situatie in wakkere toestand, de skeletspieren zijn echter volledig verslapt. Diepe slaap komt het meest voor in het eerste gedeelte van de nacht, REM-slaap vooral in het laatste deel. Tijdens de REM-slaap droomt men het meest. Na slaaponthouding wordt vooral de diepe slaap ingehaald. Bij korte slapers is de diepe slaap even lang als bij anderen. De hoeveelheid diepe slaap lijkt het meest essentieel voor het herstel van de hersenen. Zowel een gefragmenteerde slaap als minder diepe slaap zijn geassocieerd met niet-verkwikkende slaap en klachten overdag. Personen ouder dan 65 jaar hebben echter vaak maar heel weinig diepe slaap, terwijl ze geheel normaal functioneren.

Epidemiologie

Van de volwassenen heeft 20 tot 30% last van slapeloosheid. Slechts 10 tot 15% van deze volwassenen raadpleegt hiervoor een arts.⁶ Slapeloosheid komt vaker voor op latere leeftijd en bij vrouwen. Bij niet-westerse allochtonen stellen huisartsen minder vaak de diagnose slapeloosheid dan bij autochtonen en westerse allochtonen. Naar schatting 4% van de patiënten met slapeloosheid heeft vermeende slapeloosheid.

Ongeveer 60% van de patiënten met slapeloosheid als nieuwe klacht krijgt van de huisarts een slaapmiddel voorgeschreven, 36% krijgt meer dan één recept. Na een jaar gebruikt ongeveer de helft van deze patiënten nog het slaapmiddel.⁷

Slaapstoornissen

Slapeloosheid

Kortdurende slapeloosheid wordt bij ongeveer 40% van de onbehandelde patiënten chronisch (langerdurende slapeloosheid). Bij langerdurende slapeloosheid raakt de oorspronkelijke oorzaak op de achtergrond en zijn meerdere factoren verantwoordelijk voor het in stand blijven van de klacht. Na enkele weken treedt negatieve conditionering

op. De slapeloosheid houdt hierdoor zichzelf in stand.¹ De patiënt ontwikkelt daarnaast vaak een verkeerd slaapgedrag, onder andere door lang in bed te blijven liggen, of een slaapmiddel of alcohol te gebruiken, wat de negatieve spiraal verder doet toenemen. Langerdurende slapeloosheid is geassocieerd met een hoger gebruik van de gezondheidszorg, chronische gezondheidsproblemen, een grotere kans op depressie en angststoornis, meer gebruik van medicatie, slechtere subjectieve gezondheid, verminderde prestaties op werk en opleiding, en hoger ziekteverzuim.⁸

Het obstructievelaapapneusyndroom (OSAS)

Het OSAS wordt gekenmerkt door meer dan vijf keer per uur optredende slaapapneus (ademstops van tien seconden of langer) gepaard gaande met excessieve slaperigheid overdag of minimaal twee van de volgende klinische verschijnselen: vermoeidheid overdag, verminderde concentratie, stokkende ademhaling tijdens de slaap, en niet-verfrissende slaap.⁹ Andere oorzaken van de klachten, zoals chronisch slaapttekort, slapeloosheid, centraleslaapapneusyndroom, psychia-

Abstract

Dutch College of General Practitioners' guideline Sleep problems and sleeping pills (second revision). Huisarts Wet 2014;57(7):352-61.

Sleeping problems The Dutch College of General Practitioners (NHG) has revised the 2005 guideline on sleep problems and sleeping pills. The revised guideline covers the diagnosis and management of sleep problems, predominantly insomnia, in adults in general practice. In addition, it gives recommendations for the management of chronic users of sleeping pills.

Background Sleep problems are highly prevalent in the adult population, with insomnia being the most common diagnosis. Within three weeks, patients develop negative conditioning, as a result of which the insomnia persists and becomes chronic. Chronic insomnia is associated with an increased use of health services, chronic mental and physical morbidity, and absenteeism.

Management Patients with acute insomnia should be given information about the do's and don'ts of sleep. If insomnia persists for more than three weeks, patients should receive cognitive behavioural therapy consisting of stimulus control, sleep restriction, relaxation, and cognitive therapy. Treatment can be provided by a nurse practitioner specialized in mental health problems, but other options are self-help courses available on Internet or referral to a sleep course offered, for example, by a local home care organization. Sleeping pills should be prescribed only to patients with acute severe insomnia who experience considerable distress from the condition. If indicated, sleeping pills should be prescribed for maximally two weeks and in combination with the management measures described above. The guideline recommends that chronic users of sleeping pills be evaluated regularly (e.g., annually) and advised about the benefits and negative side effects of sleeping pills, and about the need to stop using them. An alternative approach is to send patients a letter with information and advice about how to stop using sleeping pills (the minimal intervention strategy). Patients who are motivated to stop using sleeping pills, but who are not able to do this on their own, can be helped by systematically reducing the dosage and phasing out pill use.

trische aandoeningen (depressie) en narcolepsie, dienen daarbij uitgesloten te zijn. OSAS is een onafhankelijke risicofactor voor hypertensie, mogelijk ook voor hart- en vaatziekten. De cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is verhoogd bij patiënten jonger dan vijftig jaar met ernstig OSAS (meer dan dertig apneus per uur). OSAS is daarnaast geassocieerd met een hogere kans op verkeers- of bedrijfsongevallen. Behandeling met *continuous positive airway pressure* (CPAP) heeft een positief effect op de klachten, de bloeddruk en het cardiovasculaire risico. De prevalentie van OSAS in Nederland is niet goed bekend. Waarschijnlijk ligt deze tussen de 0,45 en 4% voor mannen; bij vrouwen is de prevalentie lager. De minderheid heeft ernstig OSAS. Er zijn aanwijzingen dat sprake is van onderdiagnostiek. OSAS komt vooral voor in de leeftijd van 45 tot 65 jaar. De gemiddelde OSAS-patiënt heeft overgewicht, 2/3 heeft hypertensie, 16% heeft diabetes mellitus en bijna 2/3 heeft verhoogde cholesterol- of triglyceridenwaarden.

Het restless-legssyndroom

Het *restless-legssyndroom* (RLS) is een klinische diagnose die wordt gesteld op basis van de anamnese, waarbij alle volgende verschijnselen moeten bestaan: een niet te bedwingen aandring om de benen te bewegen (rusteloze benen), gepaard gaand met een onprettig gevoel in de benen, de klachten treden op in rust, verminderen bij beweging en zijn het ergst in de avond en nacht. Ondersteunend voor de diagnose zijn het bestaan van (niet pijnlijke) onwillekeurige schoppende bewegingen van de benen tijdens de slaap (een verschijnsel dat overigens ook zonder RLS kan voorkomen), een positieve familieanamnese voor RLS en een positieve reactie op behandeling met dopamineagonisten.^{10,11} Differentiaaldiagnostisch kan bij RLS sprake zijn van nachtelijke kuitkrampen, claudicatio intermittens, varicosis of perifere neuropathie. De prevalentie van RLS in de huisartsenpraktijk is gemiddeld 2,1 per 1000 patiënten per jaar. De aandoening komt vaker voor op hogere leeftijd, en mogelijk ook bij zwangere vrouwen en patiënten met terminale nierinsuf-

ficiëntie. Bepaalde geneesmiddelen, zoals SSRI's en antipsychotica kunnen RLS uitlokken of verergeren. Ook roken, alcohol, koffie, overgewicht en weinig lichaamsbeweging hebben mogelijk negatieve invloed op RLS. Bij de meeste patiënten is echter geen oorzakelijke factor aan te wijzen. Slaapproblemen komen bij patiënten met RLS ruim twee keer vaker voor dan bij andere patiënten. Naar schatting heeft tweederde van de patiënten met RLS slechts milde, incidentele klachten. RLS heeft meestal een chronisch en progressief beloop, met uitzondering van RLS in de zwangerschap.

Nachtelijke kuitkrampen

Nachtelijke kuitkrampen is net als RLS een klinische diagnose die wordt gesteld op basis van de anamnese bij aanwezigheid van de volgende verschijnselen: pijnlijke, acute, doorgaans in de kuitspier gelokaliseerde, krampen die 's nachts optreden en herhaaldelijk de slaap verstoren. De krampen kunnen seconden tot zelfs minuten aanhouden en aanvalsgewijs optreden.¹² Differentieeldiagnostisch kan sprake zijn van RLS, schoppende beenbewegingen (niet pijnlijk),¹¹ perifere neuropathie en claudicatio intermittens. Intensief sporten, te weinig drinken en het gebruik van calciumantagonisten met dihydropyridinestructuur (zoals amlodipine en nifedipine) kunnen de krampen uitlokken. Nachtelijke kuitkrampen komen naar schatting bij 2% van de mensen wekelijks voor. De meesten bezoeken hun huisarts niet voor deze klacht. De aandoening komt vaker voor bij vrouwen, in de zwangerschap en bij ouderen met neurologische of vasculaire comorbiditeit. Het beloop is wisselend en onvoorspelbaar. Klachten kunnen elke nacht optreden of intermitterend, soms in episodes van een aantal weken achter elkaar.

Het vertraagdeslaapfasesyndroom

Bij het vertraagdeslaapfasesyndroom is het slaap-waakritme consequent verschoven naar een tijdstip minimaal twee uur later dan normaal. De biologische klok staat te laat afgesteld. Kenmerkende klachten zijn een in-

slaapprobleem 's avonds en een probleem met wakker worden 's morgens. Patiënten hebben last van slaperigheid overdag, vooral in de ochtenduren; zij vallen tijdens werk, school of autorijden in slaap waardoor zij disfunctioneren; zij functioneren het beste in de avond en vroege nacht. De patiënt heeft geen doorslaapproblemen en de kwaliteit van de slaap is goed. Belangrijk criterium voor de diagnose is dat het voor de patiënt niet mogelijk is om de slaaperiode te vervroegen naar conventionele tijden.¹³ Differentieeldiagnostisch moet onderscheid gemaakt worden met chronisch slaapttekort (door uit gewoonte te laat naar bed gaan). De prevalentie van het vertraagdeslaapfasesyndroom is naar schatting 1,7 per 1000 patiënten per jaar en is het hoogst bij patiënten jonger dan 30 jaar. Ongeveer een kwart van de patiënten heeft ernstige klachten (slaap-waakritme meer dan 3 uur later dan normaal).

Narcolepsie

Bij *narcolepsie* zijn dagelijks klachten aanwezig van overmatige slaperigheid, waardoor de patiënt overdag in slaap valt tijdens dagelijkse bezigheden. Daarnaast kunnen de volgende symptomen aanwezig zijn: verstoorde nachtelijke slaap met frequent kortdurend wakker worden, kataplexie (plotselinge bilaterale spierverslapping uitgelokt door emoties, vooral positieve emoties zoals lachen, seconden tot hoogstens twee minuten aanhoudend), het optreden van levensechte droomervaringen bij het in slaap vallen of wakker worden en slaapparalyse (kortdurend onvermogen te bewegen bij het in slaap vallen of wakker worden).¹⁴ Bij een vermoeden van narcolepsie zonder kataplexie kan differentiaaldiagnostisch sprake zijn van een chronisch slaapttekort en het slaapapneusyndroom. De geschatte prevalentie van narcolepsie in Europa is 0,5 per 1000 patiënten per jaar, in Nederland zijn echter slechts 1000 patiënten met narcolepsie gediagnosticeerd, wat mogelijk wijst op onderdiagnostiek. Narcolepsie begint meestal tussen het 15e en 35e levensjaar, maar kan op elke leeftijd beginnen en blijft levenslang bestaan.

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Anamnese

De anamnese van slaapproblemen is afhankelijk van de klacht waarmee de patiënt komt. De ingangsklacht kan zijn: slecht slapen, slaperigheid overdag, snurken en/of nachtelijke ademstops, rusteloze benen of spierkrampen. Deze klachten kunnen in combinatie met elkaar voorkomen. Bij een deel van de anamnese is de heteroanamnese van de bedpartner van belang. Omdat patiënten slaperigheid soms duiden als moeheid, is het van belang daartussen onderscheid te maken (bij moeheid bestaat geen neiging om spontaan in slaap te vallen).

Slecht slapen

De huisarts informeert bij *slecht slapen* naar:

- de aard van de klacht (heeft de patiënt een probleem met in slaap vallen, 's nachts vaak wakker worden, te vroeg wakker worden, niet uitgerust wakker worden);
- de duur, beloop en frequentie van optreden van de klachten;
- klachten overdag en gevolgen voor het dagelijks functioneren (moeheid, verminderde concentratie);
- mogelijke oorzaken;
- slaappatroon (hoe ziet het slaappatroon eruit en hoe zag het eruit voordat de klachten optraden);
- verwachtingen over de slaap;
- wat de patiënt zelf al heeft geprobeerd om beter te slapen;
- het bestaan van andere verschijnselen, zoals snurken, rusteloze benen, nachtelijke kuitkrampen of slaperigheid overdag;
- verwachtingen ten aanzien van mogelijke oplossingen voor de slapeloosheid (hulpvraag).

Indien bij slecht slapen geen klachten overdag bestaan is er sprake van vermeende slapeloosheid en is verdere anamnese niet nodig. Ook bij patiënten met kortdurende slapeloosheid die zelf een duidelijke oorzaak kunnen aanwijzen is verdere anamnese niet nodig. Bij de overige patiënten neemt de huisarts een uitgebreidere anamnese af, bij voor-

keur in een vervolgsconsult. De huisarts kan voorafgaand aan dit vervolgsconsult de patiënt een slaapdagboek in laten vullen (zie *Aanvullend onderzoek*).

Vervolganamnese bij *slecht slapen*:

De huisarts neemt, mede aan de hand van het ingevulde slaapdagboek, een systematische anamnese af, gericht op het signaleren van negatieve conditionering, verkeerd slaapgedrag en het achterhalen van oorzaken.¹⁵

De huisarts vraagt naar:

- opvattingen, cognities en gevoelens over de slapeloosheid;
- het omgaan met de klachten (angst om te gaan slapen, vermijdingsgedrag, langer uitslapen, vroeger naar bed gaan, dutjes doen);
- het bestaan van acute of chronische psychosociale en/of werkgerelateerde problematiek;
- verstoring van het dag-nachtritme door onregelmatige slaaptijden, doen van dutjes overdag, jetlag, ploegendienst, ziekenhuisopname;
- klachten passend bij psychiatrische aandoeningen, vooral depressie en angst;
- lichamelijke klachten en aandoeningen, zoals pijn, zuurbranden, hoest, nycturie, dyspneu, neusverstopping, nachtzweeten, hartkloppingen of climacteriële klachten;
- slaapverstorende activiteiten in de avonduren (complexe activiteiten, intensief sporten, overmatige blootstelling aan beeldschermen, het nuttigen van zware maaltijden);
- intoxicaties (alcohol, cafeïne, (soft) drugs) of het stoppen daarmee;
- bijwerkingen van geneesmiddelen (SSRI's, cardiovasculaire en hormonale medicatie, pijnstillers, methylfenidaat en middelen voor stoppen met roken) of zonder afbouwen stoppen met SSRI's en TCA's.

Slaperigheid overdag

De huisarts informeert bij *slaperigheid overdag* naar:

- de ernst van de klacht (hoe vaak en in welke situaties treedt het op);
- gevolgen voor het dagelijks functioneren;

- het bestaan van andere klachten overdag (aanvallen van gedeeltelijk slap worden, uitgelokt door emoties, zoals lachen);
- het bestaan van andere klachten 's nachts (slapeloosheid, snurken, ademstops, levensechte nachtmerries of kortdurend onvermogen om te bewegen bij het in slaap vallen of wakker worden);
- slaapgewoontes (tijdstip van naar bed gaan en opstaan, sluit daarbij uit dat de klachten te verklaren zijn door te laat naar bed gaan, vraag bij vertraagde slaapfase of patiënt in staat is zelf de slaapperiode te vervroegen).

Snurken en/of nachtelijke ademstops

De huisarts informeert bij *snurken en/of ademstops* specifiek naar:

- de duur van de ademstops (minimaal tien tot zestig seconden);
- het bestaan van andere verschijnselen, zoals slapeloosheid, slaperigheid overdag, vermoeidheid of concentratieverlies.

Rusteloze benen

De huisarts informeert bij *rusteloze benen* specifiek naar:

- aard van de klacht (drang om te bewegen, het bestaan van onaangename of oncomfortabele gevoelens, zoals tintelen, prikken, een strak gevoel, of soms pijn);
- op welk moment van de dag treden de klachten op, op welk moment zijn ze het ergst;
- in hoeverre nemen de klachten toe door stilzitten en verminderen ze door te bewegen;
- het tevens bestaan van onwillekeurige trappende bewegingen in de benen gedurende de nacht;
- familiair voorkomen van RLS;
- gevolgen, zoals slapeloosheid of problemen met lang stilzitten in bijvoorbeeld bioscoop of vliegtuig;
- invloed van roken, alcohol, cafeïne, overgewicht en weinig lichaamsbeweging;
- het gebruik van geneesmiddelen met negatief effect op RLS, zoals SSRI's en antipsychotica.

Nachtelijke kuitkrampen

De huisarts informeert bij *nachtelijke kuitkrampen* specifiek naar:

- aard van de klacht: pijn tijdens de spierkramp is een obligaatsverschijnsel;
- duur en frequentie van de kramp;
- gevolgen, zoals slapeloosheid;
- invloed van weinig drinken en (intensief) sporten op de klachten;
- het gebruik van calciumantagonisten, zoals nifedipine of amlodipine.

Lichamelijk onderzoek

Indien de anamnese daar aanleiding toe geeft, verricht de huisarts gericht lichamelijk onderzoek. Vooral bij rusteloze benen en nachtelijke kuitkrampen is dit van belang om andere diagnoses uit te sluiten (claudicatio intermittens, varicosis, perifere neuropathie).

Aanvullend onderzoek

Bij patiënten die slecht slapen kan de huisarts in aanvulling op de systematische vervolganamnese de patiënt vragen om gedurende een week een slaapdagboek in te vullen. Deze is te vinden als bijlage bij de standaard op www.nhg.org en op de NHG-Publiekswebsite www.thuisarts.nl. Het slaapdagboek kan een hulpmiddel zijn om meer inzicht te krijgen in de ernst van de klachten en het bestaan van gewoontes die een belemmerend effect hebben op de slaap (dutjes overdag, onregelmatige slaaptijden, intoxicaties).¹⁶ De resultaten worden besproken in een vervolgconsult.

Bij patiënten met rusteloze benen wordt routinematige diagnostiek naar ijzergebreksanemie niet langer aanbevolen.¹⁷

Overig aanvullend onderzoek vindt gericht plaats voor zover anamnese en lichamelijk onderzoek daar aanleiding toe geven.

Evaluatie

Op grond van de bevindingen bij anamnese en onderzoek stelt de huisarts de volgende (waarschijnlijkheids)diagnose (zie *Achtergronden*):

- slapeloosheid (vermeende, kortdurende of langerdurende);
- obstructievelaapapneusyndroom;

- RLS;
- nachtelijke kuitkrampen;
- vertraagdeslaapfasesyndroom;
- narcolepsie.

De (verdere) diagnostiek en het beleid met betrekking tot differentiaal diagnoses worden in deze standaard niet besproken.

RICHTLIJNEN BELEID**Slapeloosheid**

Het beleid bij slapeloosheid omvat altijd eerst voorlichting (zie *Voorlichting*). Bij vermeende slapeloosheid is dit meestal voldoende. Bij kortdurende slapeloosheid richt de aanpak zich daarnaast op de eventuele oorzaak, voor zover dit mogelijk is (zie *Behandeling oorzaken*). Bij langerdurende slapeloosheid is de oorspronkelijke oorzaak naar de achtergrond geraakt en spelen meerdere factoren (negatieve conditionering, verkeerd slaapgedrag) een rol bij het in stand houden van het probleem. Daarom omvat het beleid ook gedragsmatige behandeling, om negatieve conditionering te verminderen (zie *Gedragsmatige behandeling*). Elementen uit de gedragsmatige aanpak kunnen ook toegepast worden bij kortdurende slapeloosheid, om negatieve conditionering te voorkómen. De behandeling kan afhankelijk van de voorkeur en mogelijkheden van de patiënt aangevuld worden met adviezen voor structurele lichaamsbeweging (zie *Structurele lichaamsbeweging*). Voor slaapmedicatie is slechts in uitzonderingsgevallen en alleen kortdurend plaats (zie *Medicamenteuze behandeling*).¹⁸ Patiënten met verstoring van het 24-uursritme ten gevolge van *jetlag* of *ploegendiensten* kunnen baat hebben bij enkele specifieke adviezen (zie *Adviezen bij verstoring van het dag-nachtritme*). Voor melatonine is slechts plaats bij *jetlag*, indien niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende effect hebben.

De huisarts kan de gedragsmatige behandeling van patiënten met slapeloosheid delegeren aan een hiervoor getrainde praktijkondersteuner ggz.¹⁹ Als de klachten (mede) arbeidsgelateerd zijn, overlegt de huisarts met de bedrijfsarts (zie *Consultatie en verwijzing*).

Behandeling oorzaken

De huisarts optimaliseert voor zover mogelijk de behandeling van eventuele oorzaken van de slapeloosheid, zoals psychosociale of psychiatrische problematiek, lichamelijke klachten en intoxicaties, conform de relevante NHG-Standaarden. Vooral indien geen verdere verbetering mogelijk is, is een steunende houding essentieel. Bij slapeloosheid ten gevolge van een bijwerking van geneesmiddelen heroverweegt de huisarts de indicatie en eventuele alternatieven voor het geneesmiddel.

Voorlichting

Het doel van voorlichting is het corrigeren van eventuele incorrecte aannames over het slapen en de slapeloosheid en daarnaast het vergroten van het inzicht in slaapbevorderende en slaapbelemmerende activiteiten. De huisarts stemt de voorlichting af op bevindingen tijdens anamnese en in het slaapdagboek.

In de voorlichting kunnen de volgende punten aan de orde komen:

- de totale slaaptijd varieert sterk van persoon tot persoon (normaal zes tot tien uur);
- de tijd benodigd om in te slapen kan sterk variëren, zonder direct abnormaal te zijn;
- met het vorderen van de nacht wordt de slaap steeds minder diep en is kortdurend wakker worden normaal;
- ouderen slapen minder diep en vaak ook korter;
- de nadelen van incidenteel tekort aan slaap op het lichamelijk en geestelijk functioneren zijn beperkt;
- patiënten met slaapklachten onderschatten vaak de periode waarin wél wordt geslapen en de effectiviteit daarvan;
- door onregelmatige slaap-waaktijden raakt de biologische klok ontregeld, waardoor slapeloosheid kan ontstaan;
- denkprocessen bij het niet kunnen slapen kunnen een vicieuze cirkel doen ontstaan;
- dutjes overdag verminderen de nachtelijke slaapproefte;
- activiteiten in de avonduren die een negatief effect kunnen hebben op de slaap zijn bijvoorbeeld:

- verrichten van complexe activiteiten;
- piekeren;
- nuttigen van koffie, alcohol, copieuze maaltijden;
- intensief sporten;
- overmatige blootstelling aan licht van smartphone, computer of tablet.

De huisarts informeert patiënten die ten gevolge van slapeloosheid overdag erg slaperig of moe zijn over de nadelige invloed daarvan op het vermogen om auto te rijden of machines te bedienen.²⁰

In aansluiting op mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over slapeloosheid op de NHG-Publiekswebsite www.thuisarts.nl of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven (via het HIS). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

Niet-medicamenteuze adviezen

Gedragmatige behandeling

Gedragmatige behandeling bestaat uit adviezen over stimuluscontrole, slaaprestrictie, ontspanningsoefeningen en cognitieve therapie. Bij patiënten met langerdurende slapeloosheid is aangetoond dat deze gecombineerde aanpak op langere termijn effectiever is dan behandeling met slaapmiddelen.²¹ Ook patiënten met kortdurende slapeloosheid kunnen baat hebben bij (elementen uit) deze aanpak. Gedragmatige behandeling kan individueel, als zelfhulp of in groepsverband plaatsvinden. Het effect van zelfhulp neemt echter toe als de patiënt hierbij enige coaching (bijvoorbeeld per telefoon of e-mail) krijgt van een hulpverlener.²²

Afhankelijk van de voorkeur van de patiënt en de mogelijkheden in de huisartsenpraktijk kan gekozen worden voor gedragmatige behandeling in de huisartsenpraktijk, voor zelfhulpmogelijkheden die er zijn op internet (bijvoorbeeld de NTR-cursus Beter slapen? Doe het zelf!) en in boeken²³ of voor het volgen van een slaapcursus bij een lokale ggz- of thuiszorginstelling.

De huisarts informeert de patiënt voorafgaand aan de behandeling dat de

klachten kortdurend kunnen toenemen en pas na enkele dagen zullen verbeteren.

Stimuluscontrole

Het achterliggende idee van stimuluscontrole is de psychologische associatie tussen de slaapkamer en slapen te versterken. Adviezen zijn:

- gebruik de slaapkamer alleen voor slapen en seks, niet voor televisie kijken, bellen etc;
- creëer een donkere slaapkamer en zorg voor een goed bed, matras en hoofdkussen, prettige nachtkleding en een plezierige atmosfeer in de slaapkamer (rustige ruimte, beter iets te koel dan te warm, goede ventilatie en niet te droge lucht);
- ga pas naar bed als u slaperig bent;
- als het langer dan vijftien minuten duurt voor u in slaap valt, sta dan op en ga naar een andere ruimte, doe iets rustigs en ga weer naar bed als u zich slaperig voelt;
- vermijd dutjes overdag;
- sta elke ochtend op hetzelfde tijdstip op.

Slaaprestrictie

Het achterliggende idee van slaaprestrictie is dat patiënten door hun slapeloosheid hun bedtijd geleidelijk hebben vervroegd en/of steeds later zijn gaan opstaan, met het doel om 'bij te slapen'. Hierdoor kan een vicieuze cirkel ontstaan, omdat de patiënt alleen maar meer wakker ligt. De eerste dagen van slaaprestrictie dient de patiënt rekening te houden met toename van eventuele klachten van slaperigheid overdag, maar geleidelijk zal de patiënt een nieuw evenwicht vinden met minder tijd in bed, maar een betere slaapefficiëntie (deel van de tijd in bed dat de patiënt slaapt). Adviezen zijn:

- beperk uw tijd in bed tot uw huidige gemiddelde slaapduur;
- bepaal uw bedtijd door terug te rekenen vanaf het tijdstip dat u normaal gesproken opstaat (sta elke dag op hetzelfde tijdstip op);
- vergroot de tijd in bed met 15 minuten als u meer dan 90% van de tijd in bed slapend doorbrengt gedurende 5 dagen (zie noot voor een rekenvoorbeeld).²⁴

Ontspanningsoefeningen

De huisarts gaat samen met de patiënt na op welke manier deze het beste kan ontspannen, bijvoorbeeld door het doen van ademhalings- of ontspanningsoefeningen of door het luisteren naar muziek.²⁵

Cognitieve therapie

De huisarts besteedt aandacht aan het ombuigen van disfunctionele gedachten en negatieve cognities.

Structurele lichaamsbeweging

Naast gedragmatige behandeling kan lichaamsbeweging een positief effect hebben op slapeloosheid.²⁶ Ook kan het een manier zijn om te ontspannen. Overweeg structurele lichaamsbeweging te adviseren bij patiënten die hiervoor gemotiveerd zijn en voor wie dit praktisch haalbaar is. Adviezen zijn:

- beweeg minstens 4 keer per week matig intensief (bijvoorbeeld wandelen 5 km per uur, fietsen 15 km per uur);
- tijdsduur per keer 40 tot 60 minuten;
- bij onvoldoende fysieke vermoeidheid: beweeg langer en/of intensiever;
- beweeg vooral overdag, of in het begin van de avond.

Adviezen bij verstoring van het dag-nachtritme

Bij verstoring van het dag-nachtritme door jetlag gelden de volgende adviezen:²⁷

- houd bij kortdurende verblijven indien mogelijk het oude ritme aan;
- begin uitgeslapen aan de reis;
- eet lichte maaltijden tijdens de vlucht en beperk het gebruik van alcohol;
- zorg per 24-uursperiode voor een bepaald minimum aan slaap (bijvoorbeeld minimaal 4 uur aaneengesloten, aangevuld met dutjes);
- koffie (cafeïne) kan helpen om slapelige momenten te overwinnen, weeg het effect af tegen het nadelige effect op de later gewenste slaap.

Bij verstoring van het dag-nachtritme door ploegendiensten gelden de volgende adviezen:

- probeer het dienstrooster bij voorkeur met de klok mee op te stellen (van dagdienst, naar avonddienst, naar nachtdienst);

- probeer een verandering, zoals een langere periode nachtdiensten achter elkaar of juist kortere periodes;
- doe een dutje voorafgaand aan de nachtdienst.

Medicamenteuze behandeling

Slaapmiddelen

In vergelijking met placebo verkorten slaapmiddelen de inslaapduur gemiddeld met 15 tot 20 minuten en verlengen zij de slaapduur met 30 tot 50 minuten. Na 2 weken neemt dit effect geleidelijk af.^{28,29} Ongewenste bijwerkingen blijven echter bestaan.³⁰ Daarom is voor slaapmiddelen slechts kortdurend plaats bij:

- kortdurende slapeloosheid ten gevolge van acute, voorbijgaande problematiek, als de lijdensdruk door slapeloosheid onaanvaardbaar hoog wordt;
- langerdurende slapeloosheid indien geen (verdere) verbetering mogelijk is en de slapeloosheid leidt tot ernstig disfunctioneren overdag.

Het doel van het voorschrijven van een slaapmiddel is om symptomen, zoals disfunctioneren overdag, op korte termijn te verlichten.

Schrijf geen slaapmiddelen voor in combinatie met andere middelen met effecten op het centrale zenuwstelsel, bij vermoeden van het obstructievelaapapneusyndroom en gedurende zwangerschap en borstvoedingsperiode.³¹

Huisarts en patiënt wegen de voor- en nadelen van slaapmiddelen tegen elkaar af. De huisarts geeft de patiënt daarbij voorlichting over:

- het effect van slaapmedicatie op de slaap (alleen bij kortdurend gebruik aangetoond);
- bijwerkingen (de kans op vallen en daaruit volgende fracturen is 's nachts en overdag verhoogd);
- de grote kans op gewenning en afhankelijkheid, waardoor het al snel moeilijk kan zijn om te stoppen met het gebruik van slaapmiddelen (deze kans is groter bij angstige, vermijdende patiënten, patiënten die antidepressiva gebruiken en bij problematisch alcoholgebruik);³²
- gevolgen voor verkeersdeelname: binnens 8 uur na inname van kortwerkende

benzodiazepinen (temazepam maximaal 20 mg, zolpidem maximaal 10 mg) wordt verkeersdeelname afgeraden;³³

- het risico van gelijktijdig gebruik met alcohol en/of drugs (meer bijwerkingen, sterker effect).

Indien gekozen wordt voor medicamenteuze behandeling zijn de volgende richtlijnen van belang:

- bereik overeenstemming met de patiënt over het doel van het slaapmiddel (herstellen van vertrouwen in eigen slaapcapaciteit op korte termijn) en dat het voorschrift eenmalig is;
- schrijf alleen kortwerkende slaapmiddelen voor, zoals temazepam of zolpidem.³⁴ Het hypnotische effect en de bijwerkingen van bovengenoemde middelen is vergelijkbaar;
- doseer zo laag mogelijk: temazepam 10 tot 20 mg (ouderen 10 mg), zolpidem 10 mg (ouderen 5 mg);³⁵
- schrijf per keer niet meer dan 5 tot 10 tabletten voor;
- maak afspraken over de wijze van het gebruik (bij voorkeur niet dagelijks: alleen wanneer nodig of intermitterend, bijvoorbeeld elke derde nacht);³⁶
- laat verzoeken tot herhalingsrecepten van slaapmedicatie niet via de praktijkassistent afhandelen, maar laat de patiënt terugkomen op het spreekuur;³⁷
- combineer het voorschrijven van slaapmiddelen altijd met voorlichting en gedragsmatige adviezen.

Melatonine

Het voorschrijven van melatonine aan volwassenen met slapeloosheid wordt niet aangeraden, omdat het geen klinisch relevant effect heeft. Alleen bij patiënten ouder dan 55 jaar met langerdurende slapeloosheid is een klein effect aangetoond van melatonine met *gereguleerde afgifte* 2 mg (tijd tot inslapen nam af met 9 tot 15 minuten, maar er was geen effect op de totale slaapduur en het effect op de kwaliteit van de slaap was wisselend).³⁸

Ook bij verstoring van het dag-nachtritme ten gevolge van ploegendiensten is melatonine niet effectief en wordt behandeling niet aangeraden.³⁹

Alleen bij verstoring van het dag-nachtritme ten gevolge van jetlag is een

matig positief effect op jetlagklachten aangetoond en kan de huisarts, indien niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende effectief zijn, overwegen om *kortwerkend* melatonine 2 tot 3 mg (maximaal 5 mg), voor te schrijven, in te nemen bij bedtijd vanaf de dag van vertrek.⁴⁰

Overige medicatie

Het voorschrijven van valeriaan aan volwassenen met slapeloosheid wordt niet aangeraden, onder andere vanwege het ontbrekende effect.⁴¹ Beperk het voorschrijven van antidepressiva tot patiënten die daar volgens de NHG-Standaarden Depressie en Angststoornis een indicatie voor hebben. Voor antipsychotica, zoals quetiapine, en sederende antihistaminica is eveneens geen plaats bij de behandeling van slapeloosheid.⁴² Er is voor deze middelen te weinig bewijs voor effectiviteit, terwijl bijwerkingen veel voorkomen.

Controles

De huisarts evalueert het effect van de ingezette behandeling met de patiënt na twee tot vier weken. Zolang de klachten persisteren herhaalt de huisarts dit op regelmatige basis.⁴³ Ook bij keuze voor zelfhulp of een slaapprogramma evalueert de huisarts het behandelresultaat met de patiënt. De huisarts besteedt bij controle aandacht aan:

- het klachtenpatroon;
- de effectiviteit van en tevredenheid over het ingezette beleid;
- bij nog bestaande klachten: mogelijke oorzaken en gevolgen van de slaapproblemen, zoals arbeidsongeschiktheid, relatieproblemen, psychosociale problemen, depressie;
- het huidig gebruik van slaapmiddelen.

Beleid overige slaapproblemen

Ook patiënten met één van de overige slaapproblemen kunnen baat hebben bij voorlichting over de normale slaap en gedragsmatige adviezen ter voorkoming of vermindering van negatieve conditionering. Bij vermoeden van OSAS verwijst de huisarts de patiënt voor nadere diagnostiek en behandeling naar long- of kno-arts of neuroloog, afhankelijk van regionale afspraken; bij vermoeden van narcolepsie of ernstig vertraagde-

slaapfasesyndroom verwijst de huisarts naar een neuroloog, bij voorkeur in een slaap-waakcentrum, voor diagnostiek en behandeling (zie *Consultatie en verwijzing*).^{44,45} De huisarts informeert patiënten die overdag erg slaperig of moe zijn over de nadelige invloed daarvan op het vermogen om auto te rijden of machines te bedienen.²¹

Voor OSAS, RLS en nachtelijke kuitkrampen gelden onderstaande specifieke aanbevelingen voor het beleid.

Obstructievelaapapneusyndroom

De huisarts verricht bij patiënten met OSAS diagnostiek naar het bestaan van obesitas, hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes mellitus type 2 en behandelt conform de betreffende NHG-Standaarden.

Restless-legssyndroom

De huisarts legt de patiënt uit dat de aan- doening weliswaar hinderlijk is, maar dat het (meestal) geen teken is van een ernstige onderliggende aandoening. Bij zwangere vrouwen gaat RLS vaak na de bevalling vanzelf over. De huisarts kan adviseren om het effect te onderzoeken van stoppen met roken, het gebruik van koffie en alcohol te vermijden en overdag voldoende te bewegen, maar niet intensief te sporten vlak voor het slapen gaan.⁴⁶ De huisarts heroverweegt het gebruik van medicatie die RLS kan verergeren, zoals SSRI's en antipsychotica.

Behandeling met dopamineagonisten is vanwege het beperkte effect en bijwerkingen alleen te overwegen bij patiënten met ernstige klachten (voor de patiënt onacceptabele lijdensdruk), ondanks niet-medicamenteuze behandeling.⁴⁷ De huisarts maakt alleen met deze patiënten de afweging of behandeling met dopamineagonisten gewenst is en besteedt hierbij aandacht aan:

- het te verwachten effect van dopamineagonisten (meer dan 50% verbetering van de klachten treedt op bij 60% van de patiënten die dopamineagonisten gebruiken, versus 40% van de placebogebruikers; number needed to treat (NNT) is 5);
- de mogelijke bijwerkingen (regelmatig, vooral in het begin: misselijkheid, dui-

zeligheid en slaperigheid; bij gebruik op langere termijn: augmentatie, waarbij de klachten verergeren, zich uitbreiden of eerder op de dag optreden; zeldzame, maar ernstige bijwerkingen zijn: verslavingsgedrag en plotseling in slaap vallen).

Dopamineagonisten zijn gecontra-indiceerd in de zwangerschap. Clonazepam en hydrokinine zijn niet effectief en worden ontraden.⁴⁸

Gezien het weinige voorkomen van ernstige RLS in de huisartsenpraktijk is behandeling met dopamineagonisten door de huisarts facultatief. Indien de huisarts niet zelf behandelt, verwijst deze de patiënt naar de neuroloog.

Indien de patiënt kiest voor behandeling met een dopamineagonist en de huisarts behandelt zelf, gelden de volgende aanbevelingen:

- de voorkeur gaat uit naar ropinirol 1 dd 0,25 mg of pramipexol 1 dd 0,125 mg, in te nemen 1 tot 2 uur voor het naar bed gaan, indien nodig wekelijks op te bouwen in stappen van respectievelijk 0,25 mg en 0,125 mg, tot een maximale dosering ropinirol 1 dd 1,5 mg of pramipexol 1 dd 0,75 mg;⁴⁹
- adviseer de patiënt om de eerste dagen van het gebruik niet auto te rijden;
- evalueer na maximaal 6 weken het behandelings- en bijwerkingen (adviseer bij optreden van vermoede bijwerkingen eerder contact op te nemen);
- bij voldoende effect: continueer het gebruik van de dopamineagonist gedurende drie tot zes maanden en probeer de medicatie geleidelijk op proef af te bouwen in enkele weken (vermijd indien mogelijk langdurig gebruik);
- bij onvoldoende effect: bouw de medicatie geleidelijk af (in enkele weken), heroverweeg de diagnose en overweeg verwijzing naar een neuroloog voor diagnostiek en behandeladvies;
- bij toename van de klachten: maak onderscheid tussen onvoldoende effectieve medicamenteuze behandeling en augmentatie (bij augmentatie nemen de klachten door verhoging van de dosis van de dopamineagonist toe en bij verlaging van de dosis nemen de klachten af. Bij onvoldoende effectieve behande-

ling is dit andersom);

- verwijs patiënten bij wie mogelijk sprake is van augmentatie en patiënten bij wie onacceptabele bijwerkingen optreden, maar wel behandeling wensen, naar een neuroloog, bij voorkeur in een slaap-waakcentrum.

Nachtelijke beenkrampen

Een acute kramp in de kuit kan opgeheven worden door met de handen tegen de muur te leunen en de kuit te strekken; hierbij bewerkstelligt men dorsale flexie van voet en tenen. Beenkrampen tijdens de zwangerschap verdwijnen na de zwangerschap in het algemeen vanzelf.

De huisarts adviseert patiënten om te onderzoeken of het vermijden van uitlokkende factoren (weinig drinken, alcoholgebruik, intensief sporten) helpt. Overweeg het geven van adviezen over het dragen van goede schoenen, voldoende vochtinname, een andere slaaphouding, massage van de aangedane spier, preventieve strekoefeningen en het hoog leggen van de benen.⁵⁰

De huisarts heroverweegt het gebruik van calciumantagonisten met dihydropyridinestructuur (amlodipine, nifedipine).

Medicamenteuze behandeling is weinig effectief en wordt niet aangeraden.⁵¹ Bespreek alleen met patiënten met ernstige aanhoudende klachten waarbij onvoldoende effect wordt bereikt met bovenstaande maatregelen de mogelijkheid van het voorschrijven van een proefbehandeling met hydrokinine. Geef de patiënt daarbij voorlichting over:

- het beperkte te verwachten effect;
- regelmatig optredende bijwerkingen, zoals hoofdpijn, tinnitus met gehoorstoornissen, duizeligheid (en vooral bij ouderen toename van de valkans), bittere smaak en maag-darmklachten.

Indien besloten wordt tot een proefbehandeling met hydrokinine gelden de volgende aanbevelingen:

- geef hydrokinine 200 mg bij het avondeten en 100 mg voor de nacht;
- evalueer het effect van de behandeling na 2 tot 4 weken;
- staak ook bij gewenst effect de behandeling en ga na of de klachten wegblij-

ven;

- langdurig gebruik van hydrokinine wordt afgeraden;
- zwangerschap is een contra-indicatie voor hydrokinine (een alternatief is in dat geval magnesium, bijvoorbeeld magnesiumoxide 1 dd 500 mg).

Consultatie en verwijzing

De volgende patiënten komen in aanmerking voor verwijzing of consultatie:

- patiënten die een slaapcursus willen volgen bij langerdurende slapeloosheid, indien het niet mogelijk is deze behandeling in de huisartsenpraktijk toe te passen: verwijzing naar een thuiszorg- of ggz-instelling;
- patiënten met langerdurende slapeloosheid met ernstige lijdensdruk bij wie de behandeling binnen redelijke termijn niet effectief is: mogelijk is verwijzing naar een in behandeling van slapeloosheid gespecialiseerde psycholoog of een slaap-waakcentrum voor diagnostiek en (multidisciplinaire) behandeling zinvol;⁵²
- patiënten met slapeloosheid met sterke aanwijzingen voor arbeidsgerelateerdheid: overleg met de bedrijfsarts;
- patiënten met RLS met hoge lijdensdruk ondanks niet-medicamenteuze behandeling: naar de neuroloog
 - voor behandeling met dopamineagonisten (indien de huisarts niet zelf behandelt);
 - bij onvoldoende effect of onacceptabele bijwerkingen van dopamineagonisten.
- patiënten met vermoeden van het obstructievelaapapneusyndroom: verwijs voor diagnostiek en behandeling naar long- of kno-arts of neuroloog, afhankelijk van regionale afspraken. Er zijn ontwikkelingen gaande om diagnostiek voor OSAS in de eerste lijn te laten plaatsvinden. Vanwege het ontbreken van wetenschappelijke evaluaties is het nog niet mogelijk om hierover aanbevelingen te doen;⁵³
- patiënten met vermoeden van narcolepsie of vertraagdeslaapfasesyndroom met hoge lijdensdruk: verwijs voor diagnostiek en behandeling naar een neuroloog, bij voorkeur in een slaap-waakcentrum.

Chronisch slaapmiddelengebruik

Chronisch gebruik van slaapmiddelen is ongewenst vanwege de risico's die er aan verbonden zijn en vanwege de beperkte effectiviteit van slaapmiddelen op de langere termijn. Patiënten ervaren zelf vaak weinig negatieve effecten van het gebruik. Ontwenningssverschijnselen die optreden bij een stoppoging kunnen de patiënt de indruk geven dat hij het slaapmiddel nodig heeft. Voor het terugdringen van chronisch gebruik is dan ook een actieve rol van de huisarts gewenst door bestaande chronisch gebruikers te motiveren om te stoppen.

Bij chronische gebruikers van slaapmiddelen herhaalt de huisarts daarom regelmatig de voorlichting over de redenen waarom het chronisch gebruik ongewenst is (zie *Medicamenteuze behandeling, slaapmiddelen*) en geeft het advies om met het gebruik te stoppen.

Patiënten die maximaal één standaarddagdosering slaapmiddel per dag gebruiken kan de huisarts adviseren te stoppen door het verzenden (of meegeven) van een stopbrief via de minimale interventiestrategie (zie *Minimale interventiestrategie*). Deze methode kost de huisarts weinig tijd, maar is vooral effectief bij deze specifieke patiëntencategorie.⁵⁴ Patiënten die een hogere dagelijkse dosis innemen lukt het slechts zelden om op eigen kracht te stoppen op basis van een stopbrief. Deze patiënten biedt de huisarts begeleiding aan door middel van gereguleerdedosisreductiemethode, indien zij gemotiveerd zijn om te stoppen (zie *Gereguleerdedosisreductiemethode*).⁵⁴ Dit geldt ook voor patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen, maar bij wie het niet gelukt is te stoppen via de minimale interventiestrategie, of patiënten die de huisarts zelf om extra begeleiding vragen.

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting en adviezen, kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over slaapmiddelen op de NHG-Publiekswaak website www.thuisarts.nl of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven (via het HIS). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

MINIMALE INTERVENTIESTRATEGIE

De minimale interventiestrategie is geschikt voor patiënten die maximaal één standaarddagdosering slaapmiddel per dag gebruiken. De huisarts adviseert de patiënt in een brief (stopbrief) om te stoppen met het gebruik van slaapmiddelen. De brief bevat daarvoor praktische aanwijzingen (zie de bijlage bij de standaard op www.nhg.org). Na drie maanden nodigt de huisarts de patiënt uit voor het spreekuur en evalueert de voortgang. Op deze manier lukt het een derde tot de helft van deze patiënten om op eigen kracht te stoppen.⁵⁴ De minimale interventiestrategie is geschikt voor een projectmatige aanpak.⁵⁵ Samenwerking met een apotheker, bijvoorbeeld voor het selecteren van chronisch gebruikers, kan hierbij zinvol zijn.

GEREGULEERDE DOSIS-REDUCTIEMETHODE

Met de gereguleerdedosisreductiemethode lukt het ongeveer de helft van de patiënten om te stoppen.⁵⁴ De aanpak is als volgt:

- Zet het slaapmiddel eventueel om in de equivalente dosering diazepam (schrijf voor in tabletten van 2 mg) [tabel 1]. Al-

Tabel 1 Equivalente doseringen*

Slaapmiddel	Omrekenfactor
alprazolam	10
bromazepam	1
brotizolam	40
chloordiazepoxide	0,5
clobazam	0,5
clorazepinezuur	0,75
flunitrazepam	10
flurazepam	0,33
loprazolam	10
lorazepam	5
lormetazepam	10
midazolam	1,33
nitrazepam	1
oxazepam	0,3
prazepam	0,5
temazepam	0,5
zolpidem	1
zopiclon	1,33

* Een equivalente dosering diazepam wordt verkregen door de dosering van het gebruikte slaapmiddel te vermenigvuldigen met de omrekenfactor. Bijvoorbeeld: 1 mg alprazolam komt overeen met 10 mg diazepam. Bron: KNMP Kennisbank.

hoewel er geen overtuigend bewijs is dat initiële omzetting naar diazepam tot een beter resultaat leidt, lijken er op theoretische gronden enkele voordelen te zijn om dit wel te doen. Diazepam zou vanwege de langere halfwaardetijd minder ontwenningsverschijnselen kunnen geven dan kortwerkende middelen. Daarnaast is diazepam in lage tabletsterkte beschikbaar (2 mg tablet met breukgleuf), waardoor verdere dosisafbouw makkelijker uitvoerbaar is. Een nadeel van diazepam is dat het door de lange halfwaardetijd kan leiden tot slaperigheid overdag. Verkeersdeelnemers bij gebruik van diazepam wordt daarom afgeraden en ook het werk kan negatief worden beïnvloed.³⁴ Pas, indien dit bezwaarlijk is, de gereguleerde dosisreductie toe op het eigen slaapmiddel, zonder om te zetten naar diazepam.

- Laat de patiënt twee weken een vaste dosering diazepam gebruiken.
- Stel daarna samen met de patiënt een afbouwschema op. Het uitgangspunt is dat per week de dosering diazepam met 25% (van de uitgangsdosis) verminderd wordt. In de laatste 2 weken eventueel met 12,5% per week. Afhankelijk van de inschatting van de huisarts en de wensen van de patiënt kan het afbouwen trager of sneller plaatsvinden.
- Licht de patiënt in over mogelijke ontwenningsverschijnselen (bijvoorbeeld gevoelens van onrust, gespannenheid en slecht slapen). De ontwenningsverschijnselen zijn vaak het heftigst aan het eind van de afbouwperiode, maar gaan in de regel over binnen één tot vier weken. Bij heftige verschijnselen kan de patiënt de volgende dosisafbouwstap eventueel een week uitstellen.
- Controleer de patiënt wekelijks en besteed daarbij aandacht aan:
 - het bestaan van ontwenningsverschijnselen ofwel slapeloosheid;
 - het huidige gebruik van diazepam of andere slaapmiddelen;
 - bij slapeloosheid: volg de aanbevelingen voor het niet-medicamenteuze beleid uit deze standaard.

Het voorschrijven van geneesmiddelen, zoals antidepressiva, of melatonine ter ondersteuning van het afbouwen wordt

niet aanbevolen. De effectiviteit van internetbehandeling bij het afbouwen van chronisch benzodiazepinegebruik staat nog niet vast.⁵⁵

Verwijzing

De huisarts verwijst de volgende patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen met chronisch slaapmiddelengebruik naar een ggz-instelling of instelling voor verslavingszorg, namelijk:

- patiënten bij wie gereguleerde dosisreductie niet effectief is;

- patiënten met ernstige benzodiazepineverslaving (gebruik van veel hogere dan de gebruikelijke doseringen, snelle toename van gebruik, receptvervalsing, manipulatie voor meer recepten);
- bij het tegelijkertijd bestaan van andere verslavingsproblematiek (middelen, alcohol of gok).

© 2014 Nederlands Huisartsen Genootschap

Totstandkoming

Nadat werd besloten te beginnen met de ontwikkeling van een NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen startte in december 2012 een werkgroep met het maken van een conceptversie. De werkgroep bestond uit de volgende leden: dr. W. Gorgels, huisarts te Nijmegen en als docent verbonden aan de afdeling Eerstelijngeneeskunde van het Radboudumc te Nijmegen; dr. A. Knuistingh Neven, destijds huisarts te Krimpen aan de Lek en senior onderzoeker op de afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde van het LUMC te Leiden; dr. P. L.B.J. Lucassen, huisarts te Bakel en als senior onderzoeker verbonden aan de afdeling Eerstelijngeneeskunde van het Radboudumc te Nijmegen; dr. A. Smelt, huisarts te Leiden en als docent verbonden aan de afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde van het LUMC te Leiden. Z. Damen-van Beek, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, begeleidde de werkgroep en deed de redactie. Dr. M. Bouma, huisarts, was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van deze afdeling. M.M. Verduijn, apotheker, was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie. M. van Venrooij, huisarts, was betrokken als wetenschappelijk medewerker van de afdeling Implementatie. Door geen van de leden van de werkgroep werd belangenverstrengeling gemeld.

In oktober 2013 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijftig willekeurig uit het NHG-ledenbestand gekozen huisartsen gestuurd. Er werden elf commentaarformulieren retour ontvangen. Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, huisarts en hoogleraar vrouwenstudies medische wetenschappen, Radboudumc te Nijmegen; K. Schutte, apotheker en adviseur Geneesmiddelenzorg, namens het College voor zorgverzekeringen (CVZ); dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van *Huisarts en Wetenschap*; dr. D. Bijl, hoofdredacteur van het *Geneesmiddelenbulletin*; dr. J. Olthoff, senior beleidsadviseur gezondheidseconomie, namens Nefarma; J.G.W. Lensink, directeur Zorg, namens Zorgverzekeraars Neder-

land (ZN); M. Favié, namens de Bond van de generieke geneesmiddelenindustrie Nederlands (Bogin); M. Nellen, namens het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM); J. Michels, huisarts, namens de Domus Medica in België; dr. G.J. Lammers en dr. R.M. Rijsman, namens de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVvN); dr. N. de Vries en dr. T. Tan, namens de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied; R. Alea, longarts en voorzitter van de Werkgroep ademhalingsstoornissen tijdens de slaap (WAS); J. Asin, longarts en secretaris van de WAS, beiden namens de Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT); W.P. Soeteman, sectie Ouderpsychologen, namens het Nederlands Instituut van Psychologen (NIP); P.H.J.M. van Mechelen, voorzitter, namens de ApneuVereniging; P. Reijngoud, voorzitter, namens de Stichting Restless Legs (RLS); prof.dr. A. van Straten, werkzaam op de afdeling Klinische Psychologie van de Vrije Universiteit te Amsterdam. Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft. I. van der Sar en H. Eekhof hebben namens de NAS tijdens de commentaarronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit herzieningsvoorstel.

In februari 2014 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie. De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org).

Samenwerking: de werkgroep heeft over samenwerkingsaspecten, maar ook inhoudelijk, advies gekregen van de werkgroep Slaap- en Waakstoornissen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVvN).

Patiëntparticipatie: de werkgroep heeft overleg gehad met de Stichting Restless Legs en de ApneuVereniging over ervaren knelpunten van patiënten bij het beleid van de huisarts.

NOTEN

1 Negatieve conditionering

Bij langdurige slapeloosheid is er een verhoogd niveau van activiteit. Dit kan op verschillende manieren blijken, namelijk emotioneel, bijvoorbeeld angst, stress; cognitief, bijvoorbeeld piekeren of slaapproblemerende gedachten; en fysiologisch, zoals een verhoogde spierspanning, hoge lichaamstemperatuur, snellere ademhaling of snelle hartslag. Kenmerkend voor slapeloosheid is het zichzelf versterkende, circulaire karakter ervan: slapeloosheid wekt angst op om weer niet te kunnen slapen en die angst versterkt vervolgens de slapeloosheid, los van de oorspronkelijke oorzakelijke factor. In feite gaat het hier om een klassieke conditionering, waarbij een onaangename prikkel tot vermijdingsgedrag leidt. De slaapprobleem houdt zichzelf zo in stand. De patiënt ontwikkelt daarnaast vaak een verkeerd slaappgedrag, onder andere door lang in bed te blijven liggen, of door een slaappmiddel of alcohol te gebruiken, hetgeen de negatieve spiraal bevordert. Bij een slaapprobleem is de langer dan drie weken bestaat, speelt dit conditioneringsproces vrijwel altijd mee; bij slaapproblemen die korter dan drie weken bestaan meestal nog niet [Gehrman 2012].

2 Definitie chronisch slaappmiddelengebruik

Er is geen eenduidige definitie van langdurig gebruik [Zandstra 2002]. In deze standaard wordt gesproken van langdurig gebruik indien het gebruik langer bestaat dan drie maanden en indien de hoeveelheid die in de laatste drie maanden werd voorgeschreven voldoende was voor gebruik op gemiddeld twee van de drie dagen. In een Nederlands onderzoek bleek dat 90% van de populatie, die hiermee als langdurig gebruiker werd gedefinieerd, reeds meer dan een jaar recepten voor benzodiazepinen ontving [Gorgels 2006].

3 Indeling slaapproblemen

In 1990 is een internationaal classificatiesysteem van slaapproblemen ontwikkeld: de *International Classification of Sleep Disorders (ICSD)*. In 2001 en 2005 is deze herzien [Darien 2005]. Deze classificatie deelt slaapproblemen in categorieën in:

- Insomnia (slapeloosheid). Deze categorie wordt verder ingedeeld op basis van de oorzaak van de slapeloosheid (acute stress, slechte slaaphygiëne, lichamelijke of psychiatrische aandoeningen, intoxicaties, idiopathisch).
- Slaapproblemerende ademhalingsproblemen. Onder deze categorie vallen onder andere de obstructieve- en centraleslaapapneusyndromen.
- Hypersomnia (slaperigheid overdag). Deze categorie wordt verder ingedeeld op basis van de oorzaak van de slaperigheid (narcolepsie, lichamelijke aandoeningen, intoxicaties, gedragsmatige oorzaak, idiopathisch).
- Circadiane slaapproblemen (stoornissen in de chronofysiologische regulatie, zoals jetlag, vertraagdeslaapfasesyndroom, ploegdienststoornis).
- Parasomnieën. Dit zijn slaapproblemen die gekenmerkt worden door storende lichamelijke verschijnselen tijdens de slaap, zoals slaappwandelen, nachtmerries en bedplassen.
- Slaapproblemerende bewegingsstoornissen. Hier

vallen aandoeningen zoals restless-legssyndroom en nachtelijke kuitkrampen onder.

- Geïsoleerde slaapproblemen. Hier vallen bijvoorbeeld snurken, kortslapen, langslapen en praten in de slaapprobleem.
- Overige slaapproblemen.

Deze standaard gaat uit van een vereenvoudigde vorm van deze classificatie, namelijk van het probleem slapeloosheid (insomnie) en een selectie van relatief veelvoorkomende specifieke slaapproblemen uit de categorieën slaapproblemerende ademhalingsstoornissen, hypersomnia, circadiane slaapproblemen en slaapproblemerende bewegingsstoornissen. Een aantal categorieën (parasomnieën, geïsoleerde slaapproblemen en overige slaapproblemen) blijven in deze standaard geheel buiten beschouwing.

4 Fysiologische slaap

De totale slaaptijd varieert sterk van persoon tot persoon. Ook van de inslaaptijd staat niet vast wat normaal is. Arbitrair wordt 10 tot 20 minuten genoemd. Het is normaal dat men 's nachts 2 tot 3 keer wakker wordt. Vaak is het zeer kort en herinnert men het zich niet eens. Doorgaans gebeurt het even na de overgang van REM-slaap naar de volgende slaappcyclus. De slaappduur is ook afhankelijk van het tijdstip van naar bed gaan. De totale slaaptijd is meestal het langst (8 tot 10 uur) indien men om ongeveer 23.00 uur naar bed gaat, maar is mede afhankelijk van de biologische klok van de patiënt. Bij 147 gezonde vrijwilligers van 16 tot 71 jaar bedroeg de totale slaaptijd gemiddeld 480 minuten met een minimum van 347 en een maximum van 593 minuten [Merica 1985, Carskadon 2000]. Bij adolescenten bedraagt de slaapprobeem minimaal 8,5 uur en gemiddeld ruim 9 uur [Carskadon 2011].

5 Slaappcyclus

In 1953 beschreven Aserinsky en Kleitman voor het eerst het feit dat de slaap geen uniforme, passieve toestand is [Aserinsky 1953, Carskadon 2000]. Zij namen gedurende de slaapprobelen met snelle oogbewegingen waar, de *rapid eye movements*. Later werd deze slaapprobelen dan ook REM-slaap genoemd. De non-REM-slaap (NREM) bestaat uit lichte (stadium 1 en 2, ook wel N1 en N2) en diepe slaapprobelen (vormig stadium 3 en 4, tegenwoordig N3) [Peigneux 2012].

Het vóórkomen van de verschillende slaapprobelen kan worden weergegeven in een hypnogram (**figuur**). Opvallend is dat de hoeveelheid diepe slaapprobelen vrijwel gelijk blijft, ongeacht hoe laat men naar bed gaat. Deze is kennelijk onmisbaar: een fase waarin verondersteld wordt dat de hersenen zich kunnen herstellen [Carskadon 2000]. De diepe slaapprobelen is het meest geconcentreerd in de eerste twee cycli van de slaapprobelen.

Tijdens de slaapprobelen vinden er behalve cerebrale verschijnselen ook andere lichamelijke veranderingen plaats. De biologische klok bevindt zich in de nucleus suprachiasmaticus, die wordt gesynchroniseerd door de afwisseling tussen licht en donker, en invloed heeft op vrijwel alle processen in het lichaam. Zo neemt de productie van groeihormoon en prolactine toe tijdens de diepe slaapprobelen; de corticosteroidspiegel en lichaamstemperatuur dalen juist voor het inslapen, terwijl ze tegen het ontwaken weer stijgen [Van Cauter 2000]. Het verschil tussen ochtend- en avondmensens berust op het feit dat bij de eersten de daling van bijschorschormonen en lichaamstemperatuur zich vroeger op de avond inzet [Kerkhof 1981]. Het circadiane ritme en daarmee het slaapprobelen staat onder invloed van het melatonineritme. Melatonine wordt geproduceerd door de pijnappelklier. Het tijdstip waarop de melatonineproductie op gang komt is afhankelijk van de biologische klok, en van informatie over licht en donker. Licht remt de melatoninesecretie. De overgang van licht naar donker en omgekeerd synchroniseert via de pijnappelklier het melatonineritme en daarmee andere circadiane ritmes, zoals slaapprobelen-waak-, temperatuurs-, en cortisolritme, tot een 24-uursritme.

Zonder die prikkels van buiten zou het eigen slaapprobelen van het lichaam langer zijn dan 24 uur [Beersma 2001].

6 Epidemiologie slaapproblemen

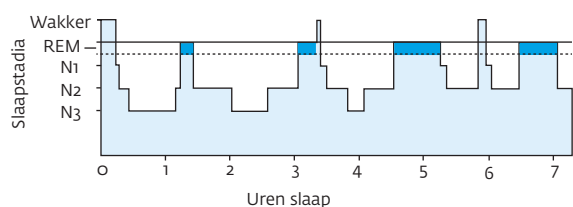
De prevalentie van slapeloosheid in de volwassen populatie is hoog. In de NIPO-enquête uit 1977 bleek eenderde van de Nederlandse bevolking geregeld slaapproblemen te hebben, waarvan slechts 10 tot 15% de arts raadpleegde [Swinkels 1990]. In een recentere Belgische enquête meldt 20% van de volwassenen recente slapeloosheid [Van der Heyden 2008]. De incidentie van aan de huisarts gepresenteerde klachten over slapeloosheid (ICPC-code P06) was volgens gegevens van NIVEL zorgregistraties in 2012 34 per 1000 patiënten per jaar. De prevalentie bedroeg 27 per 1000 patiënten per jaar. Met het stijgen van de leeftijd nemen de incidentie en prevalentie van slapeloosheid toe. Slapeloosheid komt vaker voor bij vrouwen. De prevalentie was in 2012 bij 18- tot 44-jarigen bij mannen 13 en bij vrouwen 19 per 1000 patiënten per jaar; bij patiënten van 65 tot 74 jaar stijgt deze naar 35 (mannen) en 63 (vrouwen) per 1000 patiënten per jaar en bij patiënten ouder dan 85 jaar bedraagt deze 64 (mannen) en 115 (vrouwen) per 1000 patiënten per jaar [Nielen 2013]. Een mogelijke verklaring voor het feit dat slapeloosheid meer bij vrouwen voorkomt, is het feit dat slapeloosheid vaak samen gaat met depressie of angststoornis, aandoeningen die ook vaker worden gediagnosticeerd bij vrouwen. In de Tweede Nationale Studie blijkt de prevalentie van slapeloosheid bij personen afkomstig uit Turkije, Afrika, Azië, Midden- of Zuid-Amerika (niet-westerse allochtonen) lager dan bij autochtonen: namelijk bij autochtonen 25, bij westerse allochtonen 25 en bij niet-westerse allochtonen 17 per 1000 per jaar. Uitgesplitst naar geslacht zijn deze getallen respectievelijk 16, 16 en 16 bij mannen en 34, 33 en 19 bij vrouwen per 1000 per jaar [Van der Linden 2004]. Vermoende slapeloosheid komt naar schatting voor bij ongeveer 4% van de patiënten met slaapprobleemsklachten [Eijkelenboom 1992].

7 Voorschriften slaapprobelen

In een retrospectief observationeel onderzoek, uitgevoerd met LINH-gegevens, is het beleid van de huisarts bij incidentie slapeloosheid bekeken tussen januari 2008 en december 2009. Het doel van het onderzoek was om in beeld te brengen of huisartsen in 2008 anders voorschreven dan in 2009. Sinds januari 2009 worden slaapprobelen niet meer vergoed. In totaal waren er ruim 6000 patiënten met incidentie slapeloosheid. Van hen kreeg in 2008 67% een slaapprobelen voorgeschreven en in 2009 59%. Vrouwen kregen vaker een slaapprobelen voorgeschreven bij slapeloosheid dan mannen (respectievelijk 63% en 53%). Het percentage patiënten dat meer dan één voorschrift kreeg was in 2008 43% en in 2009 35% (geen verschil tussen mannen en vrouwen, maar de kans nam toe met de leeftijd, van 27% op leeftijd 18 tot 44 jaar naar 54% op leeftijd ouder dan 75 jaar). De kans dat patiënten één of meer voorschriften kregen was dus in 2009 lager dan in 2008. In 2009 was de kans dat een patiënt het gebruik van het slaapprobelen langere tijd voortzette echter groter dan in 2008. Ongeveer 60% van de patiënten gebruikte na een jaar nog het slaapprobelen (in 2008 ongeveer 50%). Een mogelijke oorzaak daarvan is volgens de onderzoekers dat met de nieuwe vergoedingsregels alleen patiënten die veel waarde hechten aan het gebruik van slaapprobelen daarmee starten. Deze patiënten hebben mogelijk een hogere kans op chronisch gebruik [Hoebert 2012].

Het aantal gebruikers van benzodiazepinen bedroeg in 2011 1,6 miljoen. Dit is in vergelijking met 2009 licht gestegen, maar per 1000 inwoners is het aantal gebruikers licht gedaald, vooral bij de senioren. Bij mensen tussen de 71 en 80 jaar daalde het aantal aan wie in een jaar één of meer keer een benzodiazepine is verstrekt van 187 per 1000 inwoners in 2009 tot 182 per 1000 inwoners in 2011 (afname van 3%). Het gebruik van benzodiazepine

Figuur Hypnogram



agonisten zopiclon en zolpidem door ouderen nam de afgelopen jaren 5,5% toe [Stichting Farmaceutische Kengetallen 2012].

8 Beloop en gevolgen slapeloosheid

Afhankelijk van de patiëntenpopulatie persisteren de klachten bij slapeloosheid in 15 tot 86% van de gevallen (gemiddeld ongeveer 40%). Ouderen hebben een hogere kans op persisteren dan jongeren [Morgan 2012]. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat slechte slapers vaker een chronisch gezondheidsprobleem hebben (83 versus 53%; OR 2,78) en vaker medicatie op recept gebruiken (57 versus 31%; OR 2,8; meestal slaappedicatie of medicatie voor psychiatrische aandoeningen) [Daley 2009]. Slechte slapers zeggen vaker te verzuimen van hun werk en/of slechter te presteren ten gevolge van de slapeloosheid. Ook zijn slechte slapers vaker betrokken bij huis-tuin- en auto-ongelukken [Leger 2002, Kessler 2011, Philip 2010].

9 Obstructievelaapapneusyndroom (OSAS)

De diagnostische criteria voor OSAS zijn overgenomen uit de CBO-richtlijn *Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapapneusyndroom bij volwassenen* [Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2009]. Pathofysiologisch is bij OSAS sprake van een toegenomen neiging van de bovenste luchtwegen om te collabereren. Door het stoppen van de ademhalings tijdens de slaap wordt de slaap verstoord (arousals) met als resultaat dat de patiënt zich overdag slaperig en moe voelt. Daarnaast kunnen tijdens de apneuperioden zuurstofdesaturaties en hartritme stoornissen optreden.

De gegevens over cardiovasculaire risicofactoren en het effect van behandeling zijn afkomstig uit de CBO-richtlijn *Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapapneusyndroom bij volwassenen* [Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2009]. In deze richtlijn zijn de criteria voor ernstig OSAS: meer dan 30 apneus per uur of in slaap vallen in situaties waarin grote aandacht vereist is, zoals achter het stuur in de auto. Het verschil tussen OSAS en het centraleslaapapneusyndroom (CSAS), een van de differentiële diagnoses bij OSAS, is dat bij CSAS ademstops optreden ten gevolge van het ontbreken van de prikkel in het ademhalingscentrum in het verlengde merg. CSAS komt relatief vaker voor bij patiënten ouder dan 65 jaar. Snurken is geen symptoom bij CSAS.

OSAS is geassocieerd met een hogere kans op verkeers- en bedrijfsongevallen [Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2009, Tregear 2010].

De prevalentie in van OSAS in Nederland is niet goed bekend. Knuistingh Neven et al. vonden in 1997 bij 2466 mannen ouder dan 35 jaar een prevalentie van OSAS (gehanteerde definitie: meer dan 5 apneus per uur in combinatie met klachten overdag) van 0,45% [Knuistingh Neven 1997]. In Engels onderzoek onder 1001 mannen van middelbare leeftijd werd een prevalentie van ernstig OSAS (gehanteerde definitie: meer dan 15 apneus per uur in combinatie met klachten) gevonden van 0,3%. De gemiddelde BMI van deelnemers in dit onderzoek was 25 kg/m² [Stradling 1991]. In een Deens onderzoek onder 1500 mannen en vrouwen werd een prevalentie gevonden van OSAS (gehanteerde definitie: meer dan 5 apneus per uur in combinatie met klachten) van 1,9% bij mannen en 0,9% bij vrouwen. De gemiddelde BMI was ook in dit onderzoek 25 kg/m² [Jennum 1992]. In een Zweeds onderzoek onder ruim 4000 mannen werd een prevalentie van OSAS gevonden van 1,3% [Cislasen 1988]. Amerikaanse onderzoeken komen tot prevalenties van 3,8 tot 4% bij mannen en 1,2 tot 2% bij vrouwen. Bij patiënten met hoge BMI is de kans op OSAS hoger dan bij patiënten met een normale BMI [Bixler 1998, Bixler 2001, Young 1993]. Lichte OSAS (5 tot 15 apneus per uur) komt het meest voor. OSAS komt het meest voor in de leeftijd van 45 tot 65 jaar. Aangezien bovenstaande prevalentiecijfers verouderd zijn, en de risicopopulatie (patiënten met overgewicht, hypertensie en diabetes mellitus type 2) ook in Nederland relatief is toegenomen, ligt het voor de hand dat de prevalentie inmiddels hoger zal zijn dan de

0,45% uit het onderzoek van Knuistingh Neven et al. Er zijn aanwijzingen dat sprake is van onderdiagnostiek, mogelijk is een aanzienlijk deel van de patiënten nog niet gediagnosticeerd [Young 1997].

10 Restless-legssyndroom

De diagnostische criteria voor RLS zijn opgesteld door de *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG) [Garcia-Borreguero 2011]. RLS kan zich in zeldzame gevallen ook in de armen manifesteren. RLS gaat bij 80% van de patiënten gepaard met PLMS. Bij minstens 50% van de patiënten komt de aandoening familiair voor. Een theorie voor het pathofysiologisch mechanisme van RLS is dysfunctie van dopaminocellen in de nigrostriatale regio's in de hersenen door ijzertekort [Allen 2012].

In de Tweede Nationale Studie is in de huisartsenpraktijk een prevalentie gevonden van 2,1 per 1000 patiënten. RLS komt het meest voor bij oudere vrouwen (prevalentie bij vrouwen > 65 jaar 10,2 en bij mannen > 65 jaar 4,9 per 1000 patiënten) [Van der Linden 2004]. Slaapproblemen komen bij patiënten bij wie de diagnose RLS is gesteld ruim 2,5 keer vaker voor dan bij patiënten zonder RLS, na correctie voor leeftijd en geslacht [Bongers 2007]. In de populatie is de prevalentie van RLS hoger. Een Nederlands onderzoek onder ruim 2000 patiënten ouder dan 18 jaar in de wachtkamer bij 14 huisartsenpraktijken liet een prevalentie van klinisch relevant RLS zien van 7%, maar hier zijn differentiële diagnoses niet uitgesloten [Baggen 2007]. In een systematische review is de prevalentie van klinisch significant RLS in de eerste lijn (meer dan 2 keer per week klachten, met negatieve gevolgen) 2,8 tot 4,6% [Ohayon 2012]. Kennelijk vinden veel mensen met RLS hun klachten niet ernstig of bedreigend genoeg om ermee naar de huisarts te gaan. Cijfers over de prevalentie van RLS in de zwangerschap, bij ijzergebreksanemie en bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie in de eerste lijn ontbreken. In tweedelijnspopulaties heeft 10 tot 30% van de zwangere vrouwen RLS, met wisselende klinische relevantie [Minar 2013, Hubner 2013]. In een tweedelijns populatie van 251 patiënten met ijzergebreksanemie heeft 24% van de patiënten RLS [Allen 2013].

Medicatie kan invloed hebben op RLS. Uit een systematische review bleek dat dopamineantagonistische medicatie (SSRI's, mianserine, mirtazapine, antipsychotica) en schildklierhormoon een negatief effect hebben op RLS [Hoque 2010]. Verder hebben roken, alcohol, koffie, overgewicht en weinig lichaamsbeweging mogelijk een negatief effect op RLS [Chahine 2006].

11 Schoppende bewegingen van de benen tijdens de slaap (PLMS/PLMD)

RLS gaat bij 80 tot 90% van de patiënten samen met schoppende bewegingen van de benen tijdens de slaap. Dit verschijnsel wordt PLMS (*Periodic Limb Movements during Sleep*) genoemd. PLMS kunnen, naast bij RLS, ook voorkomen bij andere slaapproblemen (bijvoorbeeld obstructievelaapapneusyndroom en narcolepsie) en bij patiënten zonder klachten. Als PLMS als op zichzelf staand verschijnsel leiden tot een verstoorde slaap, is sprake van PLMD (*Periodic Limb Movement Disorder*, vroeger myoclonus nocturnus). De diagnose PLMD kan alleen door middel van slaaponderzoek gesteld worden. Er is internationaal discussie over de klinische relevantie van PLMS en de mate waarin zij PLMD veroorzaken. De prevalentie van PLMD is dan ook niet bekend. Er is weinig bekend over de effectiviteit van behandelingen bij PLMD [Hornyak 2006]. Om die reden wordt PLMD verder in de standaard buiten beschouwing gelaten.

12 Nachtelijke kuitkrampen

Diagnostische criteria voor nachtelijke kuitkrampen zijn ontleend aan de *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) 2005 [Darien 2005]. Pathofysiologisch gaat men uit van twee theorieën: abnormaal prikkelbare motorische zenuwuiteinden en instabiliteit op spinaal niveau van de voorhoornen, leidend tot hyperactiviteit van mo-

torneuronen en snelle contracties van verschillende spiergroepen. De differentiële diagnose en associaties zijn ontleend aan [Abdulla 1999, Haskell 1997, Kanaan 2001, KNMP 2014 Young 2006]. Epidemiologische gegevens komen uit [Abdulla 1999, Jansen 1997, Leung 1999].

13 Vertraagdeslaapfasesyndroom (DSPS)

De diagnostische criteria voor het stellen van de diagnose zijn ontleend aan de *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) [Darien 2005]. Normaal gesproken komt bij volwassenen de endogene melatonineproductie op gang tussen 19.30 en 21.30 uur. Bij patiënten met het vertraagdeslaapfasesyndroom komt deze pas tussen 22.30 en 24.00 uur op gang [Van Geijlswijk 2010, Lack 2012].

Het vertraagdeslaapfasesyndroom ontstaat in 90% van de gevallen op adolescentie leeftijd en komt nauwelijks voor boven de 55 jaar. In een cross-sectioneel onderzoek onder 7700 Noorse volwassenen (18 tot 65 jaar) was de prevalentie van het vertraagdeslaapfasesyndroom 0,17% [Schraeder 1993]. De mate van ondervonden hinder hangt af van de mate waarin het slaap-waakritme is verschoven en van de mogelijkheden die de patiënt heeft om werk of opleiding op het afwijkende ritme aan te passen. Een kwart van de patiënten heeft ernstige klachten. De klachten zijn gemiddeld ontstaan op 15-jarige leeftijd en bestonden gemiddeld 19 jaar. Veel vaker komt een vertraagde slaapfase voor waarbij de patiënt zelf in staat is de slaapfase te vervroegen door vroeger naar bed te gaan en vroeger op te staan. De prevalentie hiervan is in het onderzoek van Schraeder et al. 0,72% en varieert afhankelijk van de leeftijd. Op 18- tot 19-jarige leeftijd is de prevalentie het hoogst met 4,6% (jongens 6,5%, meisjes 2,5%). Uit een cross-sectioneel onderzoek in Nieuw-Zeeland onder 400 patiënten (ouder dan 16 jaar) met langer bestaande slapeloosheid in de eerste lijn blijkt dat bij 2% van hen het vertraagdeslaapfasesyndroom de meest waarschijnlijke oorzaak is van de slapeloosheid (7% van de adolescenten, geen van de 55-plussers) [Arroll 2012].

14 Narcolepsie

De informatie over narcolepsie is ontleend aan de VSOP-huisartsenbrochure over narcolepsie. Zie voor meer informatie deze brochure [VSOP 2011].

15 Comorbiditeit en oorzaken slapeloosheid

Slapeloosheid is zelden een op zichzelf staand probleem. Uit een cross-sectioneel onderzoek onder 400 patiënten (ouder dan 16 jaar) met langerduurende slapeloosheid in de wachtkamer bij de huisarts blijkt dat maar liefst de helft van de patiënten voldoet aan de criteria van een depressie, en de helft voldoet aan de criteria van een angststoornis, een kleine helft heeft een chronische lichamelijke aandoening die de klachten (mede) veroorzaakt, bij ongeveer 10% speelt alcoholmisbruik een mogelijke rol [Arroll 2012].

Psychiatrische aandoeningen

Er bestaat een belangrijke associatie tussen enerzijds slaap en anderzijds depressie en/of angststoornis. De kans op een depressie of angststoornis is bij patiënten met slapeloosheid ruim 2 tot 4 keer hoger dan bij patiënten zonder slapeloosheid [Morgan 2012]. Andere voorbeelden van psychiatrische aandoeningen die relatief vaak gepaard gaan met slapeloosheid zijn dementie, ADHD en psychose.

Lichamelijke klachten

Daarnaast bestaat ook een associatie tussen chronische lichamelijke aandoeningen en slapeloosheid. Bij 30 tot 60% van de patiënten met slapeloosheid speelt dit een rol. Voorbeelden van klachten die kunnen leiden tot slapeloosheid zijn pijn, dorst, zuurbranden, hoest, nycturie, dyspneu, neusverstopping, nachtzweeten, hartkloppingen, climacteriële klachten, angina pectoris, hartfalen, astma, COPD, gastro-oesofageale reflux, prostaathypertrofie, artrose, ziekte van Parkinson en delirium [Morgan 2012].

Verstoring van het dag-nachtritme

Bij jetlag loopt de fysiologische slaap-waakcyclus niet synchroon met de andere biologische 24-uurs-

ritmes. Door een andere afstelling van de biologische klok hebben ochtendmensen daar meer last dan avondmensen. Reizen met de klok mee (van oost naar west) geeft meestal minder problemen dan reizen tegen de klok in. Analoge klachten kunnen optreden bij ploegdienst. Ook slapeloosheid in de nacht van zondag op maandag berust vaak op een ontregeling van het natuurlijke ritme, door het later naar bed gaan en het uitslapen op de voorafgaande dagen [Kerkhof 1998]. Dit geldt ook voor de overgang van winter- naar zomertijd [Kantermann 2007].

Intoxicaties

Van alcohol-, cafeïne-, nicotine- en drugsgebruik zijn ook negatieve effecten op de slaap aangegeven. Van alcohol is aangetoond dat het de inslaaptijd weliswaar bekort, maar later in de nacht kan leiden tot nachtelijke arousal in de vorm van dromen, zweten en wakker worden. Cafeïne, ook kleine hoeveelheden (een tot twee koppen koffie), heeft negatieve effecten op de slaapkwaliteit. Nicotine leidt tot een langere inslaaptijd en kortere totale slaaptijd. Bij rokers kan onthouding van nicotine leiden tot een toename van de fragmentering van de slaap [Arndt 2012].

Geneesmiddelen

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat zij negatieve invloed kunnen hebben op de slaap.

Slapeloosheid kan mede worden veroorzaakt door antidepressiva (TCA's, SSRI's, venlafaxine, duloxetine, MAO-remmers, bupropion); anti-epileptica (lamotrigine, fenytoïne); methylfenidaat; cardiovasculaire medicatie (bètablokkers, statines, diuretica); hormonen, vooral bij overdosering (corticosteroiden, schildklierhormoon); pijnstillers (NSAID's, opiaten); stoppen-met-rokenmedicatie (nicotinevervangers, bupropion, varenicline); en astmamedicatie (bèta-2-sympaticomimetica, zoals salbutamol). Ook bij te snel stoppen van TCA's en SSRI's kan slapeloosheid optreden [KNMP 2014].

Beeldschermen

Er is zwak bewijs voor een verband tussen het gebruik van smartphones en computers voor het slapen gaan en slapeloosheid. In een observationeel onderzoek onder bijna 100.000 Japanse pubers blijkt het gebruik van mobiele telefoon voor het slapen gaan gepaard te gaan met een 1,5 tot 2 keer grotere kans op slapeloosheid, ook na correctie voor onder andere leeftijd, geslacht, alcoholgebruik en psychische gesteldheid [Munezawa 2011]. In een gerandomiseerd cross-overonderzoek met 7 mannen (gemiddelde leeftijd 24 jaar) bleek het spelen van computerspelletjes voor het slapen gaan geassocieerd te zijn met verminderde slaperigheid 's avonds. Er waren echter geen relevante verschillen op slaapparameters, zoals SOL (tijd tot het inslapen), TST (totale slaaptijd), slaapefficiëntie (deel van de tijd in bed die de patiënt slaapt) [Higuchi 2005].

16 Slaapdagboek

In een slaapdagboek kan de patiënt de tijden van het naar bed gaan, tijd voor het inslapen, slaaponderbrekingen, het tijdstip van opstaan en de totale slaapduur noteren. Daarnaast kan hij beschrijven hoe overdag zijn stemming, energieniveau en kwaliteit van het werk waren en of hij last had van slaperigheid. Ook kan de patiënt bijhouden welke activiteiten hij ondernomen heeft die een goede nachtrust kunnen bevorderen of juist belemmeren [Waterman 2001]. Hoewel het slaapdagboek niet is gevalideerd, kan het een zinvol hulpmiddel zijn bij het inschatten van de ernst van de klachten en het inzicht vergroten in mogelijke oorzaken en verkeerd slaapgedrag. Een mogelijk alternatief is sleepcycle, een applicatie voor smartphones. Het is niet bekend hoe nauwkeurig deze app is.

17 IJzergebrek en RLS: diagnostiek en beleid bij Diagnostiek ijzergebreksanemie

In de vorige versie van de standaard werd bij rusteloze benen routinematige bepaling van Hb en MCV aanbevolen, ter uitsluiting van ijzergebreksanemie. De werkgroep ziet geen reden om routinematige diagnostiek naar ijzergebreksanemie aan te bevelen, omdat uit de Tweede Nationale

Studie blijkt dat slechts 2,5% van de RLS-patiënten in de huisartsenpraktijk ijzergebreksanemie heeft [Bongers 2007]. Dit verschilt niet duidelijk van de algemene prevalentie in de huisartsenpraktijk. Deze is voor patiënten van 65 tot 74 jaar oud gemiddeld 1,3% en stijgt tot 7% op de leeftijd ouder dan 85 jaar [Nielen 2013]. In een onderzoek in een slaapwaakcentrum in Brazilië (n = 118) had slechts 5% van de RLS-patiënten tevens ijzergebreksanemie [Marin 2012].

Diagnostiek ijzergebrek

In internationale richtlijnen wordt geadviseerd om bij patiënten met RLS ferritine te bepalen en bij aangetoond laag ferritine (ook zonder anemie) behandeling met ijzer te overwegen [Aurora 2012, Prodigy 2009b, Garcia-Borreguero 2012]. In Nederland is dit in de tweede lijn ook gebruikelijk beleid. Het advies om ferritine te bepalen komt enerzijds voort uit het feit dat ijzergebrek (laag ferritine) mogelijk een rol speelt in het ontstaan van RLS en dat supplement van ijzer in enkele niet-gerandomiseerde onderzoeken positief effect lijkt te hebben op RLS-klachten. Een andere reden voor dit beleid is dat een laag ferritine een voorspeller lijkt te zijn voor het optreden van augmentatie (verergeren, vroeger op de dag optreden en uitbreiden naar andere ledematen van de RLS-klachten door behandeling met dopamineagonisten) [Frauscher 2009, Trenkwalder 2008]. De werkgroep heeft gezocht naar RCT's naar het effect van ijzersuppletie op RLS en naar het effect van ijzersuppletie op het risico op augmentatie.

Effectiviteit ijzersuppletie bij RLS: in een Cochrane-review worden 6 RCT's (n = 192) besproken naar het effect van ijzerbehandeling bij patiënten met RLS [Trotti 2012]. Gemiddeld nam de score op de IRLS-vragenlijst (uitkomstmaat bij 4 RCT's, n = 139) na 2 tot 3 weken slechts af met 3,8 punten in vergelijking met placebo. Ook in subgroepen van patiënten met aangetoond ijzertekort (n = 78) en patiënten die ijzer intraveneus toegediend kregen (n = 121) kon geen significant effect aangetoond worden. De patiëntenpopulatie varieerde nogal tussen de RCT's, vooral met betrekking tot de ernst van de RLS. De trials vonden voornamelijk in de tweede lijn plaats. De IRLS-vragenlijst is een gevalideerde scorelijst voor het objectiveren van de ernst van RLS-klachten. Het aantal te behalen punten is 0 tot 40, waarbij een hoge score ernstige klachten betekent. Er wordt gezegd dat een afname van minimaal 6 punten vereist is voor een klinisch relevant effect [Trenkwalder 2007]. Dit is echter een niet-gevalideerd uitgangspunt.

Effectiviteit ijzersuppletie ter preventie augmentatie: er zijn geen onderzoeken gevonden over dit onderwerp.

Bijwerkingen: in de Cochrane-review van Trotti et al. registreerden 4 RCT's (n = 156) bijwerkingen. Deze kwamen in de met ijzer behandelde groep niet significant vaker voor dan in de placebogroep. Ook het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen stopte met de behandeling verschilde niet significant. Volgens de KNMP komt bij behandeling met ijzer vaak lichte obstipatie en soms diarree voor [KNMP 2014].

Conclusie: ijzersuppletie lijkt in vergelijking met placebo geen effect te hebben op RLS. De bewijskracht hiervan is laag, omdat er weinig onderzoeken zijn gedaan, met wisselende opzet en kleine patiëntenaantallen. Er zijn aanwijzingen dat een laag ferritine geassocieerd is met een grotere kans op augmentatie, maar het is niet bekend in hoeverre ijzersuppletie dat risico verlaagt.

Overwegingen: volgens de NHG-Standaard Anemie bestaat bij ijzergebreksanemie een indicatie voor ijzersuppletie. Een eventuele aanbeveling om ijzersuppletie te geven bij verlaagd ferritine zonder anemie wijkt af van het beleid in de NHG-Standaard Anemie en moet dus onderbouwd kunnen worden door een aangetoond effect op RLS. Aangezien dit niet mogelijk is, lijkt een dergelijke aanbeveling niet opportuun in de eerste lijn. De werkgroep schat de relevantie van een laag ferritine als indicator voor een complexer beloop van behandeling met dopamineagonisten voor de eerste lijn laag in.

Aanbeveling: de werkgroep handhaaft de aanbeveling om alleen ijzersuppletie te geven bij aangetoond ijzergebreksanemie en sluit daarbij aan op de NHG-Standaard Anemie.

18 Beleid bij slapeloosheid

Dit beleid sluit aan bij het beleid dat ook in andere aanbevelingen wordt gepropageerd [Prodigy 2009a, Holbrook 2000, Declercq 2005, Lichstein 2012]. Met dit beleid worden oorzaken, maar ook instandhoudende factoren en negatieve conditionering aangepakt, wat de kans op succes het grootst maakt. Slaapmiddelen hebben alleen in uitzonderingsgevallen en kortdurend een plaats.

19 Delegatie taken naar praktijkondersteuner ggz

Een Nederlands onderzoek toonde aan dat de praktijkondersteuner ggz te trainen is om patiënten met slapeloosheid te behandelen met kortdurende cognitieve gedragstherapie. In dit onderzoek resulteerde cognitieve gedragstherapie door praktijkondersteuners in verbeterde slaapkwaliteit, minder disfunctionele gedachten en houdingen ten opzichte van de slaap, en een reductie van het slaapmiddelengebruik [Van de Ven 2011].

In de systematische review van Morin et al. [Morin 2006] is 1 RCT (n = 161) geïnccludeerd naar toepassing van gedragmatige behandeling door een hiervoor getrainde praktijkverpleegkundige [Espie 2001]. De behandeling verliep volgens een hiervoor opgesteld protocol. De effectiviteit in deze RCT was vergelijkbaar met die in overige RCT's, waarin de behandeling werd begeleid door psychologen.

Bothelius et al. [Bothelius 2013] hebben in een RCT (n = 66) het effect van gedragmatige groepsbehandeling toegepast door praktijkverpleegkundigen onderzocht en vergeleken met 'wachtlisbeleid'. De behandeling verliep volgens hetzelfde protocol als in de RCT van Espie en de verpleegkundigen hadden van te voren een korte training gevolgd [Espie 2001]. Van de groep die gedragmatige behandeling kreeg had 47% een klinisch relevante verbetering van de slapeloosheid, terwijl dit slechts voor 6% van de controlegroep het geval was. Dit leverde een number needed to treat (NNT) op van 2,4. Een soortgelijke RCT (n = 202), waarin ook gedragmatige groepsbehandeling werd gegeven voor de praktijkverpleegkundige, laat ook zien dat de behandeling effectief is: de gemiddelde verbetering van de slaap kwam neer op ongeveer 1 uur meer slapen per nacht [Espie 2007]. Na 6 maanden bestond nog een groot deel van dit effect.

Conclusie: praktijkondersteuners ggz zijn goed in staat om, na korte training hiervoor, gedragmatige behandeling toe te passen in de eerste lijn.

20 Autorijden

Bij extreme vermoeidheid of slaperigheid overdag ziet de werkgroep het als morele verantwoordelijkheid van de patiënt om niet auto te rijden. De huisarts kan patiënten op deze verantwoordelijkheid wijzen. Wettelijk is geregeld dat patiënten met onbehandeld OSAS en narcolepsie geen gemotoriseerde voertuigen mogen besturen. Dit verbod geldt totdat een medisch specialist verklaart dat ze minimaal twee maanden effectief worden behandeld. Voor grotere voertuigen geldt bij OSAS een minimale behandeltermijn van drie maanden. Bij narcolepsie is het besturen van grotere voertuigen in geen geval toegestaan [Ministerie van Infrastructuur en Milieu 2013].

21 Gedragmatige behandelingen bij langerdurende slapeloosheid

Achtergrond

Gedragmatige behandeling bij slapeloosheid heeft als doel negatieve conditionering te verminderen. De behandeling bestaat uit slaapadviezen, stimuluscontrole, slaaprestrictie en ontspanningsoefeningen. Zelden bevat de gedragmatige behandeling ook cognitieve therapie (opsoren en veranderen van verkeerde aannames over de slaap). De werkgroep heeft onderzocht wat de effectiviteit van gedragmatige behandeling bij lan-

gerdurende slapeloosheid is ten opzichte van niets doen en ten opzichte van slaappmiddelen.

Bewijs

Systematische review Irwin: in een systematische review worden 23 RCT's besproken naar het effect van gedragsmatige behandelingen bij patiënten met langerdurende slapeloosheid ($n = 676$). Het effect bij patiënten jonger dan 55 jaar wordt vergeleken met het effect bij patiënten ouder dan 55 jaar [Irwin 2006]. De interventies omvatten vooral slaaprestrictietherapie en stimuluscontrole en in mindere mate ontspanningsoefeningen en cognitieve therapie. De behandelingen werden in groepstherapie of individuele therapie toegepast. De controlegroep kreeg meestal een 'wachtlijstbeleid'. In één onderzoek werd gedragsmatige behandeling vergeleken met het effect van slaappmiddelen en placebo. De follow-upduur in alle onderzoeken was meestal kort (3 maanden), in uitzonderingsgevallen langer (maximaal een jaar).

Systematische review Morin: Morin et al. bespreken 37 onderzoeken ($n = 2246$) naar het effect van gedragsmatige behandeling bij patiënten met langerdurende slapeloosheid [Morin 2006]. De gedragsmatige behandeling was vergelijkbaar met die in onderzoeken in Irwin et al. Soms werden ontspanningsoefeningen als aparte interventie onderzocht. De controlegroep kreeg een wachtlijstbeleid. Van deze onderzoeken waren 24 RCT's. Van de onderzoeken richtten zich 28 op patiënten met ongecompliceerde slapeloosheid, 12 op slapeloosheid met lichamelijke of psychiatrische comorbiditeit en 5 op gebruikers van slaappmiddelen. Van alle onderzoeken richtten 9 zich op oudere (> 60 jaar) patiënten. In 22 onderzoeken werd de behandeling individueel toegepast, in 11 was sprake van een groepsbehandeling en in overige van zelfbehandeling, met of zonder telefonische coaching. Een onderzoek vergeleek deze toepassingen direct met elkaar. De behandelduur varieerde van 2 tot 10 weken (meestal 4 tot 6 weken) en de follow-upduur varieerde van 2 weken tot 24 maanden (meestal 4 tot 12 maanden).

Systematische review Montgomery: in een Cochrane-review worden 6 RCT's ($n = 282$) naar het effect van gedragsmatige behandelingen bij patiënten met slapeloosheid ouder dan 60 jaar besproken [Montgomery 2003]. De opzet, setting, follow-upduur zijn grofweg vergelijkbaar met de onderzoeken in Irwin et al.

Systematische review Mitchell: Mitchell et al. bespreken de resultaten van 5 RCT's ($n = 294$) die het effect van gedragsmatige behandeling vergeleken met het effect van slaappmiddelen bij patiënten met langerdurende slapeloosheid [Mitchell 2012]. In 2 RCT's was het slaappmiddel temazepam, in 1 zopiclon, in 1 zopiclon en in 1 het in Nederland minder voorgeschreven triazolam. In 3 RCT's kregen de patiënten uit de interventiegroep individuele gedragsmatige behandeling en in de 2 andere RCT's kregen ze groepsbehandeling. De behandelperiode was 3 tot 8 weken (in 4 RCT's minimaal 6 weken), en de follow-uptermijn varieerde van 9 weken tot 2 jaar (in 4 RCT's minimaal 8 maanden).

RCT's: na het verschijnen van deze systematische review zijn resultaten van meerdere RCT's gepubliceerd waarin het effect van gedragsmatige behandeling (individueel of groep) werd vergeleken met wachtlijstbeleid [Buysse 2011, Edinger 2009, Epstein 2012, Espie 2007, Fernando, III 2013, Harris 2012, Jansson-Frojmark 2012, Jansson 2005, Kaku 2012, Nishinoue 2012, Taylor 2010].

Relevante uitkomstmaten

Subjectieve uitkomstmaten (gemeten met behulp van een slaappdagboek). Het gaat daarbij om de door patiënten gerapporteerde tijd tot het in slaap vallen, tijd wakker na het in slaap vallen, de totale tijd wakker in bed, de totale slaappduur, de slaapefficiëntie (deel van de tijd in bed dat de patiënt slaapt) en de kwaliteit van de slaap (gemeten met Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)). De PSQI is een gevalideerde schaal met een score van 0 voor zeer goede kwaliteit van de slaap tot 21 voor zeer slechte kwaliteit van de slaap en bevat subschalen voor tijd tot inslapen, totale slaappduur, slaapkwaliteit, slaapefficiëntie, gebruik van slaappmedicatie, hoeveelheid tijd wakker

na inslapen en het functioneren overdag.

Kwaliteit

De kwaliteit van de systematische reviews is goed. De kwaliteit van de in de systematische reviews geïncorporeerde onderzoeken is over het algemeen middelmatig. Over de randomisatiemethode wordt in publicaties meestal onvoldoende informatie gegeven, blinding is vanwege de aard van de interventie niet mogelijk en uitkomstmaten worden meestal niet geblindeerd verzameld. Morin et al. includeerden ook niet-RCT's, maar deze zijn in deze standaard buiten beschouwing gelaten bij het beschrijven van het effect. De na de review verschenen RCT's zijn van vergelijkbare kwaliteit als de RCT's geïncorporeerd in bovenstaande systematische reviews. In het algemeen zijn de onderzoeken kleinschalig.

Effect

Systematische review van Irwin: de tijd tot het in slaap vallen (effectgrootte $-0,50$; 95%-BI $-0,68$ tot $-0,82$; $p < 0,001$) en de tijd wakker na het in slaap vallen (effectgrootte $-0,64$; 95%-BI $-0,82$ tot $-0,47$; $p < 0,001$) namen significant af. De slaapefficiëntie (effectgrootte $0,52$; 95%-BI $0,28$ tot $0,75$; $p < 0,001$) en slaapkwaliteit (effectgrootte $0,76$; 95%-BI $0,48$ tot $1,03$; $p < 0,001$) namen significant toe. Effectgroottes tussen $0,5$ en $0,8$ worden als middelgroot en klinisch relevant gezien [**kader Effectgrootte**]. Er was geen significant effect op de totale slaaptijd. Er waren geen relevante verschillen in effect naar type interventie (gedragsmatig versus ontspanningsoefeningen) en ook niet naar leeftijd (jonger dan 55 jaar versus ouder dan 55 jaar).

Systematische review Morin: van de 28 onderzoeken naar het effect van gedragsmatige behandeling bij patiënten met primaire (ongecompliceerde) slapeloosheid waren er 5 RCT's ($n = 466$). Deze RCT's tonen middelgrote effecten aan op de subjectieve uitkomstmaten. De slaapefficiëntie was in een RCT bij slaaprestrictie en stimuluscontrole 84% , bij ontspanningsoefeningen 78% en bij 'niets doen' 76% . De tijd wakker na het inslapen was in deze RCT respectievelijk 28 , 44 en 47 minuten. Op lange termijn bleven de effecten bestaan. In een andere RCT nam de tijd tot het in slaap vallen met gedragsmatige behandeling (stimuluscontrole, slaaprestrictie én ontspanningsoefeningen) af van 61 minuten naar 28 minuten, terwijl die van controlepatiënten 70 minuten werd. De totale slaappduur nam in eerste instantie niet toe, maar op langere termijn was de TST een half uur langer door gedragsmatige behandeling. Van de gebruikers van slaappmiddelen was $2/3$ gestopt, ook bij follow-up na 12 maanden. In een derde RCT nam de tijd wakker na het inslapen voor slaaprestrictie en ontspanningsoefeningen (als aparte interventies) op korte termijn evenveel af, maar op langere termijn was het effect van slaaprestrictie groter (respectievelijk 30 minuten voor slaaprestrictie en 15 minuten voor ontspanningsoefeningen).

Van de 12 onderzoeken die zich richtten op patiënten met lichamelijke en psychiatrische comorbiditeit waren er 4 RCT's ($n = 220$). De effecten in deze onderzoeken lijken vergelijkbaar met die in bovenstaande onderzoeken. Acht RCT's hebben alleen oudere patiënten met slapeloosheid geïncorporeerd ($n = 721$), met en zonder comorbiditeit. Ook bij ouderen is gedragsmatige behandeling effectief, al lijkt het effect bij ouderen met comorbiditeit kleiner te zijn.

Uit het onderzoek dat groepsbehandeling, individuele behandeling en zelfhulp met elkaar vergeleek bleek dat deze aanpakken vergelijkbare resultaten gaven. De resultaten van de onderzoeken, waarin de behandeling door een hiervoor getrainde huisarts of nurse practitioner werd gedaan, lijken gelijkwaardig aan de resultaten van behandeling door een psycholoog.

Systematische review Montgomery: significante effecten werden aangetoond voor de subjectieve tijd wakker na het in slaap vallen en de slaapkwaliteit. De subjectieve tijd wakker na het in slaap vallen (4 onderzoeken, $n = 169$) verbeterde meteen na de interventie gemiddeld met 22 minuten (95%-BI $-37,30$ tot $-6,38$). Een jaar na behandeling was de

tijd wakker na het in slaap vallen (1 onderzoek, $n = 74$) nog 13 minuten verbeterd en niet meer significant (95%-BI $-28,80$ tot $3,42$). De totale tijd wakker in bed (1 onderzoek, $n = 24$) verbeterde op korte termijn met 62 minuten (95%-BI $-107,94$ tot $-16,50$). De uitkomst op de PSQI (1 onderzoek, $n = 36$) verbeterde op korte termijn met $2,80$ punten (95%-BI $-5,44$ tot $-0,16$) en na 3 maanden met 4 punten (95%-BI $-6,62$ tot $-1,38$). Op de tijd tot het in slaap vallen, de totale slaappduur en de slaapefficiëntie konden geen significante effecten aangetoond worden.

Systematische review Mitchell: aan het eind van de behandelperiode bestond aanzienlijke heterogeniteit tussen de onderzoeken. Er leek over het geheel genomen geen verschil te bestaan tussen de behandelgroepen. Op langere termijn (na 6 of 12 maanden) bleek echter in alle 5 RCT's de gedragsmatige behandeling significant effectiever te zijn. In vergelijking met het slaappmiddel nam de tijd tot het in slaap vallen door gedragsmatige behandeling af met 20 minuten en nam de totale slaappduur toe met 35 tot 50 minuten, de totale tijd wakker in bed nam met 30 minuten af, de slaapefficiëntie nam met 4% toe.

RCT's: de resultaten van de additionele RCT's naar het effect van gedragsmatige behandeling bevestigden de resultaten van de systematische reviews.

Bijwerkingen

Deze worden alleen beschreven voor de gebruikers van slaappmiddelen.

Conclusie

Gedragsmatige behandeling is in vergelijking met 'wachtlijstbeleid' bij langerdurende slapeloosheid effectief, ook op langere termijn. De kwaliteit van het bewijs is matig. Er zijn veel RCT's verricht, met overwegend positieve resultaten, maar vaak zijn er beperkingen in de onderzoeksopzet waardoor de kwaliteit van het bewijs nadelig beïnvloed wordt. Gedragsmatige behandeling is op langere termijn effectiever dan slaappmiddelen. De kwaliteit van het bewijs hiervoor is matig, vanwege de matige opzet van de RCT's en de kleine patiëntenaantallen. Ook bij ouderen is gedragsmatige behandeling effectief. Het is niet duidelijk welke gedragsmatige behandeling het meest effectief is, omdat de behandelingen vrijwel altijd in combinatie worden aangeboden en onderzocht.

Overwegingen

Internationaal wordt door experts en in richtlijnen geadviseerd om bij slapeloosheid gedragsmatige behandelingen toe te passen [Declercq 2005, Lichstein 2012, Prodigy 2009a]. Op korte termijn zijn slaappmiddelen waarschijnlijk effectiever dan gedragsmatige behandeling, omdat gedragsverandering niet acuut intreedt en het effect van slaappmiddelen wel. Op langere termijn neemt het effect van slaappmiddelen door tolerantie echter af, terwijl de gedragsmatige behandeling dan zijn vruchten afwerpt.

Aanbeveling

Bied patiënten met langerdurende slapeloosheid gedragsmatige behandeling (bij voorkeur een

Effectgrootte

Bij de resultaten van therapeutisch onderzoek wordt vaak een effectgrootte (*effect size*) weergegeven. Dit is een gestandaardiseerde maat die het verschil weergeeft tussen het effect van de behandeling in de interventiegroep en dat van de behandeling in de controlegroep. Deze wordt berekend door het verschil in gemiddelde effect te delen door de standaarddeviatie. Waarden van $0,2$ tot $0,5$ wijzen op een klein, nauwelijks klinisch relevant effect, waarden van $0,5$ tot $0,8$ op een middelgroot, klinisch relevant effect en waarden groter dan $0,8$ op een groot effect.

combinatie van stimuluscontrole, slaaprestrictie en ontspanningsoefeningen) aan.

22 Effectiviteit zelfhulpbehandelingen

Achtergrond

Gedragmatige behandeling is effectief bij langerdurende slapeloosheid. Zoals uit de systematische review van Morin et al. [Morin 2006] blijkt, kan gedragmatige behandeling zowel face-to-face als via zelfhulpbehandeling (met of zonder enige vorm van coaching) toegepast worden. De werkgroep heeft gezocht naar literatuur over de effectiviteit van zelfhulpbehandelingen die gebaseerd zijn op de gedragmatige aanpak.

Bewijs

Systematische review Van Straten: in een systematische review worden 10 RCT's (n = 1000) besproken waarin het effect van zelfhulpbehandeling via schriftelijke materialen (5 RCT's), audiomateriaal (2 RCT's), videomateriaal (2 RCT's) en via internet (1 RCT) werd onderzocht bij patiënten met langerdurende slapeloosheid [Van Straten 2009a]. De programma's bestonden allemaal uit een combinatie van slaaphygiëne, slaaprestrictie, stimuluscontrole, ontspanning, cognitieve elementen en terugvalpreventie. In 6 RCT's kreeg de controlegroep 'wachtlijstbeleid', in 1 RCT kreeg de controlegroep een gedragmatige face-to-face-interventie, in de 3 overige RCT's werd zelfhulp zowel met 'wachtlijstbeleid' als met een gedragmatige face-to-face-interventie vergeleken. In 7 RCT's was er enig contact met een hulpverlener (telefonisch of per e-mail). De kwaliteit van de geïncludeerde RCT's was wisselend, gemiddeld matig. Uit de meta-analyse bleek dat er kleine tot matig grote effecten voor de slaapparameters (zoals de tijd tot het inslapen, totale slaapduur, slaapefficiëntie) waren ten gunste van de zelfhulp, in vergelijking met wachtlijstbeleid (effectgrootte gemiddeld 0,35, dus een klein effect, **kader Effectgrootte**). Ook bij depressieve patiënten (5 RCT's) leek de zelfhulpbehandeling matig groot effect te hebben, al was er was wel grote heterogeniteit tussen de RCT's op dit vlak. Op langere termijn (4 tot 10 maanden) was er geen effect meer aantoonbaar. Ten opzichte van de face-to-face-interventie leek zelfhulp minder effectief, maar het verschil was niet statistisch significant.

Systematische review Cheng: een andere systematische review bespreekt 7 RCT's (n = 433) waarin het effect van zelfhulpbehandeling via internet wordt vergeleken met wachtlijstbeleid (6 RCT's) of een actieve interventie, bestaande uit onder andere ontspanningsoefeningen en bibliotheek over slapeloosheid (1 RCT) [Cheng 2012]. In 4 van de RCT's was er geen enkel contact met een hulpverlener; in de overige 2 slechts minimaal contact via e-mail. Ook patiënten met comorbide slapeloosheid, mits de slapeloosheid op de voorgrond stond, werden in de onderzoeken geïncludeerd. De programma's bestonden allemaal uit een combinatie van slaaphygiëne, slaaprestrictie, stimuluscontrole, ontspanning, cognitieve elementen en terugvalpreventie. De kwaliteit van de RCT's was wisselend, gemiddeld matig. Uit de meta-analyse bleek dat zelfhulpbehandeling via internet kleine tot matig grote effecten heeft op slaapparameters. De effectgroottes varieerden van 0,18 tot 0,55. Effectgroottes van 0,2 tot 0,5 worden gezien als klein en niet klinisch relevant; effectgroottes van 0,5 tot 0,8 worden gezien als middelgroot en wel klinisch relevant (**kader Effectgrootte**). Dit leverde een number needed to treat (NNT) op van 3,6. Het effect van intensievere, langduriger interventies leek groter te zijn dan van minder intensieve, kortdurende interventies. Er werden geen uitspraken gedaan over het effect van de interventie op langere termijn.

Latere RCT's: na deze systematische reviews zijn meer RCT's gepubliceerd naar het effect van schriftelijke zelfhulp, zowel via internet [Espie 2012, Van Straten 2009b, Van Straten 2013] als via schriftelijke zelfhulp, eventueel ondersteund met audio- en videomateriaal [Bjorvatn 2011, Jernelov 2012, Katoisky 2012, Lancee 2012, Van Straten 2009a]. De opzet en kwaliteit van de programma's was vergelijkbaar met de opzet van de RCT's in de systemati-

sche reviews. De RCT's includeerden deelnemers met langerdurende slapeloosheid, ook patiënten met comorbiditeit, mits de slapeloosheid op de voorgrond stond. In het algemeen laten deze onderzoeken vergelijkbare resultaten zien als de hierboven besproken systematische reviews. Het effect op depressieve klachten wisselt van geen effect tot een klein effect. In de RCT's leken effecten over het algemeen aan te houden op langere termijn. In 2 RCT's (n = 134, n = 262) werd gekeken of wekelijkse begeleiding bij het volgen van een zelfhulpcursus het effect van de behandeling vergrootte [Jernelov 2012, Lancee 2013]. Dit bleek in beide RCT's het geval te zijn. In de RCT van Jernelov verbeterde de tijd tot het inslapen met begeleiding met 35 minuten (95%-BI 24 tot 46) en zonder begeleiding met 20 minuten (95%-BI 10 tot 30). Het percentage patiënten dat min of meer klachtenvrij was, was met begeleiding 60% en zonder begeleiding 24%. Het effect bestond nog na 3 maanden. Ook in de RCT van Lancee was er een klein verschil in effect op slaapparameters, zoals als tijd tot het inslapen en de totale slaaptijd (effectgrootte 0,4; dit is het verschil tussen begeleidde en onbegeleide zelfhulp).

Conclusie

Zelfhulpinterventies hebben in vergelijking met wachtlijstbeleid een klein tot matig groot effect bij de behandeling van slapeloosheid. Behandelingen via internet lijken even effectief te zijn als schriftelijke behandelingen. Mogelijk is het effect groter naarmate de interventie intensiever en langduriger is. Begeleide zelfhulp is effectiever dan niet-begeleide zelfhulp. Het is niet duidelijk in hoeverre het effect aanhoudt op langere termijn.

Overwegingen

Zelfhulpbehandeling is makkelijk toe te passen. Het effect van begeleide zelfhulp lijkt op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar te zijn met het effect van face-to-face-behandeling, maar het effect op langere termijn is onduidelijk. Mogelijk kan de huisarts of praktijkondersteuner ggz de patiënt coachen bij de zelfhulpbehandeling.

Aanbevelingen

Overweeg zelfhulpbehandelingen als alternatief voor het geven van gedragmatige face-to-face-behandeling door de huisarts of praktijkondersteuner ggz. Het verdient de voorkeur om de patiënt hierbij wel (telefonische) begeleiding te geven.

23 Zelfhulpbehandelingen

In Nederland kunnen patiënten met slapeloosheid de NTR-cursus van Teleac Beter slapen? Doe-het-zelf! gratis doen. De cursus is te vinden via <http://educatie.ntr.nl/beterslapen>. Bij deze cursus hoort ook het boek *Slapeloosheid* van Ingrid Verbeek.

De cursus bevat voorlichting over de normale slaap, slaadviezen, adviezen voor stimuluscontrole, slaaprestrictie, ontspanning en cognitieve therapie.

24 Rekenvoorbeeld slaaprestrictie

Huidige gemiddelde slaapduur: stel u gaat normaal gesproken om 22.30 uur naar bed, u slaapt om 23.30 uur in. Gemiddeld ligt u per nacht 1,5 uur wakker. Om 7.00 uur staat u op. U slaapt dan gemiddeld 6 uur per nacht;

Tijd om naar bed te gaan: 7.00 uur min 6 uur betekent dat uw bedtijd bij slaaprestrictie 01.00 uur is; Wanneer de tijd in bed vergroten: als u tussen 01.00 en 7.00 uur gemiddeld minimaal 5 uur en 25 minuten (90%) slaapt, telt u 15 minuten bij de tijd in bed op. U gaat dan om 00.45 uur naar bed. Stap voor stap vervroegt u steeds uw bedtijd totdat de slaapefficiëntie niet meer groter dan 90% wordt.

Een slaapefficiëntie van 90% komt globaal neer op: bij 5 tot 6 uur in bed maximaal een half uur wakker liggen; bij 7 tot 8 uur maximaal 45 minuten.

25 Ontspanningsoefeningen

Op de website van het Fonds Psychische Gezondheid (www.psychischegezondheid.nl/page/752/ontspanningsoefeningen) staan tips en instructies voor patiënten.

26 Effect lichaamsbeweging op slapeloosheid

Bewijs

Systematische review Yang: een systematische review bespreekt 6 RCT's (305 patiënten, leeftijd tussen 48 en 72 jaar) die het effect van lichaamsbeweging bij slapeloosheid onderzochten [Yang 2012]. Een van de besproken RCT's met 99 deelnemers behelst alleen vrouwen met slaapproblemen ten gevolge van climacteriële klachten [Elavsky 2007]. In 5 RCT's was de interventie een aerob inspanningsprogramma (duurtraining, lopen, tai chi) 3 tot 5 keer per week. De intensiteit was zodanig dat de deelnemers gedurende 40 tot 60 minuten een hartfrequentie bereikten van 60 tot 85% van de maximale hartfrequentie. De programma's duurden 10 tot 16 weken. De 6^e RCT onderzocht de waarde van krachttraining. De controlegroepen kregen in 2 RCT's geen behandeling, in 1 RCT eenmalig informatie over gezonde leefgewoonten en bewegen en in de overige 3 RCT's kreeg de controlegroep wekelijks informatie hierover.

RCT Mansikkamaki: in een RCT, verschenen na de systematische review van Yang, werd de waarde van aerobe training (50 minuten, 4 keer per week) bij 176 vrouwen tussen 43 en 63 jaar oud met slapeloosheid ten gevolge van climacteriële klachten onderzocht [Mansikkamaki 2012]. Zowel de interventie- als de controlegroep kreeg maandelijks informatie over gezond leven.

Relevante uitkomstmaten

De kwaliteit van de slaap, gemeten met de PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index). De PSQI is een gevalideerde schaal met een score van 0 voor zeer goede kwaliteit van de slaap tot 21 voor zeer slechte kwaliteit van de slaap en bevat subschalen voor tijd tot inslapen, totale slaapduur, slaapkwaliteit, slaapefficiëntie, gebruik van slaapmedicatie, hoeveelheid tijd wakker na inslapen en het functioneren overdag.

Kwaliteit

De auteurs van de systematische review beoordelen de kwaliteit van de onderzoeken als redelijk (kwaliteitscore van 5 tot 8 op een schaal van 0 tot 10). De kwaliteit van de additionele RCT was van vergelijkbaar niveau.

Effect

Systematische review Yang: in de systematische review verbeteren de volgende parameters significant: de subjectieve slaapkwaliteit nam toe (effectgrootte 0,47), de tijd tot inslapen nam af (effectgrootte 0,58), het medicatiegebruik verminderde (effectgrootte 0,44). De andere slaapparameters (totale slaapduur, slaapefficiëntie, functioneren overdag) veranderden niet. Effectgroottes van 0,2 tot 0,5 worden gezien als klein en niet klinisch relevant; effectgroottes van 0,5 tot 0,8 worden gezien als middelgroot en wel klinisch relevant (**kader Effectgrootte**). De resultaten van de geïncludeerde RCT van Elavsky et al. (met vrouwen met climacteriële klachten) liet over het algemeen kleinere effecten zien dan de overige 5 geïncludeerde RCT's.

RCT Mansikkamaki: er werd een niet-klinisch relevant positief effect op de slaapkwaliteit aangetoond.

Conclusie

In vergelijking met niets doen of theoretische scholing op het gebied van gezond leven heeft structurele lichaamsbeweging matig grote effecten op slaapparameters bij patiënten met langerdurende slapeloosheid, maar niet bij vrouwen waarbij climacteriële klachten de oorzaak zijn van de slapeloosheid. De kwaliteit van het bewijs hiervoor is matig (vanwege het kleine aantal onderzoeken, met relatief weinig patiënten).

Overwegingen

Het effect van lichamelijke inspanning bij slapeloosheid is weliswaar niet groot, maar de werkgroep verwacht weinig tot geen nadelige gevolgen. Bovendien sluit het advies aan bij de adviezen gezonde leefstijl.

Aanbeveling

Overweeg het adviseren van matig intensieve lichamelijke inspanning minimaal drie keer per week, gedurende veertig tot zestig minuten aan patiënten met slapeloosheid die hier gemotiveerd voor zijn en voor wie dit advies praktisch haalbaar is.

27 Niet-medicamenteuze adviezen bij verstoring dag-nachtritme

De niet-medicamenteuze adviezen zijn afkomstig uit de PRODIGY-richtlijn *Sleep disorder – shift work and jetlag* [Prodigy 2009c]. Deze adviezen zijn voornamelijk gebaseerd op consensus.

28 Slaapmiddelen

Slaapmiddelen zijn benzodiazepineagonisten. Deze groep bestaat uit benzodiazepinen en benzodiazepineachtige middelen zoals zolpidem en zopiclon. Zolpidem en zopiclon verschillen chemisch van benzodiazepinen, maar hebben grotendeels dezelfde farmacodynamische eigenschappen. Benzodiazepineagonisten hebben invloed op het GABA-benzodiazepine-receptor-complex in het centrale zenuwstelsel. Dit resulteert in inhibitie van de neurotransmissie, die zich uit in sedatie, anxiolyse, een anti-epileptische activiteit en spiertonusverlaging. Het anxiolytische effect van een benzodiazepineagonist treedt op bij een lagere dosering dan het slaapinducerende effect. Zowel het anxiolytische als het spierontspannende effect dragen bij aan de werking als slaapmiddel. De werkingsduur van benzodiazepineagonisten is afhankelijk van de absorptiesnelheid, de halfwaardetijd en de gebruikte dosis. Een lage dosis van een langwerkend preparaat kan korter werken dan een normale dosis van een kortwerkend middel.

29 Effect slaapmiddelen

Ondanks de tevredenheid van langdurige gebruikers blijkt bij objectieve metingen het effect op de hoeveelheid slaap beperkt. In de eerste drie nachten wordt de slaapduur met dertig tot vijftig minuten verlengd in vergelijking met een placebo. De inslaaptijd wordt door benzodiazepinen vijftien tot twintig minuten verkort. Er is geen verschil in effect tussen benzodiazepinen en benzodiazepineachtige middelen, zoals zolpidem of zopiclon [Buscemi 2007, Dundar 2004].

Na enkele weken gebruik van slaapmiddelen ontstaat tolerantie en neemt het hypnotisch effect af. Dit is beschreven voor vrijwel alle benzodiazepinen. Ongewenste bijwerkingen blijven echter wel bestaan [Aronson 2006, Higgitt 1988, Riemann 2012]. Van zolpidem en zopiclon wordt gezegd dat het ontstaan van tolerantie minder uitgesproken zou zijn dan bij benzodiazepinen, maar de klinische relevantie hiervan staat niet vast [Dundar 2004, Vinkers 2012a].

30 Bijwerkingen slaapmiddelen

De volgende bijwerkingen zijn bekend van benzodiazepineagonisten:

- *Sedatie overdag (hangover)*. Na inname van een benzodiazepine kan de alertheid de volgende dag (met name de ochtend) verminderd zijn, met als gevolgen sufheid, slaperigheid en verminderde intellectuele en motorische prestaties.

- *Ongunstige effecten op de psychomotoriek*. Dit kan leiden tot vermindering van de rijvaardigheid, tot heupfracturen bij ouderen door een verhoogd risico op vallen en tot verminderde vaardigheid in het bedienen van machines, ook bij jonge patiënten [Theunissen 2001].

- *Valneiging*

Een meta-analyse van 40 (niet-gerandomiseerde) onderzoeken over valneiging bij benzodiazepinegebruik laat een oddsratio (OR) van 1,54 (95%-BI 1,40 tot 1,70) zien. Er was geen verschil tussen kort- en langwerkende benzodiazepineagonisten en tussen patiënten ouder en jonger dan 75 jaar [Leipzig 1999]. Een recent Nederlands cohortonderzoek onder 404 patiënten die de geriater bezochten laat zien dat de kans op herhaald vallen bij gebruikers van kortwerkende benzodiazepineagonisten bijna 2 keer zo groot is als bij niet-gebruikers (OR 1,94; 95%-BI 1,10 tot 3,42) [Van Strien 2013].

- *Fracturen*

Een review van 16 patiëntcontroleonderzoeken en 7 cohortonderzoeken over het risico op fracturen (vooral van de heup) bij gebruik van benzo-

diazepineagonisten vond een OR van 1,34 (95%-BI 1,24 tot 1,45). Er was geen duidelijk verschil tussen langwerkende en kortwerkende benzodiazepineagonisten en ook niet tussen benzodiazepinen en middelen zoals zolpidem en zopiclon [Takkouche 2007]. Een eerdere review laat soortgelijke resultaten zien [Cumming 2003].

- *Verkeersongevallen*

Uit een meta-analyse van (11 patiëntcontrole- en 6 cohortonderzoeken) blijkt dat het risico op verkeersongevallen door gebruik van benzodiazepineagonisten gemiddeld met 60 tot 80% toeneemt [Dassanayake 2011]. De toename van het risico is het grootst bij jongeren. Zowel lang- als kortwerkende benzodiazepinen verhogen het risico, al is het bewijs voor langwerkende middelen overtuigender. Twee onderzoeken in deze meta-analyse hebben gekeken of de duur van het gebruik invloed heeft op de verhoging van het risico. Dit leek niet zo te zijn. Resultaten van 3 onderzoeken in de meta-analyse laten zien dat met hogere doseringen het risico meer toeneemt.

- *Geheugenstoornissen in de vorm van anterograde amnesie*. Uit een meta-analyse van onder andere 10 RCT's (712 gebruikers van slaapmiddelen) blijkt dat bij het gebruik van slaapmiddelen de kans op geheugenstoornissen, verwardheid en desoriëntatie verhoogd is. Er was geen verschil tussen benzodiazepinen en middelen zoals zolpidem en zopiclon [Glass 2005].

- *Afhankelijkheid*. Zowel psychische als fysieke afhankelijkheid komen voor bij gebruik van slaapmiddelen. De kans hierop neemt toe bij hogere doseringen en langere behandelingsduur [Holbrook 2000, Gorgels 2001, Petrovic 2003, Bateson 2002]. In combinatie spreekt men van verslaving. Psychische afhankelijkheid is in feite de zucht, het verlangen naar het effect van de stof (*craving*) welke zou samenhangen met de snelheid van absorptie en van doordringen in de hersenen. Maar ook speelt het psychische mechanisme van uit voorzorg slikken een rol. Fysieke afhankelijkheid uit zich niet zozeer in metabole en functionele tolerantie die noodzaakt tot voortdurende verhoging van de dosis, maar wel in een onttrekkingssyndroom na staken van het benzodiazepinegebruik. Afhankelijkheid bemoeilijkt het staken van het benzodiazepinegebruik.

- *Tolerantie voor het hypnotische effect*. Dit treedt op na een tot enkele weken en is beschreven voor vrijwel alle benzodiazepinen [Aronson 2006]. Van zolpidem en zopiclon wordt gezegd dat het ontstaan van tolerantie minder uitgesproken zou zijn dan bij benzodiazepinen, maar de klinische relevantie hiervan staat niet vast [Dundar 2004, Vinkers 2012a].

- *Lichte onttrektingsverschijnselen* na staken komen vaak voor: 'rebound'-slapeloosheid, angst, spanning, onrust, hoofdpijn, hartkloppingen. De 'rebound'-slapeloosheid kan het slijkgedrag in stand houden. Hoe langer het gebruik en hoe hoger de dosering, des te groter is de kans op onttrektingsverschijnselen. De symptomen kunnen een paar weken aanhouden; toegenomen angst kan langer (maanden) blijven bestaan. Ernstige onttrektingsverschijnselen na staken zijn zeldzaam [Oude Voshaar 2003a]. Van zolpidem en zopiclon wordt gezegd dat 'rebound'-slapeloosheid minder vaak zou voorkomen, maar dit blijkt niet uit een RCT (n = 163) waarin subjectieve 'rebound'-slapeloosheid na 4 weken gebruik van temazepam werd vergeleken met zolpidem [Voshaar 2004].

- *Intoxicaties*. Deze zijn vooral gevaarlijk in combinatie met alcohol en andere centraal dempende werkende stoffen [Theunissen 2001]. Uit de hierboven besproken meta-analyse van Dassanayake blijkt dat het risico op verkeersongelukken gemiddeld 7,7 keer hoger wordt door inname van alcohol in combinatie met benzodiazepines (3 patiëntcontroleonderzoeken) [Dassanayake 2011].

- *Paradoxe reacties* (rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressie, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties en psychosen) kunnen voorkomen, vooral bij ouderen en kinderen.

Verminderde REM-slaap en diepe slaap. De klinische relevantie hiervan staat niet vast.

Overige bijwerkingen. Van zopiclon is bekend dat het een bittere smaak in de mond geeft. Vooral bij zolpidem wordt als bijwerking slaapwandelen genoemd, maar het is niet bekend of dit vaker voorkomt dan bij andere slaapmiddelen [Nederlands Bijwerkingen Centrum 2013].

31 Interacties en zwangerschap

Door gecombineerd gebruik van slaapmiddelen met antipsychotica, antidepressiva, opioïden of anti-epileptica wordt de werking en bijwerkingen van slaapmiddelen versterkt [Aronson 2006, KNMP 2014]. CYP3A4-remmers (zoals hiv-protease-remmers, erytromycine en azolantimycotica) kunnen de werking van slaapmiddelen versterken. Deze interactie doet zich niet voor bij temazepam, oxazepam en lorazepam.

Er zijn geen aanwijzingen dat het gebruik van benzodiazepinen leidt tot een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen [KNMP 2014]. Regelmatig gebruik van benzodiazepinen tijdens de zwangerschap kan ontwenningverschijnselen bij de pasgeborene veroorzaken. Tevens wordt het *floppy-infant syndrome* beschreven met hypotonie, hypothermie en ademhalingsstoornissen bij de pasgeborene als mogelijk gevolg, wanneer de vrouw benzodiazepinen voor of tijdens de bevalling gebruikt. Het gebruik van slaapmiddelen tijdens zwangerschap en lactatie wordt zo veel mogelijk vermeden. Wanneer toch incidenteel gebruik van een slaapmiddel tijdens zwangerschap en lactatie noodzakelijk is, is monotherapie met temazepam in een zo laag mogelijke dosis, een goede keus.

32 Kans op afhankelijkheid

De kans op verslaving blijkt groter bij de angstige, passieve, zich afhankelijk opstellende patiënt [Salinsky 1987]. In een cross-sectioneel onderzoek uitgevoerd in 32 huisartsenpraktijken bleek dat langdurig benzodiazepinegebruik (> 180 dagen) vergeleken met kortdurend gebruik (< 90 dagen) geassocieerd was met psychiatrische problematiek, hogere leeftijd, lager opleidingsniveau, eenzaamheid en vermijdingsgedrag als copingstrategie [Zandstra 2004]. Ook in ander onderzoek werd gevonden dat vooral ouderen kans lopen langdurig benzodiazepinen te gebruiken [Tyler 1989]. Daarnaast beïnvloeden de manier waarop patiënten denken over het gebruik van slaapmiddelen en hun voorstelling van de opvattingen van hun huisarts in deze het gebruik [King 1990]. In een observationeel onderzoek in de eerste lijn in Nederland bleek dat problematisch gebruik van slaapmiddelen geassocieerd was met ernstiger slapeloosheid, angstklachten, gebruik van depressie en alcoholmisbruik [Manthey 2012].

33 Verkeersdeelname

Het advies met betrekking tot verkeersdeelname bij gebruik van slaapmiddelen is ontleend aan de website www.rijveiligmetmedicijnen.nl.

34 Keuze slaapmiddelen

Bij een slaapmiddel is het gewenst dat de werking snel intreedt en aanhoudt tot de ochtend, zonder sedatie overdag te veroorzaken. Slaapmiddelen zoals temazepam, lormetazepam, zolpidem en zopiclon zijn hiervoor geschikt. Van diazepam treedt de werking ook snel in, wat het geschikt maakt voor toepassing bij slapeloosheid, maar vanwege de lange halfwaardetijd ontstaat bij herhaald gebruik het risico op accumulatie. Oxazepam is minder geschikt als slaapmiddel vanwege de trage absorptie (twee uur) [Vinkers 2012b].

35 Dosering bij ouderen

In de standaard worden lagere adviesdoseringen voor bejaarden aangegeven, omdat zij door veranderde farmacokinetiek en -dynamiek gevoeliger zijn voor bijwerkingen. Specifiek bij ouderen moet men ook bedacht zijn op paradoxale reacties, anterograde amnesie, een verhoogd valrisico en een toename van heupfracturen [KNMP 2014].

36 Intermitterend gebruik slaapmiddelen

Intermitterend gebruik van slaapmiddelen (bijvoorbeeld elke derde nacht) beperkt mogelijk het optreden van tolerantie en afhankelijkheid. Er is echter alleen onderzoek gevonden naar de effectiviteit van intermitterend versus continu gebruik van zolpidem; beide regimes bleken even effectief en er bleken geen onttrekkingsverschijnselen op te treden wanneer patiënten zolpidem intermitterend gebruikten [Walsh 2000, Hajak 2002b, Hajak 2002a]. De werkgroep is van mening dat fysiologisch voor de hand ligt dat door intermitterend gebruik minder snel afhankelijkheid optreedt. Waarschijnlijk is het echter belangrijker om het gebruik van slaapmiddelen te beperken tot maximaal twee weken dan om intermitterend gebruik te adviseren. Dit beleid komt overeen met dat in de Britse richtlijn [Prodigy 2009a].

37 Effect aanpassen praktijkorganisatie

Een ongecontroleerd onderzoek in Denemarken liet zien dat het beleid om herhaalrecepten voor slaapmiddelen alleen via het spreekuur te geven en maximaal voor een maand voor te schrijven na 15 maanden een reductie opleverde van gebruik van slaapmiddelen met 46,5% (reductie anxiolytica van 41,7%) [Jorgensen 2007]. Een gecontroleerde evaluatie van deze interventie ontbreekt.

38 Effectiviteit melatonine als slaapmiddel

Bewijs

Meta-analyse Buscemi: Buscemi et al. bespreken in een meta-analyse 10 RCT's (n = 279) het effect van melatonine bij volwassenen met slapeloosheid zonder duidelijke oorzaak [Buscemi 2005]. Patiënten gebruikten 0,5 tot 5 mg melatonine of placebo, vlak voor het naar bed gaan. De behandelduur was maximaal 4 weken. Daarnaast bespreken de auteurs 10 onderzoeken (9 RCT's) waarin de bijwerkingen van melatonine (ook) zijn bestudeerd (n = 222). De behandelduur in deze 10 onderzoeken was maximaal 3 maanden.

Latere RCT's: na het verschijnen van de meta-analyse van Buscemi et al. zijn 4 RCT's verricht naar het effect van melatonine met vertraagde afgifte bij patiënten ouder dan 55 jaar [Lemoine 2007] (n = 170) [Luthringer 2009] (n = 40) [Wade 2007] (n = 354). Het effect van 2 mg melatonine met vertraagde afgifte 2 uur voor het naar bed gaan werd vergeleken met placebo. De behandelduur was 3 weken. In een laatste RCT (n = 746) werd onderzocht of het effect van 2 mg melatonine met vertraagde afgifte versus placebo afhankelijk was van leeftijd of de mate waarin een patiënt endogene melatonineproductie had. De behandelduur in dit onderzoek was 6 maanden, patiënten waren gemiddeld 64 jaar (range 18 tot 80 jaar) [Wade 2010]. In alle onderzoeken werden alleen patiënten geïncludeerd met langerdurende slapeloosheid.

Relevante uitkomstmaten

Subjectief gemeten (door patiënt gerapporteerde) tijd tot het in slaap vallen, de slaapefficiëntie (tijd in bed dat de patiënt slaapt), de totale slaapduur, de kwaliteit van de slaap (gemeten met een gevalideerde vragenlijst, zoals de *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*, met scores van 0 tot 100, waarbij hogere scores corresponderen met slechtere kwaliteit van de slaap), het functioneren de volgende dagen het optreden van onthoudingsverschijnselen na stoppen en bijwerkingen.

Kwaliteit

De onderzoeken excludeerden complexere patiënten, bijvoorbeeld met psychische comorbiditeit of overmatig alcohol- of koffiegebruik, of patiënten die recent slaapmiddelen hadden gebruikt. Dat maakt de resultaten minder toepasbaar op patiënten met slapeloosheid, op wie deze factoren vaak wel van toepassing zijn. De opzet en uitvoering van de onderzoeken was redelijk tot goed.

Effect

Meta-analyse Buscemi: in de meta-analyse van Buscemi et al. verbeterde de tijd tot het in slaap vallen gemiddeld met 7,2 minuten (95%-BI -12,0 tot -2,4). Het effect was het grootst bij de hoge melatoninedosering (4 tot 5 mg). De slaapefficiëntie ver-

beterde alleen in de subgroep volwassenen ouder dan 66 jaar statistisch significant, met een gemiddelde toename van 5,3% (95%-BI 0,7 tot 9,8%). Op de kwaliteit van de slaap en andere uitkomstmaten had melatonine geen effect.

Latere RCT's: in de RCT van Lemoine nam de score op de LSEQ gemiddeld af met 22,5 punt en bij placebogebruikers met 16,5 punt (de uitgangsscore was 68,5; p = 0,047), dus de kwaliteit van de slaap verbeterde significant. Na het stoppen traden geen onthoudingsverschijnselen op. In de RCT van Luthringer verkorte melatonine met vertraagde afgifte bij ouderen de tijd tot het in slaap vallen met 9 minuten in vergelijking met placebo (p = 0,02); gemiddelde uitgangswaarde 24 ± 14 minuten. Op overige slaapparameters en kwaliteit van de slaap had melatonine geen significante effecten. In de RCT van Wade uit 2007 hadden significant meer gebruikers van melatonine zowel een duidelijke verbetering op de kwaliteit van de slaap als op het functioneren overdag (gedefinieerd als > 10 mm verbetering op de visueel analoge schaal) dan placebogebruikers (26% van de melatoninegebruikers versus 15% van de placebogebruikers, p = 0,014; OR 1,97; 95%-BI 1,14 tot 3,41). Uit de RCT van Wade uit 2010 bleek dat melatonine alleen bij patiënten ouder dan 65 jaar significant effect had: de tijd tot het in slaap vallen werd 15 minuten korter in vergelijking met placebo (95%-BI -25,3 tot -6,0); uitgangswaarde 74 ± 55 minuten. Deze patiënten vonden echter niet dat hun kwaliteit van de slaap verbeterd was. Ook in deze RCT traden na stoppen geen onthoudingsverschijnselen op.

De mate van endogene melatonineproductie had geen invloed op het effect.

Bijwerkingen

Bijwerkingen werden sporadisch gemeld in de onderzoeken. Het meest komt voor: hoofdpijn (13 keer gemeld), duizeligheid (10 keer gemeld), misselijkheid (3 keer) en slapierigheid (3 keer). Er was geen significant verschil in meldingen tussen melatonine en placebo. Er deden zich geen onttrekkingsverschijnselen voor bij het stoppen met melatonine.

Conclusie

Melatonine heeft in vergelijking met placebo slechts een klein effect op slapeloosheid. Bij patiënten ouder dan 55 jaar is het effect mogelijk iets groter. Het effect van melatonine is alleen onderzocht bij patiënten met langerdurende slapeloosheid. Dit effect is vooral aangetoond voor melatonine 2 mg met gereguleerde afgifte. De bewijskracht van het kleine effect van melatonine bij slapeloosheid zonder oorzaak is hoog, vanwege het feit dat er voldoende onderzoeken van voldoende kwaliteit zijn verricht.

Overwegingen

In de praktijk is het effect van melatonine mogelijk kleiner vanwege het feit dat patiënten vaak comorbiditeit hebben, waarvoor in de onderzoeken geëxcludeerd werd. Het effect van melatonine op lange termijn is niet duidelijk, want er is maar een RCT verricht met een looptijd van 26 weken, de overige RCT's waren korte termijnonderzoeken. Het voordeel van melatonine boven slaapmiddelen is dat het geen afhankelijkheid geeft en sufheid de volgende dag zich niet voordoet. In het Informatarium Medicamentorum wordt wel gewaarschuwd dat alcohol de effectiviteit van melatonine vermindert en dat roken het metabolisme van melatonine versnelt [KNMP 2014]. Melatonine kan het reactievermogen verminderen en het effect van slaapmiddelen versterken. Melatonine is veel duurder dan slaapmiddelen.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat het effect van melatonine bij volwassenen met slapeloosheid te klein is om het middel aan te bevelen.

39 Effectiviteit melatonine bij ploegendiensten

De aanbeveling om geen melatonine voor te schrijven bij slaapklachten ten gevolge van ploegdiensten is overgenomen uit de PRODIGY-richtlijn [Prodigy 2009c] en komt overeen met expert opinions [Sack 2007a]. De effectiviteit van deze behandeling staat onvoldoende vast.

40 Effectiviteit melatonine bij jetlag

Bewijs

In een Cochrane-review bespreken Herxheimer et al. 10 RCT's (n = 975) waarin melatonine 0,5 tot 5 mg per dag ingenomen op het gewenste tijdstip (bedtijd) vergeleken wordt met placebo [Herxheimer 2002]. De gemaakte reizen besloegen minimaal 5 tijdzones. De effectiviteit van starten met het gebruik van melatonine voorafgaand aan de reis is vergeleken met het effect van starten met het gebruik bij aanvang van de reis. Verder is het effect van verschillende doseringen melatonine en het effect bij oostwaartse versus westwaartse reizen met elkaar vergeleken.

Relevante uitkomstmaten

De zelfgerapporteerde jetlagscore (op een visueel analoge schaal van 0 tot 100; 8 onderzoeken) en het percentage patiënten met jetlagscore van meer dan 60 (ernstige jetlag).

Kwaliteit

De auteurs van de Cochrane-review beoordelen de kwaliteit van de besproken RCT's als redelijk, al worden in de meeste RCT's de randomisatieprocedures niet beschreven. In een onderzoek (n = 257) was de tijd voor terugkeer te kort, waardoor deelnemers waarschijnlijk minder jetlagklachten hebben gekregen dan normaal gesproken. Een ander onderzoek is vanwege praktische problemen niet helemaal volgens het plan uitgevoerd (n = 36).

Effect

Gemiddeld was de jetlagscore bij melatoninegebruikers 18 punten lager dan bij placebogebruikers (95%-BI -28 tot -8). Van de placebogebruikers had 67% een jetlagscore > 60, van de melatoninegebruikers maar 17%. Melatonine is niet effectiever bij gebruik voorafgaand aan de reis dan bij gebruik vanaf de aanvang van de reis. Melatonine 0,5 mg had op de jetlagscore evenveel effect als 5 mg (beide snelle afgifte). Patiënten vielen wel sneller in slaap met 5 mg. Tabletten van 2 mg vertraagde afgifte bleken niet effectief. Bij oostwaartse reizen lijkt het effect van melatonine groter dan bij westwaartse reizen.

Bijwerkingen

Slechts 3 onderzoeken hielden structureel de bijwerkingen bij. De incidentie van bijwerkingen is laag en verschilt niet significant tussen melatonine- en placebogebruikers.

Conclusie

Kortwerkende melatonine heeft in vergelijking met placebo een positief effect op jetlagklachten, maar melatonine met gereguleerde afgifte niet. De bewijskracht is matig, vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet en de uitvoer.

Overwegingen

Zie overwegingen bij noot 38.

Aanbevelingen

Overweeg bij patiënten die een reis over meer dan 5 tijdzones gaan maken en die al eerder jetlag hebben gehad, waarbij niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende effect hadden, te adviseren om kortwerkende melatonine te gebruiken. Adviseer hen te starten op de dag dat de reis aanvangt en de melatonine in te nemen met bedtijd. De startdosering is 2 tot 3 mg, eventueel op te bouwen tot maximaal 5 mg.

41 Effectiviteit valeriana als slaapmiddel

De effectiviteit van valeriana op de slaap is in een systematische review (18 RCT's, n = 1317) onderzocht [Fernandez-San-Martin 2010]. Met uitzondering van 1 RCT richtten de onderzoeken zich op volwassenen, 3 RCT's richtten zich op ouderen. Drie RCT's richtten zich niet specifiek op patiënten met slaapproblemen. De dosering valeriana liep tussen onderzoeken uiteen van 60 tot 900 mg per dag (in 11 RCT's > 400 mg). De behandelduur was 4 tot 56 dagen. Er was geen effect op de tijd tot het in slaap vallen en ook niet op de kwaliteit van de slaap. Wel bestond bij valeriana-gebruikers een grotere kans op positieve uitkomst op de dichotome uitkomstmaat verbetering slaapkwaliteit (OR 1,37; 95%-BI 1,05 tot 1,78). Er werd in de onderzoeken echter geen gestandaardiseerde manier gehanteerd om dit te meten. In onderzoeken met Jadad-score van 4 of hoger was dit effect kleiner (OR 1,31)

dan in onderzoeken van lagere kwaliteit (OR 1,50). Er is niet gekeken naar eventuele verschillen in effect bij hoge en lage doseringen valeriaan. Bijwerkingen verschilden niet van placebo.

Conclusie

Valeriaan is niet of nauwelijks effectief bij de behandeling van slapeloosheid.

Overwegingen

Van valeriaan zijn, net als van melatonine, geen ongewenste bijwerkingen bekend zoals van benzodiazepineagonisten. De onderzoeken naar valeriaan zijn van mindere methodologische kwaliteit dan die naar melatonine, dus het is niet mogelijk om betrouwbare uitspraken over de veiligheid te doen. De fabrikant ontraadt autorijden bij gebruik van valeriaan 450 mg [KNMP 2014]. Ook over de dosering zijn geen uitspraken te doen.

Aanbeveling

De werkgroep beveelt valeriaan niet aan.

42 Effectiviteit overige medicatie als slaapmiddel

Voor de toepassing van antidepressiva, antipsychotica en dergelijke als slaapmedicatie bestaat te weinig bewijs van effectiviteit, terwijl de bijwerkingen substantieel zijn [Riemann 2012, Prodigy 2009a, Tak 2013]. Gebruik van barbituraten en chloralhydraat voor slaapproblemen is obsoleet, vanwege het risico op toxiciteit bij overdosering.

43 Actieve benadering

Een actieve benadering van slaapproblemen door de huisarts kan leiden tot een vermindering van het slaapprobleemgebruik en een blijvende verbetering van de slaapprobleem [Cormack 1994, Morin 2003, Morin 2002].

44 Beleid bij vertraagdeslaapfasesyndroom

De behandeling in de tweede lijn is voornamelijk niet-medicamenteus en bestaat uit lichttherapie, in combinatie met cognitieve gedragstherapie, gecontroleerde chronotherapie (het gefaseerd vervoegen, of juist verlaten, van de bedtijd) en melatonine [Gradisar 2011, Lack 2007, Sack 2007b, Sharkey 2011, Van Geijlswijk 2010].

45 Beleid bij narcolepsie

De behandeling in de tweede lijn bestaat uit leefregels (regelmaat, voldoende beweging, vermijden van alcohol en drugs) en medicatie (stimulantia, antidepressiva, natriumoxybutaat). Zie voor meer informatie over het beleid bij narcolepsie de huisartsenbrochure over narcolepsie [VSOP 2011].

46 Niet-medicamenteuze adviezen bij RLS

Het niet-medicamenteuze beleid berust grotendeels op consensus en expert opinions en sluit aan op adviezen in de Britse richtlijn over RLS [Prodigy 2009b]. De effectiviteit staat niet of nauwelijks vast. Bij RLS zijn gunstige effecten beschreven van ontspanningsoefeningen, wandelen en masseren. Deze zijn echter niet systematisch onderzocht [Anonimus 2003]. In een kleine RCT ($n = 28$) is een positief effect aangetoond van 3 keer per week aerobe training op RLS-klachten [Aukerman 2006]. Aangezien al eerder is aangetoond dat een zittende leefstijl RLS-klachten kan verergeren, lijkt het zin om een actieve leefstijl te adviseren. Voor overige adviezen, zoals stoppen met roken en alcohol- en drugsmisbruik en het minderen van koffie-inname bestaat geen bewijs van effectiviteit bij RLS. Echter, een negatief verband tussen deze factoren en RLS is wel aangetoond en ook een negatief effect op het slaap in zijn geheel. Het lijkt dus zin om te adviseren deze intoxicaties te minderen of stoppen.

47 Effectiviteit dopamineagonisten bij RLS

Bewijs

In een Cochrane-review [Scholz 2011] worden de resultaten besproken van 38 RCT's ($n = 7365$) naar het effect van behandeling van RLS met dopamineagonisten in vergelijking met placebo (36 RCT's) of levodopa (2 RCT's). De behandelduur was minimaal 7 dagen en maximaal 26 weken. Een andere meta-

analyse hanteerde strengere inclusiecriteria en daarin worden resultaten besproken van 16 RCT's ($n = 4861$) [Wilt 2013]. De behandelduur was minimaal 4 weken, slechts 2 onderzoeken duurden langer dan 24 weken en het maximum was 28 weken. De patiënten in alle onderzoeken van de meta-analyses hadden een minimale score op de IRLS-vragenlijst van 15 en een gemiddelde van 25 punten (zie voor toelichting *Relevante uitkomstmaten*).

Relevante uitkomstmaten

Het aantal patiënten dat met behandeling minimaal 50% verbeterde op de IRLS-vragenlijst, aantal punten verbetering op de IRLS-vragenlijst, verbetering op de Clinical Global Impression (CGI)-schaal, slaapefficiëntie (deel van de totale tijd in bed dat de patiënt slaapt), aantal patiënten dat stopt vanwege bijwerkingen, aantal patiënten dat bijwerkingen ervaart. De IRLS-vragenlijst is een gevalideerde scorelijst voor het objectiveren van de ernst van RLS-klachten. De lijst bevat 10 items waarop per item 0 tot 4 punten toegekend kunnen worden. Het aantal te behalen punten is 0 tot 40. De klachten zijn mild bij een score van 0 tot 10; matig bij score van 10 tot 20; ernstig bij score 20 tot 30 en zeer ernstig bij scores van 30 en hoger [Walters 2003].

Kwaliteit

Wilt et al. hanteerden strengere selectiecriteria voor inclusie van onderzoeken dan Scholz et al. Bijvoorbeeld includeerden Wilt et al. alleen gepubliceerde onderzoeken, met een minimale behandelduur van 4 weken, terwijl Scholz et al. ook niet-gepubliceerde onderzoeken en dosisrespons-onderzoeken includeerden en geen eisen stelde aan de behandelduur. Vrijwel alle ingesloten RCT's werden gesponsord door de farmaceutische industrie. De auteurs van de Cochrane-review konden publicatiebias niet uitsluiten. De Wilt et al. hadden geen aanwijzingen voor het bestaan van publicatiebias.

Effect

In de meta-analyse van Wilt et al. verbeterde 61% van de met dopamineagonisten behandelde patiënten minimaal 50% in score op de IRLS-vragenlijst, tegen 41% van de met placebo behandelde patiënten (RR 1,60; 95%-BI 1,38 tot 1,86; NNT 4,9). Gemiddeld nam de score op de IRLS-vragenlijst met dopamineagonisten 4,56 punten meer af dan met placebo (95%-BI -5,42 tot -3,70). Het percentage patiënten dat met dopamineagonisten op de CGI-schaal zeer sterk of sterk verbeterd was bedroeg 68%, tegen 46% met placebo (RR 1,45; 95%-BI 1,36 tot -1,55; NNT 4,4).

In de Cochrane-review nam de score op de IRLS-vragenlijst door behandeling met dopamineagonisten gemiddeld met 5,74 punten af (95%-BI -6,74 tot -4,74) in vergelijking met placebo. De afname op alleen placebo varieerde van 1,8 tot 13,4 punten. De slaapefficiëntie nam in vergelijking met placebo toe met gemiddeld 4,53% (95%-BI 2,00 tot 7,06). Alleen met placebo nam de slaapefficiëntie toe met 0,6 tot 6,1%. Bij langere behandelduur was het effect van dopamineagonisten kleiner. Het effect van dopamineagonisten leek groter te zijn naarmate de patiënt ernstiger klachten had.

Bijwerkingen

Uit beide meta-analyses blijkt dat gebruikers van dopamineagonisten vaker stopten vanwege bijwerkingen dan gebruikers van placebo. De kans op stoppen vanwege bijwerkingen was in de meta-analyse van Wilt et al. voor ropinirol significant verhoogd (RR 1,48; 95%-BI 0,99 tot 2,20; number needed to harm (NNH) 27,8). Voor pramipexol was dit niet het geval. De kans op minimaal één bijwerking was bij ropinirol en bij pramipexol significant verhoogd (RR 1,16 tot 1,20; NNH 8,0). De meestvoorkomende bijwerkingen waren misselijkheid, braken, en slaperigheid. Bijwerkingen traden vaker op bij rotigotine dan bij andere dopamineagonisten, vooral ten gevolge van lokale bijwerkingen. Deze waren bij rotigotine ook vaker aanleiding om te stoppen met de medicatie.

In de Cochrane-review was de kans op stoppen vanwege bijwerkingen bij dopamineagonistgebruikers bijna 2 keer zo hoog als bij placebogebruikers

(OR 1,82; 95%-BI 1,35 tot 2,45). Het absolute risico op stoppen vanwege bijwerkingen was bij gebruikers van dopamineagonisten 66 per 1000 patiënten en bij gebruikers van placebo 38 per 1000 patiënten. De kans dat een gebruiker van dopamineagonisten bijwerkingen ervaart was hoger dan bij placebo (OR 1,82; 95%-BI 1,59 tot 2,08). De aard van de bijwerkingen is niet gespecificeerd. Er is geen onderscheid gemaakt naar dopamineagonist.

Conclusie

De bewijskracht voor het kleine effect van dopamineagonisten ten opzichte van placebo op de RLS-klachten bij patiënten met ernstige of zeer ernstige RLS is sterk, door het grote aantal onderzoeken van voldoende kwaliteit. Wel dient rekening te worden gehouden met (publicatie)bias. Op korte termijn komen regelmatig bijwerkingen voor; over de lange termijn is op basis van de (relatief kortlopende) onderzoeken weinig te zeggen.

Overwegingen

De meta-analyse van Wilt et al. maakt duidelijk dat het placebo-effect bij dopamineagonisten groot is. Welk effect klinisch relevant is, is niet duidelijk. Onderzoekers hebben zelf een afname op de IRLS-score van 6 of meer bestempeld als een klinisch relevant effect [Trenkwalder 2007]. Dit criterium is echter niet gevalideerd. Uitgaand van een gemiddelde score op de IRLS-vragenlijst bij aanvang van 25 punten zullen patiënten ook met dopamineagonisten niet klachtenvrij zijn. Over het effect van dopamineagonisten op langere termijn is niet veel bekend, maar in subanalyses van de Cochrane-review lijkt het effect bij langere behandelduur (maximaal 26 weken) af te nemen.

Beide meta-analyses zijn voor het monitoren van bijwerkingen minder geschikte bronnen, vanwege de korte behandelduur. Volgens het Informatarium Medicamentorum zijn veelvoorkomende bijwerkingen (> 10% van de patiënten) van dopamineagonisten: misselijkheid en braken. Daarnaast komen slaperigheid, buikpijn, obstipatie, duizeligheid en nervositeit regelmatig voor. De slaperigheid leidt in zeldzame gevallen tot plotselinge slaapaanvallen, zonder waarschuwingssignalen. Zeldzame, maar beruchte, bijwerkingen zijn plotseling in slaap vallen en, vooral bij hogere doseringen, verslavingsgedrag (pathologisch gokken, hyperseksualiteit). Vooral patiënten met verslavingen in het verleden hebben hier kans op. Bij gebruik van dopamineagonisten wordt in 20 tot 30% van de gevallen augmentatie gemeld (het verergeren van de klachten, eerder op de dag optreden en uitbreiden naar andere lichaamsdelen). Dopamineagonisten hebben de eerste dagen van gebruik een negatieve invloed op de rijvaardigheid. Patiënten die slaapaanvallen hebben mogen tijdens het gebruik van dopamineagonisten helemaal niet autorijden [KNMP 2014].

Internationale richtlijnen adviseren het voorschrijven van dopamineagonisten te overwegen bij matig ernstige en ernstige RLS [Prodigy 2009b, Aurora 2012, Garcia-Borreguero 2012].

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat vanwege het matige effect van dopamineagonisten en de mogelijke risico's op bijwerkingen en augmentatie op termijn het voorschrijven van dopamineagonisten alleen een overweging zou moeten zijn bij patiënten met aanhoudende ernstige klachten met onacceptabele lijdensdruk. Gezien het weinige voorkomen van aanhoudende ernstige RLS in de huisartsenpraktijk is behandeling met dopamineagonisten door de huisarts facultatief. Indien de huisarts niet zelf behandelt, verwijst deze de patiënt naar de neuroloog.

48 Bewijs effectiviteit overige medicatie bij RLS

Anti-epileptica (gabapentine, pregabalin, carbamazepine; vooral geschikt bij pijnlijke RLS en/of neuropathie) en *opioiden* (vooral geschikt bij pijnlijke RLS) worden toegepast bij RLS. De balans tussen effect en bijwerkingen staat voor deze middelen echter nog niet goed genoeg vast en deze middelen zijn in Nederland niet geregistreerd voor de indicatie RLS [Aurora 2012].

Levodopa is effectief bij RLS en werkt snel, maar geeft een veel hogere kans op augmentatie [Aurora 2012].

Hydrokinine is in een placebogecontroleerd dubbelblind gekruist onderzoek met patiënten met RLS ($n = 59$) niet effectief gebleken [Van Dijk 1991].

Bij *clonazepam* (0,5 tot 2 mg voor de nacht) zijn de weinige gegevens die beschikbaar zijn niet overtuigend. Clonazepam heeft waarschijnlijk alleen een acuut hypnotisch effect, maar heeft geen effect op de rusteloze benen [Aurora 2012]. Benzodiazepinen zijn in het algemeen niet geschikt om voor langere tijd in te nemen, vanwege de ongewenste bijwerkingen, zoals afhankelijkheid, tolerantie, sedatie overdag.

Conclusie: voor toepassing van geneesmiddelen zoals clonazepam, hydrokinine, anti-epileptica, opioïden en levodopa is in de huisartsenpraktijk geen plaats.

49 Keuze en dosering dopamineagonisten

In Nederland zijn de dopamineagonisten ropinirol, pramipexol en rotigotine geregistreerd voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige RLS. Hiervan zijn pramipexol en ropinirol geschikt voor innamen voor de nacht; rotigotine is alleen in pleistervorm verkrijgbaar en wordt daardoor de gehele dag toegediend en heeft meer bijwerkingen. De voorkeur gaat daarom uit naar ropinirol of pramipexol.

De NVN adviseert, op basis van consensus, bij het voorschrijven van ropinirol en pramipexol af te wijken van het officiële doseerschema en de dosering langzamer op te bouwen (per week een tablet erbij indien nodig) en in de eerste lijn een lagere maximale dosering te hanteren (ropinirol 1,5 mg en pramipexol 0,75 mg). Dit advies is in deze standaard overgenomen.

50 Niet-medicamenteuze adviezen nachtelijke kuitkrampen

In de literatuur wordt een aantal maatregelen geadviseerd om nachtelijke kuitkrampen te voorkomen, zoals massage van de kuitspier, warme baden, preventieve strekoefeningen, het dragen van goede (platte) schoenen of sportschoenen, het gebruik van voldoende vocht [Poddar 2005], slapen met de voet hoog gelegen en/of in dorsiflexie, slapen in zijligging met opgetrokken benen, beddengoed aan voeteneinde losmaken en/of slapen in buikligging met de voeten hangend over het voeteneinde en de tenen richting vloer [Coppin 2005, Anonymus 2004, Butler 2002, Kanaan 2001]. Deze maatregelen berusten vooral op rationele en empirische basis. De effectiviteit ervan is, met uitzondering van preventieve strekoefeningen, niet onderzocht in gecontroleerd onderzoek. Twee RCT's naar het effect van preventieve strekoefeningen laten tegenstrijdige resultaten zien. In het ene onderzoek (191 patiënten > 60 jaar) kon geen effect worden aangetoond [Coppin 2005]. In het andere onderzoek (80 patiënten > 55 jaar) waren strekoefeningen voor het slapen gaan wel degelijk effectief (aantal krampen in de behandelgroep daalde significant; gemiddeld van 3,4 naar 1,4 per nacht; in de controlegroep van 3,2 naar 2,4). De ernst van de krampen nam ook af, maar niet significant [Hallegraef 2012].

Conclusie: van de meeste preventieve maatregelen staat de effectiviteit niet vast.

51 Medicatie bij nachtelijke kuitkrampen

Hydrokinine

Effect: hydrokinine is effectief in het verminderen van het aantal, maar niet de ernst van de nachtelijke kuitkrampen bij niet-zwangeren. De krampen verdwijnen niet door (hydro)kinine. Er is alleen kortdurend onderzoek beschikbaar, met uiteenlopende doseringen. De resultaten zijn wisselend, waarbij het gepubliceerde onderzoek een duidelijk grotere effectiviteit laat zien dan het niet-gepubliceerde FDA-onderzoek [Man-Son-Hing 1998, Jansen 1997, Diener 2002, Woodfield 2005].

Bijwerkingen: braken, misselijkheid en bittere smaak in de mond komen het meest voor. Ook zijn bekend: tinnitusklachten (NNH 50; 95%-BI 27 tot

230) [Man-Son-Hing 1998, Bouvy 1999], gehoorstoornissen [Oosterhuis 2007] en ernstige overgevoeligheidsreacties [KNMP 2014].

Conclusie: hydrokinine vermindert het aantal maar niet de ernst van nachtelijke kuitkrampen. Bijwerkingen komen regelmatig voor. Het effect op langere termijn is onduidelijk.

Overwegingen: de optimale dosering en behandelingsduur van (hydro)kinine bij nachtelijke kuitkrampen kan niet onderbouwd worden. In Nederland is alleen hydrokinine voor gebruik bij nachtelijke kuitkrampen op de markt (tabletten van 100 mg).

Aanbeveling: alleen bij aanhoudende ernstige klachten van nachtelijke kuitkrampen en slaapproblemen waardoor ook overdag klachten ontstaan en waarbij niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende effectief zijn, kan gedurende twee tot vier weken een proefbehandeling met hydrokinine overwogen worden. Het gebruik van hydrokinine tijdens zwangerschap wordt afgeraden.

Magnesium

Effect: bij niet-zwangere patiënten is geen effectiviteit aangetoond van magnesium [Roffe 2002, Frusso 1999, Young 2002]. Er is enig bewijs voor de effectiviteit van magnesium (overeenkomend met 15 mmol per dag; dit komt overeen met ongeveer 600 mg magnesiumoxide) bij zwangere vrouwen met nachtelijke kuitkrampen [Dahle 1995, Sohrabvand 2006, Young 2002].

Bijwerkingen: vooral diarree, in mindere mate misselijkheid en braken [KNMP 2014].

Conclusie: magnesium heeft mogelijk enig effect op nachtelijke kuitkrampen bij zwangere vrouwen.

Overwegingen: magnesium mag in normale doseringen veilig in de zwangerschap gegeven worden [KNMP 2014]. Magnesiumoxide is in Nederland op de markt in tabletten van 500 mg.

Aanbeveling: overweeg bij zwangeren, met aanhoudende ernstige klachten van nachtelijke kuitkrampen en slaapproblemen waardoor ook overdag klachten ontstaan en waarbij niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende effectief zijn met aanhoudende ernstige klachten, gedurende 2 tot 4 weken een proefbehandeling met 500 mg magnesiumoxide.

Vitamine-B-complex en calcium

Er is slechts uit twee kleinschalige onderzoeken beperkt bewijs voor effectiviteit van vitamine-B-complex bij nachtelijke kuitkrampen bij niet-zwangere oudere patiënten [Chan 1998] en bij zwangere vrouwen [Sohrabvand 2006]. Een pathofysiologisch mechanisme ontbreekt.

Uit een Cochrane-review (2 RCT's, 102 zwangere vrouwen) blijkt dat calcium geen effect heeft bij nachtelijke kuitkrampen bij zwangere vrouwen [Young 2002]. Bij niet-zwangeren is de effectiviteit van calcium bij nachtelijke kuitkrampen niet onderzocht.

Aanbeveling: vitamine-B-complex en calcium worden niet geadviseerd bij nachtelijke kuitkrampen.

52 Slaap-waakcentrum

De meerwaarde van verwijzing naar een slaap-waakcentrum zit in de samenwerking tussen verschillende disciplines (neuroloog, longarts, knoarts, psycholoog) en de specialisatie van medewerkers in de aanpak van slaapproblemen. Steeds meer slaap-waakcentra in Nederland zijn geaccrediteerd en werken volgens Europese kwaliteitsnormen. Er zijn echter geen gegevens over kosteneffectiviteit van slaapwaakcentra.

53 Diagnostiek bij het obstructiefeslaapapneusyndroom (OSAS)

Zie de CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructiefeslaapapneusyndroom bij volwassenen (2009) voor aanbevelingen voor de diagnostiek bij OSAS [Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2009].

54 Effectiviteit methodes om langdurig gebruik van slaapmiddelen te stoppen

Achtergrond

De werkgroep heeft onderzocht wat de effectiviteit van de minimale interventiemethode en geregleerde dosisreductiemethode (met of zonder aanvullende psychologische of medicamenteuze behandeling) is. Daarnaast was de werkgroep geïnteresseerd in de effectiviteit van internetbehandeling om te stoppen met benzodiazepinegebruik.

Bewijs minimale interventiemethode versus 'normale zorg'

Een meta-analyse bespreekt 3 onderzoeken (601 patiënten, gemiddelde leeftijd 71 jaar) naar het effect van de minimale interventiestrategie (het sturen van een stopbrief met of zonder een uitnodiging voor een evaluatieconsult) versus placebo. De gepoolde OR van de kans op stoppen was 2,8 (95%-BI 1,6 tot 5,1) [Oude Voshaar 2006]. Er zijn resultaten van 2 grote Nederlandse onderzoeken. In een onderzoek (3500 patiënten, van wie 1700 een stopbrief ontvingen) was de OR op korte termijn (na 6 maanden) 2,1 (95%-BI 1,8 tot 2,4; percentage stoppers met brief 24% en zonder brief 12%). Twee jaar na de stopbrief was 52% van de stoppers nog geheel prescriptievrij vergeleken met 42% van de stoppers in de 'gebruikelijke zorg'-groep. Bij de niet-stoppers, en teruggevallen stoppers nam het benzodiazepinegebruik duidelijk af [Gorgels 2005]. In een ander groot Nederlands onderzoek (9000 patiënten, van wie 1400 een stopbrief kregen) bedroeg het percentage stoppers respectievelijk 11% en 5% (OR 1,99; 95%-BI 1,58 tot 2,50) [Niessen 2005]. De verschillende resultaten in de onderzoeken zijn waarschijnlijk te verklaren door de verschillende criteria die zij hanteerden voor chronisch gebruik en voor het bepalen of een patiënt gestopt is (6 of 3 maanden geen voorschrift voor een benzodiazepine). In een Nederlands onderzoek bleek dat bij, tot afbouw gemotiveerde, gebruikers een meer op de persoon toegesneden brief, na een vooranalyse middels een schriftelijke patiëntenenquête (interventie op maat), effectiever was dan een standaard stopbrief [Ten Wolde 2008]. Er zijn geen andere vergelijkende onderzoeken tussen stopbrieven met verschillende inhoud.

Voorspellende factoren voor stoppen met de minimale interventiestrategie: in vervolg op het onderzoek van Gorgels [Gorgels 2005] is onderzocht welke factoren voorspellend zijn voor de kans op stoppen met de minimale interventiestrategie [Gorgels 2006]. Hieruit blijkt dat zowel de dosering als de gebruiksduur determinanten zijn voor de kans op stoppen. Van patiënten die minder dan 0,7 standaarddoseringen per dag gebruikten en een gebruiksduur korter dan 2 jaar hadden ($n = 86$) stopte ruim 60% door de minimale interventiestrategie. Bij gebruik van deze lage dosering nam de kans af naarmate het gebruik langduriger was, maar de kans om te stoppen was bij een gebruiksduur tussen de 2 en 10 jaar ($n = 357$) nog 38% en bij een gebruiksduur langer dan 10 jaar ($n = 277$) nog 27%. Bij gebruik van hogere doseringen, ook bij korte gebruiksduur, was de kans om te stoppen veel lager.

Bewijs geregleerde dosisreductie zonder additionele behandeling versus 'normale zorg'

Een RCT in Nederland vergeleek het effect van geregleerde dosisreductie (73 patiënten) en geregleerde dosisreductie in combinatie met cognitieve en gedragsmatige behandeling (73 patiënten) met gebruikelijke zorg (34 patiënten) [Oude Voshaar 2003b]. Met geregleerde dosisreductie was na 3 maanden 51% gestopt, met de combinatie met aanvullende gedragsmatige behandeling 45% en met gebruikelijke zorg 15%. De OR voor stoppen bedroeg in dit onderzoek 6,0 (95%-BI 2,1 tot 17,1). Vergelijkbare resultaten werden waargenomen in een Spaanse RCT waar na een jaar geregleerde dosisafbouw het stoppercentage 45,2% bedroeg vergeleken met gebruikelijke zorg 9,1% (RR 5,0; 95%-BI 2,2 tot 11,1) [Vicens 2006]. Vaak wordt voor het afbouwen het slaapmiddel omgezet naar een middel met een langere halfwaardetijd, zoals diazepam. Dit wordt gedaan op grond van theoretische en

praktische afwegingen. Er zijn echter geen epidemiologische onderzoeken die deze aanpak vergelijken met de effectiviteit van afbouwen van het originele middel. Ook ten aanzien van de duur van de periode van afbouw ontbreken vergelijkende onderzoeken. Afbouw in 6 tot 12 weken na een aanvankelijke stabilisatieperiode wordt het meest gebruikt.

Bewijs gereguleerde dosisreductie met versus zonder additionele farmacotherapie

Er is geen overtuigend bewijs voor de effectiviteit van additionele farmacotherapie bij het afbouwen van slaappmiddelen. De meeste onderzoeken zijn klein van opzet en moeilijk vergelijkbaar met de huisartsenpraktijk qua setting en soort patiënten. Bovendien zijn de resultaten uit onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel vaak onderling niet consistent. Een Cochrane-review naar de effectiviteit van additionele farmacotherapie bij het afbouwen van benzodiazepinen (8 RCT's, $n = 458$) laat zien dat er geen bewijs is voor de effectiviteit van additionele farmacotherapie met onder andere propranolol, buspiron (een anxiolyticum), hydroxyzine, progesteron en dosulepine (een TCA). Het enige in de review geïnccludeerde onderzoek naar het effect van carbamazepine ($n = 55$) liet effect zien, maar alleen bij patiënten die meer dan 2 dagelijkse standaarddoseringen van een benzodiazepine gebruikten [Denis 2006]. In 2 kleine placebogecontroleerde RCT's werd gevonden dat gebruikers van slaappmiddelen makkelijker konden stoppen onder gelijktijdig gebruik van melatonine respectievelijk 2 mg met vertraagde afgifte (34 chronisch gebruikers van slaappmiddelen) en melatonine 5 mg (22 patiënten, van wie er 14 chronisch slaappmiddelen gebruikten) [Garfinkel 1999, Garzon 2009]. Deze resultaten werden echter niet bevestigd in andere onderzoeken [Cardinali 2002, Vissers 2007]. Ook voor toevoeging van andere farmacotherapie, zoals paroxetine, trazodon en natriumvalproaat bestaat geen bewijs van meerwaarde [Rickels 1999, Zitman 2001].

Bewijs gereguleerde dosisreductie met versus zonder psychologische interventie

Als aanvulling op gereguleerde dosisafbouw kan een psychologische interventie toegepast worden.

Deze interventies bevatten componenten zoals psycho-educatie, cognitieve gedragstherapie (bijvoorbeeld het herformuleren van catastrofale gedachten en slaapprosticte adviezen), ontspanningsoefeningen en methoden voor het versterken van copingstrategieën. Een systematische review bespreekt 7 RCT's ($n = 454$) die het aanvullende effect van een psychologische interventie bovenop gereguleerde dosisafbouw onderzochten [Parr 2009]. Drie van deze onderzoeken richtten zich op patiënten met slapeloosheid, de overige gingen over patiënten met angststoornissen. De samengestelde OR in de review van Parr was 1,8 (95%-BI 1,3 tot 2,7). Van de 3 onderzoeken die zich richtten op slapeloosheid toonden 2 een positief effect aan op de stopkans op korte termijn (85% van de patiënten met psychologische interventie versus 48% van de patiënten met gereguleerde dosisafbouw alleen; respectievelijk 74% versus 37%). Na 12 maanden bestond het positieve verschil in een onderzoek echter niet meer, in het andere onderzoek stopte 63% van de patiënten met interventie versus 33% van de patiënten zonder interventie. De psychologische interventie was in deze onderzoeken cognitieve gedragstherapie. In het enige Nederlandse geïnccludeerde onderzoek stopte 45% van de patiënten met psychologische interventie versus 51% van de patiënten met gereguleerde dosisafbouw alleen. Na de systematische review van Parr et al. is nog een RCT gepubliceerd waarin bij 53 patiënten het effect van gereguleerde dosisreductie met en zonder cognitieve gedragstherapie als zelfhulp werd vergeleken [Belleville 2007]. Er was geen verschil in stoppercentage tussen beide behandelgroepen. In de zelfhulpgroep werd wel een lichte verbetering van slaapkwaliteit waargenomen.

Bewijs internetbehandeling

Voor de individuele patiënt is een internetbehandeling beschikbaar via Tactus Verslavingszorg (www.benzodebaas.nl). De effectiviteit van deze methode is echter nog niet bekend.

Conclusie

De minimale interventiestrategie is vooral effectief bij patiënten die lage doseringen van een slaappmiddel gebruiken. Bij hen is de kans om te

stoppen afhankelijk van de gebruiksduur 60 tot 27%.

Door afbouwen met de gereguleerde dosisreductiemethode wordt de kans om te stoppen 4 tot 6 keer groter dan met gebruikelijke zorg (in totaal stopt ongeveer de helft van de patiënten). Additionele farmacotherapie of psychologische behandeling heeft weinig tot geen meerwaarde als aanvulling op gereguleerde dosisreductie. De effectiviteit van internetbehandeling is niet onderzocht.

Overwegingen

De werkgroep kiest om praktische redenen voor één standaarddagdosering per dag als afkoppelpunt voor het begrip 'lage doseringen'.

Aanbeveling

De minimale interventiestrategie is aan te bevelen voor patiënten die maximaal één standaarddagdosering van een slaappmiddel per dag gebruiken. Bij andere patiënten verdient het de voorkeur om begeleiding door middel van gereguleerde dosisreductie aan te bieden. Bij individuele patiënten kan de huisarts besluiten om op basis van de eigen inschatting van de kans op zelfstandig stoppen alsnog de minimale interventiestrategie toe te passen of juist begeleiding met de gereguleerde dosisreductiemethode aan te bieden.

55 Projectmatige aanpak en samenwerking

Een projectmatige aanpak van het chronisch slaappmiddelengebruik kan effectief georganiseerd worden in samenwerking met de apotheker. Deze kan bijvoorbeeld chronisch gebruikers selecteren uit zijn computersysteem [Geers 2009, Nelissen-Vrancken 2006]. Bepaalde taken, zoals het sturen van de stopbrief, oproepen voor een evaluatieconsult kunnen gedelegeerd worden aan de praktijkassistent of praktijkondersteuner. Mogelijk kan een hiervoor specifiek getrainde praktijkondersteuner ggz ook inhoudelijke taken overnemen (zie noot 24).

Een startpunt voor een projectmatige aanpak kan zijn het organiseren van een FTO over dit onderwerp. Het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) heeft verschillende FTO-modules beschikbaar. Zie www.medicijngebruik.nl.

LITERATUUR

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org.

- Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR. Leg cramps in the elderly: prevalence, drug and disease associations. *Int J Clin Pract* 1999;53:494-6.
- Allen RP. Restless legs syndrome and periodic leg movements. In: Morin CM, Espie CA, redactie. *Oxford Handbook of Sleep and Sleepdisorders*. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013;88:261-4.
- Anonymus. Managing patients with restless legs. *Drug Ther Bull* 2003;41:81-3.
- Anonymus. Five ways to prevent nighttime leg cramps. Leg cramps can ruin a good night's sleep, but there are ways to prevent them. *Harv Health Lett* 2004;30:6.
- Arnedt JT, Conroy DA, Brower KJ. Sleep and Substance Use Disorders. In: Morin CM, Espie CA, redactie. *Oxford Handbook of Sleep and Sleepdisorders*. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- Aronson JK. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Amsterdam: Elsevier, 2006.
- Arroll B, Fernando A, III, Falloon K, Goodyear-Smith F, Samaranyake C, Warman G. Prevalence of causes of insomnia in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2012;62:e99-103.
- Aserinsky E, Kleitman M. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953;118:273-4.
- Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2006;19:487-93.
- Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep* 2012;35:1039-62.
- Baggen M, Timmermans M, Moes K, De Weerd A. Prevalentie en impact van het restlesslegssyndroom in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Wet* 2007;50:134-9.

- Bateson AN. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr Pharm Des* 2002;8:5-21.
- Beersma DGM. Chronobiologie van de slaap. In: Van Bommel AL, Beersma DGM, De Groen JHM, Hofman WF, redactie. *Handboek Slaap en Slaapstoornissen*. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2001.
- Belleville G, Guay C, Guay B, Morin CM. Hypnotic taper with or without self-help treatment of insomnia: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2007;75:325-35.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
- Bjorvatn B, Fiske E, Pallesen S. A self-help book is better than sleep hygiene advice for insomnia: a randomized controlled comparative study. *Scand J Psychol* 2011;52:580-5.
- Bongers F, Te Brake H, Schellevis F. Rusteloze benen in de huisartsenpraktijk: fictie en feiten. *Huisarts Wet* 2007;50:3.
- Bothellius K, Kyhle K, Espie CA, Broman JE. Manual-guided cognitive-behavioral therapy for insomnia delivered by ordinary primary care personnel in general medical practice: a randomized controlled effectiveness trial. *J Sleep Res* 2013;22:688-96.
- Bouvy ML, Brinkmann JJFM, Jansman FGA. Oorsuizen (tinnitus) bij gebruik van hydrokinine en andere geneesmiddelen. *Huisarts Wet* 1999;42:318-20.
- Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007;22:1335-50.
- Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005;20:1151-8.
- Butler JV, Mulkerrin EC, O'Keefe ST. Nocturnal leg cramps in older people. *Postgrad Med J* 2002;78:596-8.
- Buyssse DJ, Germain A, Moul DE, Franzen PL, Brar LK, Fletcher ME, et al. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med* 2011;171:887-95.

- Cardinali DP, Gvozdenovich E, Kaplan MR, Fainstein I, Shifis HA, Perez LS, et al. A double-blind-placebo controlled study on melatonin efficacy to reduce anxiolytic benzodiazepine use in the elderly. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23:55-60.
- Carskadon MA. Sleep in adolescents: the perfect storm. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:637-47.
- Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, redactie. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders, 2000.
- Chahine LM, Chemali ZN. Restless legs syndrome: a review. *CNS Spectr* 2006;11:511-20.
- Chan P, Huang TY, Chen YJ, Huang WP, Liu YC. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of vitamin B complex in the treatment of nocturnal leg cramps in elderly patients with hypertension. *J Clin Pharmacol* 1998;38:1151-4.
- Cheng SK, Dizon J. Computerised cognitive behavioural therapy for insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2012;81:206-16.
- Coppin RJ, Wicke DM, Little PS. Managing nocturnal leg cramps - calf-stretching exercises and cessation of quinine treatment: a factorial randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2005;55:186-91.
- Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones H, Foot GA. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44:5-8.
- Cumming RC, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003;17:825-37.
- Dahle LO, Berg G, Hammar M, Hurtig M, Larsson L. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:175-80.
- Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J, Baillargeon L. Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep Med* 2009;10:427-38.
- Darien IL. International classification of sleep disorders. American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf* 2011;34:125-56.
- Declercq T, Rogiers R, Habraken H, Michels J, Mariman A. Aanbeveling slaaploosheid op de eerste lijn. Berchem: Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen, 2005.
- Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005194.
- Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, Verbeek P. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial. *Int J Clin Pract* 2002;56:243-6.
- Dundar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8:iii-125.
- Edinger JD, Olsen MK, Stechuchak KM, Means MK, Lineberger MD, Kirby A, et al. Cognitive behavioral therapy for patients with primary insomnia or insomnia associated predominantly with mixed psychiatric disorders: a randomized clinical trial. *Sleep* 2009;32:499-510.
- Eijkelenboom PR, Springer MP, Dekker FN. Het Leidse slaapproocol: de bruikbaarheid in de huisartspraktijk van een protocol voor de diagnostiek en behandeling van slaapklachten. *Huisarts Wet* 1992;35:465-9.
- Elavsky S, McAuley E. Lack of perceived sleep improvement after 4-month structured exercise programs. *Menopause* 2007;14:535-40.
- Epstein DR, Sidani S, Bootzin RR, Bylea MJ. Dismantling multicomponent behavioral treatment for insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *Sleep* 2012;35:797-805.
- Espie CA, Inglis SJ, Tessler S, Harvey L. The clinical effectiveness of cognitive behaviour therapy for chronic insomnia: implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice. *Behav Res Ther* 2001;39:45-60.
- Espie CA, Kyle SD, Williams C, Ong JC, Douglas NJ, Hames P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of online cognitive behavioral therapy for chronic insomnia disorder delivered via an automated media-rich web application. *Sleep* 2012;35:769-81.
- Espie CA, MacMahon KM, Kelly HL, Broomfield NM, Douglas NJ, Engleman HM, et al. Randomized clinical effectiveness trial of nurse-administered small-group cognitive behavior therapy for persistent insomnia in general practice. *Sleep* 2007;30:574-84.
- Fernandez-San-Martin MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gomez P, Calbo-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2010;11:505-11.
- Fernando A, III, Arroll B, Falloon K. A double-blind randomised controlled study of a brief intervention of bedtime restriction for adult patients with primary insomnia. *J Prim Health Care* 2013;5:5-10.
- Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, El-Demerdash E, Kaneider M, Rucker L, et al. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: association with ferritin levels. *Sleep Med* 2009;10:611-5.
- Frusso R, Zarate M, Augustovski F, Rubinstein A. Magnesium for the treatment of nocturnal leg cramps: a crossover randomized trial. *J Fam Pract* 1999;48:868-71.
- Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Hogl B, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385-96.
- Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri KR, Gonzalez Rodriguez VM, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol* 2011;11:28.
- Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach. *Arch Intern Med* 1999;159:2456-60.
- Garzon C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzman T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:38-42.
- Geers H, Arents B, Bouvy ML. Minimale interventie in een cohort van chronische benzodiazepinegebruikers. *Pharm Weekbl* 2009;3:62-6.
- Gehrman P, Findley J, Perlis M. Insomnia I: Etiology and Conceptualization. In: Morin CM, Espie CA, redactie. *Oxford Handbook of Sleep and Sleep disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, Taube A, Boman G. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men—an epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 1988;41:571-6.
- Glass J, Lancot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169.
- Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, Breteler MH, Van de Lisdonk EH, Zitman FG. Het langdurig gebruik van benzodiazepinen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1342-6.
- Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, Van de Lisdonk EH, Van Balkom AJ, Breteler MH, et al. Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users in family practice. *Fam Pract* 2006;23:65-72.
- Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, Van de Lisdonk EH, Van Balkom AJ, Van den Hoogen HJ, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:49-56.
- Gradisar M, Dohnt H, Gardner G, Paine S, Starkey K, Menne A, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy plus bright light therapy for adolescent delayed sleep phase disorder. *Sleep* 2011;34:1671-80.
- Hajak G, Bandelow B, Zulley J, Pittrow D. "As needed" pharmacotherapy combined with stimulus control treatment in chronic insomnia - assessment of a novel intervention strategy in a primary care setting. *Ann Clin Psychiatry* 2002a;14:1-7.
- Hajak G, Cluydts R, Declercq A, Estivill SE, Middleton A, Sonka K, et al. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002b;17:9-17.
- Hallegraef JM, Van der Schans CP, De Ruiter R, De Greef MH. Stretching before sleep reduces the frequency and severity of nocturnal leg cramps in older adults: a randomised trial. *J Physiother* 2012;58:17-22.
- Harris J, Lack L, Kemp K, Wright H, Bootzin R. A randomized controlled trial of intensive sleep retraining (ISR): a brief conditioning treatment for chronic insomnia. *Sleep* 2012;35:49-60.
- Haskell SG, Fiebach NH. Clinical epidemiology of nocturnal leg cramps in male veterans. *Am J Med Sci* 1997;313:210-4.
- Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001520.
- Higgitt A, Fonagy P, Lader M. The natural history of tolerance to the benzodiazepines. *Psychol Med Monogr Suppl* 1988;13:1-55.
- Higuchi S, Motohashi Y, Liu Y, Maeda A. Effects of playing a computer game using a bright display on presleep physiological variables, sleep latency, slow wave sleep and REM sleep. *J Sleep Res* 2005;14:267-73.
- Hoebert JM, Souverein PC, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Van Dijk L. Benzodiazepinegebruik daalt als de gebruiker zelf betaalt. *Huisarts Wet* 2012;55:286-8.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach. *CMAJ* 2000;162:216-20.
- Hoque R, Chesson AL, Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6:79-83.
- Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006;10:169-77.
- Hubner A, Krafft A, Gadiant S, Werth E, Zimmermann R, Bassetti CL. Characteristics and determinants of restless legs syndrome in pregnancy: a prospective study. *Neurology* 2013;80:738-42.
- Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychol* 2006;25:3-14.
- Jansen PH, Veenhuizen KC, Wesseling AI, De Boo Th, Verbeek AL. Randomised

- controlled trial of hydroquinine in muscle cramps. *Lancet* 1997;349:528-32.
- Jansson M, Linton SJ. Cognitive-behavioral group therapy as an early intervention for insomnia: a randomized controlled trial. *J Occup Rehabil* 2005;15:177-90.
- Jansson-Frojmark M, Lind M, Sunnhed R. Don't worry, be constructive: a randomized controlled feasibility study comparing behaviour therapy singly and combined with constructive worry for insomnia. *Br J Clin Psychol* 2012;51:142-57.
- Jennum P, Sjol A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a Danish population, age 30-60. *J Sleep Res* 1992;1:240-4.
- Jernelov S, Lekander M, Blom K, Rydh S, Ljotsson B, Axelsson J, et al. Efficacy of a behavioral self-help treatment with or without therapist guidance for co-morbid and primary insomnia - a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2012;12:5.
- Jorgensen VR. An approach to reduce benzodiazepine and cyclopyrrolone use in general practice : a study based on a Danish population. *CNS Drugs* 2007;21:947-55.
- Kaku A, Nishinoue N, Takano T, Eto R, Kato N, Ono Y, et al. Randomized controlled trial on the effects of a combined sleep hygiene education and behavioral approach program on sleep quality in workers with insomnia. *Ind Health* 2012;50:52-9.
- Kanaan N, Sawaya R. Nocturnal leg cramps. Clinically mysterious and painful-but manageable. *Geriatrics* 2001;56:34,39-4,42.
- Kantermann T, Juda M, Merrow M, Roenneberg T. The human circadian clock's seasonal adjustment is disrupted by daylight saving time. *Curr Biol* 2007;17:1996-2000.
- Katofsky I, Backhaus J, Junghanns K, Rumpf HJ, Huppe M, Von Eitzen U, et al. Effectiveness of a cognitive behavioral self-help program for patients with primary insomnia in general practice - a pilot study. *Sleep Med* 2012;13:463-8.
- Kerkhof GA. Brain potentials at different times of day for morning-type and evening-type subjects [proefschrift]. Leiderdorp, 1981.
- Kerkhof GA. Circadiane ontregeling en slaapstoornissen. In: Kerkhof GA, redactie. *Slaap-waakstoornissen: ontregelingen van de biologische klok*. Leiden: Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden, 1998.
- Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, Hajak G, Roth T, Shahly V, et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey. *Sleep* 2011;34:1161-71.
- King MB, Gabe J, Williams P, Rodrigo EK. Long term use of benzodiazepines: the views of patients. *Br J Gen Pract* 1990;40:194-6.
- KNMP. Informatorium Medicamentorum 2014. Den Haag: KNMP, 2014.
- Knuistingh Neven A. Slapen: een soms adembenemende bezigheid. Het slaap-apneusyndroom in de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1997;40:533-5.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, NVALT. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapapneusyndroom bij volwassenen (2009). <http://www.diliguide.nl/document/2579>.
- Lack L, Bramwell T, Wright H, Kemp K. Morning blue light can advance the melatonin rhythm in mild delayed sleep phase syndrome. *Sleep Biol Rhythms* 2007;5:78-80.
- Lack LC, Wright H. Circadian rhythm disorder. In: Morin CM, Espie CA, editors. *Oxford Handbook of Sleep and Sleepdisorders*. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- Lancee J, Van den Bout J, Sorbi MJ, Van Straten A. Motivational support provided via email improves the effectiveness of internet-delivered self-help treatment for insomnia: a randomized trial. *Behav Res Ther* 2013;51:797-805.
- Lancee J, Van den Bout J, Van Straten A, Spoormaker VI. Internet-delivered or mailed self-help treatment for insomnia?: a randomized waiting-list controlled trial. *Behav Res Ther* 2012;50:22-9.
- Leger D, Guilleminault C, Bader G, Levy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep* 2002;25:625-9.
- Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30-9.
- Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007;16:372-80.
- Leung AK, Wong BE, Chan PY, Cho HY. Nocturnal leg cramps in children: incidence and clinical characteristics. *J Natl Med Assoc* 1999;91:329-32.
- Lichstein KL. Therapeutic approaches. In: Morin CM, Espie CA, redactie. *Oxford Handbook of Sleep and Sleepdisorders*. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Stanier L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:239-49.
- Man-Son-Hing M, Wells G, Lau A. Quinine for nocturnal leg cramps: a meta-analysis including unpublished data. *J Gen Intern Med* 1998;13:600-6.
- Mansikkamaki K, Raitanen J, Nygard CH, Heinonen R, Mikkola T, EijaTomas et al. Sleep quality and aerobic training among menopausal women - a randomized controlled trial. *Maturitas* 2012;72:339-45.
- Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, Van Veena T, Zitman FG, Penninx BW. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction* 2012;107:2173-82.
- Marin LF, Felicio AC, Santos WA, Prado LB, Prado GF. Clinical correlates of the restless legs syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:529-31.
- Merica H, Gaillard JM. Statistical description and evaluation of the interrelationships of standard sleep variables for normal subjects. *Sleep* 1985;8:261-73.
- Minar M, Habanova H, Rusnak I, Planck K, Valkovic P. Prevalence and impact of restless legs syndrome in pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett* 2013;34:366-71.
- Ministerie van Verkeer en Waterstaat. Regeling eisen geschiktheid 2000. http://wetten.overheid.nl/BWBR0011362/geldigheidsdatum_21-02-2013#Aanhef.
- Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2012;13:40.
- Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD003161.
- Morgan K. The epidemiology of sleep. In: Morin CM, Espie CA, redactie. *Oxford Handbook of Sleep and Sleepdisorders*. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- Morin CM. Measuring outcomes in randomized clinical trials of insomnia treatments. *Sleep Med Rev* 2003;7:263-79.
- Morin CM, Blais F, Savard J. Are changes in beliefs and attitudes about sleep related to sleep improvements in the treatment of insomnia? *Behav Res Ther* 2002;40:741-52.
- Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia:update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep* 2006;29:1398-414.
- Munezawa T, Kaneita Y, Osaki Y, Kanda H, Minowa M, Suzuki K, et al. The association between use of mobile phones after lights out and sleep disturbances among Japanese adolescents: a nationwide cross-sectional survey. *Sleep* 2011;34:1013-20.
- Nederlands Bijwerken Centrum. Databank Lareb. <http://www.lareb.nl/databank>. Geraadpleegd 8-3-2013.
- Nelissen-Vrancken HJMG, Eimers JM, Versteeg E. Minimale interventiestrategie voor stoppen met benzodiazepinen. *Huisarts Wet* 2006;49:92-5.
- Nielen MMJ, Spronk I, Davids R, Zwaanswijk M, Verheij RA, Korevaar JC. Incidentie en prevalentie van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2012. NIVEL Zorgregistraties eerste lijn (Laatst gewijzigd op 17-12-2013). <http://www.nivel.nl/incidentie-en-prevalentiecijfers-in-de-huisartsenpraktijk>. Geraadpleegd 28-03-2014.
- Niessen WJ, Stewart RE, Broer J, Haaijer-Ruskamp FM. Vermindering van gebruik van benzodiazepinen door een brief van de eigen huisarts aan chronische gebruikers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:356-61.
- Nishinoue N, Takano T, Kaku A, Eto R, Kato N, Ono Y, et al. Effects of sleep hygiene education and behavioral therapy on sleep quality of white-collar workers: a randomized controlled trial. *Ind Health* 2012;50:123-31.
- Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16:283-95.
- Oosterhuis I, Puijtenbroek E. Gehoorstoornissen bij kortdurend gebruik van hydrokinine in standaarddosering. *Modern Med* 2007;31:443.
- Oude Voshaar RC. Consecutive treatment strategies to discontinue long-term benzodiazepine use: a systematic evaluation in general practice [proefschrift]. Nijmegen: Radboud Universiteit, 2003a.
- Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, Van Balkom AJ, Van de Lisdonk EH, Breteler MH, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003b;182:498-504.
- Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, Van Balkom AJ, Mulder J, Van de Lisdonk EH, et al. Long-term outcome of two forms of randomised benzodiazepine discontinuation. *Br J Psychiatry* 2006;188:188-9.
- Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD Young R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 2009;104:13-24.
- Peigneux P. Sleep and the brain. In: Morin CM, Espie CA, redactie. *Oxford Handbook of Sleep and Sleepdisorders*. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg* 2003;58:27-36.
- Philip P, Sagaspe P, Lagarde E, Leger D, Ohayon MM, Bioulac B et al. Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers. *Sleep Med* 2010;11:973-9.
- Poddar S. Does quinine reduce leg cramps for young athletes? *J Fam Pract* 2005;54:76-8.
- Prodigy. Insomnia (2009a). <http://www.prodigy.clarity.co.uk/insomnia#376443001>.
- Prodigy. Restless legs syndrome (2009b). http://www.prodigy.clarity.co.uk/restless_legs_syndrome#400237001.
- Prodigy. Sleep disorders - shift work and jet lag (2009c). http://www.prodigy.clarity.co.uk/sleep_disorders_shift_work_and_jet_lag/view_whole_topic.
- Rickels K, Schweizer E, Garcia EF, Case G, DeMartinis N, Greenblatt D. Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141:1-5.
- Riemann D, Nissen C. Sleep and psychotropic drugs. In: Morin CM, Espie CA,

- redactie. Oxford Handbook of Sleep and Sleepdisorders. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- Roffe C, Sills S, Crome P, Jones P. Randomised, cross-over, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med Sci Monit* 2002;8:CR326-CR330.
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007a;30:1460-83.
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007b;30:1484-501.
- Salinsky JV, Dore CJ. Characteristics of long term benzodiazepine users in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1987;37:202-4.
- Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Dopamine agonists for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006009.
- Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res* 1993;2:51-5.
- Sharkey KM, Carskadon MA, Figueiro MG, Zhu Y, Rea MS. Effects of an advanced sleep schedule and morning short wavelength light exposure on circadian phase in young adults with late sleep schedules. *Sleep Med* 2011;12:685-92.
- Sohrabvand F, Shariat M, Haghighollahi F. Vitamin B supplementation for leg cramps during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:48-9.
- Stichting Farmaceutische Kengestallen. Minder ouderen aan de benzo's (2012). <http://www.sfk.nl/nieuws-publicaties/PW/2012/minder-ouderen-aan-de-benzo2019s>. 2013.
- Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:85-90.
- Swinkels H. Huisarts en patiënt in cijfers: enkele gegevens uit de gezondheid-senquête van het CBS. *Huisarts Wet* 1990;33:504-10.
- Tak LM, Van Berlo-van de Laar IR, Doornbos B. Geen quetiapine bij slaapproblemen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5740.
- Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30:171-84.
- Taylor DJ, Schmidt-Nowara W, Jessop CA, Ahearn J. Sleep restriction therapy and hypnotic withdrawal versus sleep hygiene education in hypnotic using patients with insomnia. *J Clin Sleep Med* 2010;6:169-75.
- Ten Wolde GB, Dijkstra A, Van Empelen P, Van den Hout W, Neven AK, Zitman F. Long-term effectiveness of computer-generated tailored patient education on benzodiazepines: a randomized controlled trial. *Addiction* 2008;103:662-70.
- Theunissen D, Knuistingh Neven A, Uges D. Medicamenteuze therapie. In: Van Bommel AL, Beersma DGM, De Groen JHM, Hofman WF, redactie. *Handboek Slaap en Slaapproblemen*. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2001.
- Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1373-80.
- Trenkwalder C, Hogg B, Benes H, Kohnen R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 2008;9:572-4.
- Trenkwalder C, Kohnen R, Allen RP, Benes H, Ferini-Strambi L, Garcia-Borreguero D et al. Clinical trials in restless legs syndrome--recommendations of the European RLS Study Group (EURLSSG). *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S495-S504.
- Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD007834.
- Tyrer P. Risks of dependence on benzodiazepine drugs: the importance of patient selection. *BMJ* 1989;298:102, 104-2, 105.
- Van Cauter E. Endocrine physiology. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, redactie. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders, 2000.
- Van de Ven G, Meulepas M, Gorgels W, Verbeek I, Laurant MGH. Inzet POH ggz bij chronisch slaapproblemen. *Huisarts Wet* 2011;54:638-45.
- Van der Heyden J, Cisse L, Demarest S, Drieskens S, Hesse E, Tafforeau J. Gezondheidsenquête België 2008. http://www.vvsg.be/sociaal_beleid/gezondheidsbeleid/Documents/SamenvattingGezondheidstoestand.pdf.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2004.
- Van Dijk JC, Bollen EL, Slootweg J, Van der Meer CM, Durian FW, Zwinderman AH. Geen verschil in werkzaamheid tussen hydrokinine en placebo bij 'restless legs'-syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:759-63.
- Van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1605-14.
- Van Straten A, Cuijpers P. Self-help therapy for insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2009a;13:61-71.
- Van Straten A, Cuijpers P, Smit F, Spermon M, Verbeek I. Self-help treatment for insomnia through television and book: a randomized trial. *Patient Educ Couns* 2009b;74:29-34.
- Van Straten A, Emmelkamp J, De Wit J, Lancee J, Andersson G, Van Someren EJ, et al. Guided Internet-delivered cognitive behavioural treatment for insomnia: a randomized trial. *Psychol Med* 2013;1-12.
- Van Strien AM, Koek HL, Van Marum RJ, Emmelot-Vonk MH. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. *Maturitas* 2013;74:357-62.
- Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S, et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. *Br J Gen Pract* 2006;56:958-63.
- Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv Pharmacol Sci* 2012a;2012:416864.
- Vinkers CH, Tijdsink JK, Luyckx JJ, Vis R. Kiezen voor de juiste benzodiazepine: werkingsmechanisme en farmacokinetiek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012b;155:A4900.
- Vissers FH, Knipschild PG, Crebolder HF. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharm World Sci* 2007;29:641-6.
- Voshaar RC, Van Balkom AJ, Zitman FG. Zolpidem is not superior to temazepam with respect to rebound insomnia: a controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:301-6.
- VSOP. Informatie voor de huisarts over narcolepsie. Soest: Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP). www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/huisartsenbrochure_narcolepsie.pdf, 2011.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med* 2010;8:51.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2597-605.
- Walsh JK, Roth T, Randazzo A, Erman M, Jamieson A, Scharf M, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000;23:1087-96.
- Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-32.
- Waterman D, Hofman WF. Niet-medicamenteuze therapie. In: Van Bommel AL, Beersma DGM, De Groen JHM, Hofman WF, redactie. *Handboek Slaap en Slaapproblemen*. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2001.
- Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, Khawaja IS, Rutks I, Butler M, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2013;173:496-505.
- Woodfield R, Goodyear-Smith F, Arroll B. N-of-1 trials of quinine efficacy in skeletal muscle cramps of the leg. *Br J Gen Pract* 2005;55:181-5.
- Yang PY, Ho KH, Chen HC, Chien MY. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J Physiother* 2012;58:157-63.
- Young C. Leg cramps. *Clin Evid* 2006;10:1113-20.
- Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD000121.
- Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:705-6.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- Zandstra SM, Furer JW, Van de Lisdonk EH, Van't Hof M, Bor JH, Van Weel C, et al. Different study criteria affect the prevalence of benzodiazepine use. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:139-44.
- Zandstra SM, Van Rijswijk E, Rijnders CA, Van de Lisdonk EH, Bor JH, Van Weel C, et al. Long-term benzodiazepine users in family practice: differences from short-term users in mental health, coping behaviour and psychological characteristics. *Fam Pract* 2004;21:266-9.
- Zitman FG, Couvee JE. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off: report on behalf of the Dutch Chronic Benzodiazepine Working Group.

Br J Psychiatry 2001;178:317-24.

