



Pramipexol, Covid-19 en/of bariatrische heelkunde: place your bets

E. Lanckriet^{1,3}, P. Snauwaert²

Bij een 56-jarige dame werd de diagnose van het rustelozebenenyndroom (RLS) gesteld. In eerste instantie startte men een magnesiumsupplement op, maar dit bracht geen verbetering, net zomin als het daaropvolgende pregabaline, hoewel alfa-deltaliganden momenteel de eerstekeuzebehandeling vormen. De opstart van een proefbehandeling met pramipexol in een volgende stap had een onmiddellijk positief effect op de klachten. Dopamineagonisten zijn inmiddels echter geen eerstekeuzebehandeling meer voor RLS. Bij onvoldoende effect van de initiële therapie of in de aanwezigheid van een tegenaanwijzing kunnen ze wél gebruikt worden ter behandeling van RLS.

Een viertal maanden na de opstart van pramipexol werd er bij de besproken patiënte een probleem van pathologisch gokken vastgesteld. Vermits het gokken begonnen was tijdens de Covid-19-pandemie en de dame gekend was met een bariatrische ingreep in de voorgeschiedenis, werden ook de relaties tussen deze 2 factoren en de mogelijke ontwikkeling van een gokverslaving

onderzocht met behulp van de literatuur. Een toename van gokactiviteiten ten gevolge van de Covid-19-pandemie of als postoperatieve complicatie van een gastric bypass kon niet worden aangetoond.

Bij de besproken patiënte was de inname van pramipexol de meest waarschijnlijke oorzaak van haar impulscontrolestoornis. Artsen die pramipexol voorschrijven, ook in een lage dosis, moeten hun patiënten regelmatig controleren met betrekking tot de ontwikkeling hiervan als mogelijke bijwerking. Een geleidelijke afbouw met stopzetting van de behandeling moet in geval van een impulscontrolestoornis overwogen worden.

Inleiding

Het rustelozebenen syndroom (RLS) is een chronische aandoening waarbij de patiënt onaangename sensaties in de benen ervaart met ook de drang om ze te bewegen (1). Meestal treden de klachten 's nachts op, waardoor de slaap belemmerd wordt. Patiënten vallen moeilijk in slaap en worden door de drang om hun benen te bewegen gedwongen om uit bed te komen en te wandelen. De negatieve effecten op energie en stemming beïnvloeden de dagelijkse activiteiten van de patiënt, met een impact op het fysieke en sociale functioneren (2).

In de algemene bevolking is RLS, met een prevalentie van ongeveer 7%, een vaak voorkomende aandoening. Het kan zich voordoen in het kader van een ijzerdeficiëntie, bij nierfunctiestoornissen, als bijwerking van bepaalde geneesmiddelen en ook bij meerdere neurologische aandoeningen. Bij de meeste patiënten met RLS kan men echter geen onderliggende aandoening aantonen (1).

De alfa-deltaliganden, zoals pregabaline, vormen de eerstekeuzebehandeling. Dopamineagonisten, zoals pramipexol, zijn niet langer de eerste keuze vanwege het risico op augmentatie, waarbij de symptomen in ernst kunnen toenemen. Bij onvoldoende effect van de initiële therapie of in de

aanwezigheid van een tegenaanwijzing kunnen dopamineagonisten wel gebruikt worden in de behandeling van RLS (3, 4).

In de literatuur werd reeds een positief effect van dopamineagonisten op de symptomen van RLS beschreven, maar er is groeiende evidentie dat deze geneesmiddelen aanleiding kunnen geven tot de ontwikkeling van impulscontrolestoornissen, zoals seksuele ontremming of pathologisch gokken, bij patiënten die hier voordien nooit problemen mee hadden (2). De gerapporteerde prevalentie van impulscontrolestoornissen bij RLS-patiënten behandeld met dopamineagonisten lag volgens een review van Grall-Bronnec et al. tussen 7,1% en 11,4% (5).

De casus in dit artikel schetst de ontwikkeling van een pathologische gokverslaving bij een 56-jarige patiënte, vermoedelijk ontstaan na de inname van pramipexol. Vermits het gokken begonnen was tijdens de Covid-19-pandemie en de patiënte gekend was met een bariatrische ingreep in de voorgeschiedenis, werden ook de relaties tussen deze 2 factoren en de mogelijke ontwikkeling van een gokverslaving onderzocht met behulp van de literatuur.

Ziektegeschiedenis

De casus betrof een 56-jarige dame van Kaukasische afkomst gekend met een chronische depressieve stoornis waarvoor ze sinds 9 jaar psychiatrisch opgevolgd werd. Uit haar somatische voorgeschiedenis kwamen de volgende elementen naar voren: roken sinds 14-jarige leeftijd, multiële orthopedische ingrepen, zwangerschapsdiabetes, de plaatsing van een neurostimulator naar aanleiding van het blaaspijnsyndroom (een pijnlijke, chronische aandoening van de blaas) en diabetes mellitus type 2.

De patiënte consulteerde haar huisarts wegens rusteloze benen. Hiervoor werd in eerste instantie een magnesiumsupplement opgestart, helaas zonder effect. Ook het daaropvolgende pregabaline bracht geen verbetering van de klachten. In december 2019 verwees de huisarts de patiënte door naar een psychiater voor een polysomnografie ter verdere RLS-evaluatie en voor diagnostiek naar het obstructieve-slaapapneusyndroom (OSAS) vanwege de terugbetaling van een geplande bariatrische ingreep in maart 2020. De polysomnografie wees op periodieke bewegingen van de extremiteiten tijdens de slaap (PLMS), hetgeen past bij RLS (3). Voor de behandeling van RLS stelde men, naast een conservatief beleid met dieetmaatregelen, een proefbehandeling voor met clonazepam 0,5 mg of pramipexol 0,18 mg vóór het slapengaan.

Aangezien RLS ook kan voorkomen in het kader van een ijzerdeficiëntie, besloot men een bloedonderzoek uit te voeren, waarbij de ijzerwaarde laagnormaal (40 µg/dl) en de transferrinewaarde (2,76 g/l) normaal waren (1). Een ijzerdeficiëntie als oorzaak van RLS in deze casus leek hierdoor weinig waarschijnlijk. In overleg met de patiënte startte men in januari 2020 (3 maanden vóór de bariatrische ingreep) pramipexol 0,18 mg 1 keer per dag op, met onmiddellijk een positief effect op de klachten.

Na de gastric bypass werd het voedingssupplement Barinutrics opgestart om een algemeen vitamine-tekort te vermijden. In de eerste 3 maanden na de ingreep bleven de ferritinewaarden laagnormaal (1,5 maand postoperatief 27 µg/l en 3 maanden postoperatief 28 µg/l) en waren de RLS-symptomen onder controle met de inname van pramipexol. Een kleine 2 jaar na de bariatrische ingreep (januari 2022) stelde een controlebloedonderzoek zowel een ijzer- (30 µg/dl) als een ferritinedeficiëntie (12 µg/l) vast. De patiënte gaf aan dat ze regelmatig vergat Barinutrics in te nemen. Het lage ferritinegehalte veroorzaakte geen toename van de RLS-klachten. De patiënte werd aangespoord om Barinutrics consistent in te nemen. Een ijzerpreparaat werd niet opgestart.

In juli 2020 (6 maanden na de opstart van pramipexol en 3 maanden na de gastric bypass) ging de patiënte voor het eerst in haar leven naar een casino in de buurt. Al snel evolueerde dit naar een wekelijkse activiteit. Eind oktober 2020 werden de casino's gesloten vanwege de Covid-19-maatregelen, waarop de patiënte online verder gokte. Ze gaf toe grotere bedragen uit te geven bij het online gokken dan in het casino. De daaropvolgende maanden vergokte ze in totaal € 35.000 en ging ze nog een lening aan om haar verslaving in stand te houden. Het gokken ging nog een jaar lang door, tot haar echtgenoot de verslaving achterhaalde. Hierop lichtte de patiënte haar behandelende psychiater in over haar problematiek. Deze legde een verband tussen de opstart van pramipexol en het begin van het dwangmatige gokken.

Differentiaaldiagnose

Deze 56-jarige dame, zonder gokverleden, bood zich bij haar behandelende psychiater aan met een gokverslaving. Haar psychiatrische voorgeschiedenis omvatte een chronische depressieve stoornis en roken sinds 14-jarige leeftijd. De gevoeligheid van de patiënte voor de mogelijke ontwikkeling van een (gok)verslaving werd verder onderzocht.

In maart 2020 onderging de patiënte een bariatrische ingreep. In het kader hiervan peilde men naar de oorzaak van haar overgewicht. De patiënte gaf aan dat dit niet voortkwam uit een eetverslaving. De oorzaak werd teruggevoerd naar haar depressieve stemming en negatieve lichaamsbeeld.

Aangezien de casus zich afspeelde tijdens de Covid-19-crisis, bevroeg men pandemiegerelateerde factoren die een invloed zouden kunnen hebben op de ontwikkeling van een (gok)verslaving. De patiënte ervaarde geen verhoogde angst of stress, noch beduidende nadelige gevolgen van het toegenomen sociale isolement (6). Ze gaf tevens aan dat de Covid-19-maatregelen weinig invloed hadden op haar daginvulling vermits ze 13 jaar eerder haar job had opgezegd om medische redenen en sindsdien de rol van huisvrouw op zich nam. Ze ontkende de aanwezigheid van een mogelijke factor ‘verveling’, die een voorspeller kan zijn voor de ontwikkeling van een gokproblematiek (7).

Verloop van de casus

De patiënte neemt op dit moment nog steeds pramipexol. Nadat er een mogelijk verband werd gelegd tussen pramipexol en de ontwikkeling van een gokverslaving, probeerde men het medicijn af te bouwen en uiteindelijk te stoppen. Bij de afbouw namen de RLS-klachten echter opnieuw toe en vroeg de patiënte om de medicatie verder in te nemen. De laatst bepaalde ferritinewaarde in oktober 2022 bedroeg 27 µg/l.

Bespreking

Invloed van dopamineagonisten

Er zijn verschillende mechanismen waardoor dopamineagonisten de neiging tot impulscontrolestoornissen, waaronder pathologisch gokken,

kunnen verhogen (8). Dopamineagonisten hebben een stimulerende werking op D1-, D2-, D3- en D4-receptoren (2). D3-receptoren zijn geconcentreerd in het limbische circuit van de hersenen en regelen het gedrag van mensen, waaronder genot en verslaving (9, 10). Een hyperdopaminerge toestand in het limbische systeem is sterk betrokken bij de ontwikkeling van onaangepast gedrag, zoals een gokstoornis. Pramipexol en ropinirol zijn in het bijzonder betrekkelijk selectief voor de D3-receptor, waarbij hun affiniteit voor de D3-receptor veel groter is dan voor zowel de D2- als de D1-receptor (8).

Ye et al. deden onderzoek naar hoe pramipexol het netwerk van anticipatie op beloning moduleert (11). Bij pramipexol stelde men bij grotere beloningen een hogere dopaminerge activiteit in de nucleus accumbens vast dan bij kleinere beloningen (11). Hetzelfde fenomeen deed zich voor bij de anticipatie op het ontvangen van een beloning in vergelijking met geen beloning (11). Deze resultaten suggereerden dat pramipexol de affectieve en stimulerende reacties op mogelijke beloningen kon overdrijven, maar de top-downcontrole van impulsen kon verminderen, wat resulteerde in impulsief gedrag (11).

Invloed van de Covid-19-pandemie

Aangezien de beschreven casus zich afspeelde tijdens de Covid-19-pandemie, moet men ook aandacht besteden aan de mogelijke invloed hiervan op de ontwikkeling van een gokverslaving. Enerzijds beïnvloedde de pandemie het gokgedrag door de manier van gokken ingrijpend te veranderen aangezien talrijke goklocaties, zoals casino's, paardenrennen, bars en clubs met elektronische gokmachines en kansspelkantoren, genoodzaakt waren om te sluiten tijdens de lockdown (12). Anderzijds leidde de pandemie tot sociale isolatie, met mogelijk een negatieve impact op het psychologische welzijn (12, 13).

Het online gokken, dat het sterkst geassocieerd is met problematisch gokken, ondervond geen effect van de ingevoerde social distancing om de overdracht van Covid-19 te bestrijden (12). Auer et al. suggereerden dat er geen grote overgangseffecten waren van offline naar online gokken, maar dat diegenen die overstapten eerder problematische gokkers waren (14, 15). Ook Lindner et al. toonden noch in totaal, noch specifiek online een toename van gokactiviteiten aan in de eerste fase van de Covid-19-uitbraak, maar beschreven een afname van de totale gokactiviteit met 10% tot 15% (12).

De langetermijneffecten van de overgang van offline naar online gokken, veroorzaakt door de Covid-19-crisis, op de prevalentie van problematisch gokken blijft onbekend (16, 17). Het effect van de pandemie over langere perioden op verschillende vormen van gokken en op subgroepen van gokkers, met de inclusie van problematische gokkers, vormt een belangrijk onderwerp voor toekomstig onderzoek (12, 17, 18).

Invloed van bariatrische heelkunde

Müller et al. onderzochten het verband tussen een eetverslaving en andere verslavingsstoornissen bij kandidaten voor bariatrische chirurgie (19). Ze beschreven een matig sterk verband tussen een eet- en een koopverslaving en een zwak verband tussen een eet- en een internetverslaving, maar geen verband tussen een eetverslaving en andere verslavingsstoornissen (19).

Bak et al. en Blum et al. toonden aan dat bepaalde patiënten die een gastric bypass ondergingen postoperatief op zoek konden gaan naar alternatieven van belonend gedrag aangezien de patiënt geen mogelijkheid meer heeft om te veel te eten, van waaruit zich een 'kruisverslaving' of een 'verslavingsoverdracht' ontwikkelde (20, 21). Fowler et al. beschreven een verband tussen het preoperatief

eten van voeding met verslavende kenmerken (zoals suikerrijk of vetarm) en de ontwikkeling van een nieuwe stoornis in het gebruik van middelen (meestal alcohol) (22).

Met betrekking tot de niet-middelgerelateerde verslavingsstoornissen konden er geen conclusies geformuleerd worden door de lage prevalentie van gedragsverslavingen in hun steekproef (22). Grotere gecontroleerde studies met postoperatieve opvolging op lange termijn zijn nodig om het risico op postoperatieve verslavingsoverdracht bij patiënten met een gastric bypass te kunnen onderzoeken (19, 22).

Besluit

Het was een uitdaging om in de beschreven casus kritisch te zijn over een oorzakelijk verband tussen de verschillende spelers (opstart pramipexol, uitbraak Covid-19-pandemie en gastric bypass in de voorgeschiedenis) en de ontwikkeling van een gokverslaving.

De afwezigheid van een toename van gokactiviteiten noch in totaal, noch specifiek online in de eerste fase van de Covid-19-uitbraak en het (nog) niet kunnen aantonen van de ontwikkeling van een gokverslaving als postoperatieve complicatie van een gastric bypass ondersteunen de hypothese van pramipexol als oorzakelijke factor van de gokverslaving bij de desbetreffende patiënte.

Artsen die pramipexol voorschrijven voor het rusteloze benensyndroom (RLS), moeten zich bewust zijn van de mogelijke ontwikkeling van impulscontrolestoornissen in de maanden na de opstart van een dopamineagonist, waaronder pathologisch gokken, hyperseksualiteit, een toegenomen libido, dwangmatig uitgeven of kopen, dwangmatig eten en eetaanvallen. Wegens het sociaal niet-aanvaarde aspect van het gestelde gedrag melden de

patiënten dit meestal niet spontaan aan hun arts. Men raadt aan om reeds vóór de opstart van een dopamineagonist de patiënt te informeren over de mogelijke psychiatrische bijwerkingen en deze bij vervolconsultaties gericht na te vragen. Gokt u en indien ja, denkt u of denken anderen dat u ooit al een gokprobleem heeft gehad? Denkt u of uw partner dat u overdreven seksueel actief bent of dat u een probleem heeft met overdreven bezig te zijn met een bepaald aspect van uw seksualiteit? Denkt u of denken anderen dat u problemen heeft met zaken te vaak te kopen of te veel geld uit te geven? Denkt u of denken anderen dat u een probleem heeft met te vaak of te veel te eten? Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden met betrekking tot deze bijwerkingen aangezien deze reeds kunnen voorkomen bij de inname van lage dosissen dopamineagonisten. Bewustwording van zowel artsen, patiënten, familie als verzorgers zal het mogelijk maken om een dosisverlaging of een geleidelijke afbouw met stopzetting van de behandeling te overwegen indien dergelijke symptomen optreden.

Ondanks de huidige inname van pramipexol (nadat ze het medicijn probeerde af te bouwen en zelfs volledig te stoppen) gokt de patiënte niet meer. Mogelijk zijn er verschillende factoren die ertoe bijdroegen dat de desbetreffende patiënte het gokken kon stopzetten: schokeffect omdat de echtgenoot de gokverslaving (met verlies van al het spaargeld) ontdekte, sociale controle door de echtgenoot, de opvolging door de behandelende psychiater, budgetbeheer en een vrijwillig toegangsverbod voor zowel offline als online gokken. De patiënte ervaart op heden nog steeds de drang tot gokken, maar dit leidde nog niet tot herval. Na het staken van het gokken ontstond er een controleprobleem bij het gebruik van alcohol. Wanneer de patiënte alcohol drinkt, ervaart ze moeilijkheden om te stoppen en gaat ze soms door tot ze een black-out heeft. Weliswaar is er geen sprake van craving of een dagelijkse behoefte aan alcohol, maar op vakantie of

in een situatie met minder controle (bv. all-in-formule in het hotel) kent ze haar grenzen niet. Een echte overdrachtsverslaving naar dagelijks drinken wordt niet vastgesteld, maar een controleprobleem onder de bestaande therapie met pramipexol blijft aanwezig.

Mededelingen

Belangenconflict

De auteurs vermelden geen belangenconflict.

Financiële ondersteuning

Er werd geen financiële ondersteuning ontvangen voor dit manuscript.

Aansprakelijkheid en copyright

Hierbij verklaren alle auteurs akkoord te gaan met de opgelegde regels in verband met aansprakelijkheid en copyright.

Patiënttoestemming

Een geschreven geïnformeerde toestemming werd verkregen van de patiënte ter publicatie van deze gevalsbespreking.

Affiliaties

¹ Faculteit geneeskunde, KU Leuven.

² Dienst psychiatrie, AZ Sint-Lucas Brugge.

³ Correspondentieadres: dr. E. Lanckriet, Feldeggstrasse 28, 8008 Zürich (Zwitserland); e-mail: eloiselanckriet@gmail.com

Literatuur

1. Van Harten PN, Loonen AJM. Het 'restless legs'-syndroom, te behandelen met dopamineagonisten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006; 150: 2894.
2. Kolla BP, Mansukhani MP, Barraza R, Bostwick JM. Impact of dopamine agonists on compulsive behaviors: a case series of pramipexole-induced pathological gambling. *Psychosomatics* 2010; 51: 271-273.
3. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, 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: 1039-1062.
4. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, et al. The management of restless legs syndrome: an updated algorithm. *Mayo Clin Proc* 2021; 96: 1921-1937.
5. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, et al. Dopamine agonists and impulse control disorders: a complex association. *Drug Saf* 2018; 41: 19-75.
6. Columb D, Hussain R, O'Gara C. Addiction psychiatry and COVID-19: impact on patients and service provision. *Ir J Psychol Med* 2020; 37: 164-168.
7. Myrseth H, Notelaers G. Is the gambling motives questionnaire really three-dimensional? A proposition of a four-dimensional gambling motives questionnaire - revised. *Addict Behav* 2017; 65: 68-73.
8. Etminan M, Sodhi M, Samii A, Procyshyn RM, Guo M, Carleton BC. Risk of gambling disorder and impulse control disorder with aripiprazole, pramipexole, and ropinirole: a pharmacoepidemiologic study. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37: 102-104.
9. Tippmann-Peikert M, Park JG, Boeve BF, Shepard JW, Silber MH. Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology* 2007; 68: 301-303.
10. Suzuki M, Hurd YL, Sokoloff P, Schwartz JC, Sedvall G. D3 dopamine receptor mRNA is widely expressed in the human brain. *Brain Res* 1998; 779: 58-74.
11. Ye Z, Hammer A, Camara E, Münte TF. Pramipexole modulates the neural network of reward anticipation. *Hum Brain Mapp* 2011; 32: 800-811.
12. Lindner P, Forsström D, Jonsson J, Berman AH, Carlbring P. Transitioning between online gambling modalities and decrease in total gambling activity, but no indication of increase in problematic online gambling intensity during the first phase of the COVID-19 outbreak in Sweden: a time series forecast study. *Front Public Health* 2020; 8: 554542.
13. Håkansson A, Fernández-Aranda F, Menchón JM, Potenza MN, Jiménez-Murcia S. Gambling during the COVID-19 crisis - a cause for concern. *J Addict Med* 2020; 14: e10-e122.
14. Auer M, Griffiths MD. Gambling before and during the COVID-19 pandemic among online casino gamblers: an empirical study using behavioral tracking data. *Int J Ment Health Addict* 2022; 20: 1722-1732.
15. Håkansson A. Changes in gambling behavior during the COVID-19 pandemic. A web survey study in Sweden. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 4013.
16. Håkansson A, Mårdhed E, Zaar M. Who seeks treatment when medicine opens the door to pathological gambling patients-psychiatric comorbidity and heavy predominance of online gambling. *Front Psychiatry* 2017; 8: 255.
17. Ramnerö J, Molander O, Lindner P, Carlbring P. What can be learned about gambling from a learning perspective? A narrative review. *Nord Psychol* 2019; 71: 303-322.
18. Binde P, Romild U, Volberg RA. Forms of gambling, gambling involvement and problem gambling: evidence from a Swedish population survey. *Int Gambl Stud* 2017; 17: 490-507.
19. Müller A, Leukefeld C, Hase C, et al. Food addiction and other addictive behaviours in bariatric surgery candidates. *Eur Eat Disord Rev* 2018; 26: 585-596.
20. Bak M, Seibold-Simpson SM, Darling R. The potential for cross-addiction in post-bariatric surgery patients: considerations for primary care nurse practitioners. *J Am Assoc Nurse Pract* 2016; 28: 675-682.
21. Blum K, Bailey K, Gonzalez AM, et al. Neuro-genetics of reward deficiency syndrome (Rds) as the root cause of "addiction transfer": a new phenomena common after bariatric surgery. *J Genet Syndr Gene Ther* 2011; 2012: S2-S001.
22. Fowler L, Ivezaj V, Saules KK. Problematic intake of high-sugar/low-fat and high glycemic index foods by bariatric patients is associated with development of post-surgical new onset substance use disorders. *Eat Behav* 2014; 15: 505-508.

ABSTRACT

Pramipexole, COVID-19 and/or bariatric surgery: place your bets

A 56-year-old woman was diagnosed with restless legs syndrome (RLS). Initially, a magnesium supplement was started, which did not improve her situation. Neither did the subsequent pregabalin, although alpha-delta ligands are currently the treatment of first choice. The start-up of a trial treatment with pramipexole in a next step had an immediate positive effect on the complaints. Dopamine agonists are, however, no longer the first-choice treatment for RLS, although they may be used as a therapy for this condition in case of insufficient effect of the initial treatment or in the presence of a contraindication.

Four months after the start-up of pramipexole, a problem of pathological gambling was identified in the patient. Since the gambling had started during the COVID-19 pandemic and the patient was known with bariatric surgery in the past, the relationships between these 2 factors and the possible development of a gambling addiction were also investigated using literature. An increase in gambling activities as a result of the COVID-19 pandemic or as a postoperative complication of a gastric bypass could not be demonstrated.

The intake of pramipexole was the most likely cause of the impulse control disorder in this patient. Physicians prescribing pramipexole, also in low doses, should monitor their patients regularly regarding the development of such a disorder as a possible side effect. A gradual phase-out with discontinuation of the treatment should be considered in case of an impulse control disorder.



Volg je ons al op Facebook, LinkedIn, Twitter en Instagram?