

## ‘Restless legs’ door inname van lightfrisdranken met sacharine; resultaten van een N = 1-onderzoek

S.de Groot

**Doel.** Bepalen van een eventueel verband tussen klachten over ‘restless legs’ en de inname van kunstmatige zoetstoffen bij een patiënt met die klachten na het drinken van sommige lightfrisdranken.

**Opzet.** Gerandomiseerd geblindeerd placebogecontroleerd N = 1-onderzoek met gekruiste opzet.

**Methode.** Gedurende een periode van 48 dagen gebruikte patiënt steeds 2 dagen 4 capsules per dag met cyclamaat 150 mg, sacharine 22,5 mg, beide zoetstoffen of placebo. Tussen deze tweedaagse perioden van inname was er telkens een rustpauze van eveneens 2 dagen waarop geen capsules werden ingenomen. De ziekenhuisapotheker had de capsules klaargemaakt en de randomvolgorde per 2 dagen vastgelegd. De patiënt wist niet welke soort capsule hij innam. Vanaf 3 weken vóór de proefperiode noteerde de patiënt dagelijks bij het opstaan de aard, de intensiteit en de duur van de klachten in de late avond en nacht. Daarbij maakte hij gebruik van een 11-puntsschaal van 0 (= geen ‘restless legs’) tot 10 (= vrijwel een geheel gestoorde slaap door ‘restless legs’).

**Resultaten.** Een score van 1-3 kwam overeen met lichte klachten, die geen invloed hadden op zijn slaap, bij de score van 4-6 werd zijn nachtrust verstoord en in het scoregebied 7-10 sliep patiënt vrijwel niet. Bij gebruik van sacharine en bij de combinatie sacharine-cyclamaat had patiënt vaker klachten dan bij placebo (4 respectievelijk 4 versus 2 van de 6 nachten) en bovendien was de gemiddelde klachtenscore dan statistisch significant hoger (5,2 respectievelijk 5,8 versus 3,3).

**Conclusie.** Er was een samenhang tussen patiënts klachten over ‘restless legs’ met het gebruik van sacharine en niet met het gebruik van cyclamaat.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:2796-9

Kunstmatige zoetstoffen zoals aspartaam, cyclamaat, acesulfam-K en sacharine worden in het algemeen als veilig beschouwd. Ze komen voor in tal van levensmiddelen, zoals lightfrisdranken, zoete zuivelproducten, kauwgum en tandpasta's. De verwachting is dat het gebruik van lightproducten zal toenemen als gevolg van het obesitasprobleem.

Er zijn vele tegenstanders van het op grote schaal toepassen van kunstmatige zoetstoffen in onze voeding, maar hun kritiek is veelal gebaseerd op niet-onderbouwde casuïstiek ('rapid responses': [www.bmj.com/cgi/eletters/329/7469/755](http://www.bmj.com/cgi/eletters/329/7469/755)).<sup>1</sup> Deze zoetstoffen kunnen echter bijwerkingen hebben, zoals diarree, hoofdpijn en migraine.<sup>2-4</sup> Daarnaast zijn psychiatrische effecten gemeld.<sup>5-6</sup> Aspartaam verlaagt de drempel voor het ontstaan van aanvallen van epilepsie, die experimenteel werden opgewekt bij proefdieren.<sup>7-8</sup> Cyclamaat is in de VS verboden, omdat het ooit bij proefdieren blaaskanker heeft veroorzaakt.<sup>9</sup> Kinderen die gebruikmaken van lightproducten met cyclamaat overschrijden gemakkelijk de wettelijk vastgestelde aanvaardbare dagelijkse inname en dat kan mogelijk schadelijke gevolgen hebben.<sup>10</sup>

**Casus en vraagstelling.** Een overigens gezonde man van 58 jaar had met name in de zomer last van bewegingsdrang van de onderste extremiteiten in rust, vooral 's nachts, waardoor hij slechter sliep. Hij vroeg de huisarts of zijn klachten te maken konden hebben met het drinken van Rivella Light, gemiddeld 4-5 glazen (1-1,5 l) per dag als het warm was.

Nadat hij was gestopt met deze frisdrank, verdwenen zijn klachten binnen 2 dagen. Steeds als hij opnieuw begon te drinken, ontstonden dezelfde problemen. Dit was reden om op een andere frisdrank over te gaan. Daarna had hij geen klachten meer. Ze kwamen echter terug, waarna patiënt er bij toeval achter kwam dat de fabrikant van de nieuwe frisdrank uit marketingoogpunt de natuurlijke suikers in het product had vervangen door kunstmatige zoetstoffen. Hij probeerde vervolgens nog enkele andere frisdranken uit, maar alleen die met de kunstmatige zoetstoffen cyclamaat en sacharine, zoals in Rivella Light, leken samen te hangen met het ontstaan van de klachten. Op basis van de klachten stelde de huisarts de diagnose 'restless legs'. Dit is een aan-doening met een onweerstaanbare bewegingsdrang en onaangename sensaties van de onderste extremiteiten in rust, die tot slaapproblemen kan leiden. De prevalentie in de bevolking is 7%. De exacte oorzaak is onbekend, maar een stoornis in het dopaminerge systeem lijkt een belangrijke rol te spelen.<sup>11</sup>

S.de Groot, huisarts, De Greiden 118, 8553 ME Indijk (Woudsend) (siepdegroot@planet.nl).

Cyclamaat en sacharine worden veelvuldig in frisdranken toegepast. Met een zoekactie in PubMed (met de trefwoorden 'kunstmatige zoetstoffen', 'sacharine', 'aspartaam', 'cyclamaat', 'acesulfam-K' en 'restless legs') konden geen artikelen worden gevonden waarin een verband met 'restless legs' was beschreven. Daarom deden de huisarts en de patiënt het hier beschreven gerandomiseerde, blinde, placebogecontroleerde, gekruiste N = 1-onderzoek, om er achter te komen of de 'restless legs' bij patiënt het gevolg konden zijn van het innemen van cyclamaat, sacharine of de combinatie van beide.

## METHODE

Er werd een onderzoek opgezet waarbij de patiënt werd blootgesteld aan cyclamaat en/of sacharine, de zoetstoffen uit de verdachte frisdranken.

Een ziekenhuisapotheker bereidde 4 soorten capsules, die er identiek uitzagen. Ze bevatten: cyclamaat (150 mg per capsule), sacharine (22,5 mg per capsule), zowel cyclamaat als sacharine (150 respectievelijk 22,5 mg per capsule), of het onwerkzame vulmiddel cellulose (bij wijze van placebo). In totaal waren er 96 capsules, per stuk verpakt en per 4 voorzien van een (dag)nummer. De ziekenhuisapotheker had de volgorde van de capsules per 2 dagen door het lot bepaald en vastgelegd.

De patiënt gebruikte telkens 2 dagen achter elkaar capsules met dezelfde inhoud. Deze duur was gekozen om de belasting in verband met mogelijk optredende slaapstoornissen zo klein mogelijk te houden. Hij diende 4 maal per dag (om 8:00, 12:00, 18:00 en 22:00 uur) 1 capsule in te nemen. Hiermee werd het consumptiepatroon van frisdrank zo goed mogelijk nagebootst: 4 à 5 glazen Rivella Light van 300 ml per dag. Met deze hoeveelheid, die 40 mg cyclamaat en 6 mg sacharine per 100 ml bevat, bleef hij net onder de aanvaardbare dagelijkse inname van cyclamaat (7 mg/kg lichaamsgewicht) en ruim onder die van sacharine (5 mg/kg lichaamsgewicht).

Tussen deze tweedaagse perioden van inname was er telkens een rustpauze van – eveneens – 2 dagen waarop geen capsules werden ingenomen. Een langere pauze was niet nodig, omdat uit patiënt's ziektegeschiedenis bij herhaling was gebleken dat de klachten verdwenen binnen 2 dagen na het staken van het frisdrankgebruik. Inclusief de pauzedagen duurde het onderzoek 48 dagen.

Alleen de ziekenhuisapotheker was op de hoogte van de inhoud van de verschillende reeksen. De patiënt wist niet welke soort capsule hij innam. Tijdens het onderzoek diende de patiënt de verpakking van alle zoete levensmiddelen te controleren op kunstmatige zoetstoffen en die laatste niet te gebruiken. Ook het gebruik van mondsprays, tandpasta's, kauwgums en zoetjes diende achterwege te blijven. Tevens kreeg hij het advies om geen alcohol te nuttigen.

**Gegevensverzameling.** Dagelijks bij het opstaan vulde de patiënt een vragenformulier in waarop hij de aard, de intensiteit en de duur van de klachten in de late avond en nacht aangaf. Daarbij werd gebruikgemaakt van een 11-puntschaal van 0 (= geen 'restless legs') tot 10 (= vrijwel een geheel gestoorde slaap door 'restless legs'). Voor de maat en de ernst van de klachten noteerde hij de tijd die hij 's nachts door 'restless legs' wakker had doorgebracht. Daarnaast registreerde hij de tijd en het aantal keren dat hij tijdens de nachtrust uit bed ging om te bewegen, ter verlichting van zijn problemen.

**Nulmeting.** Patiënt werd gevraagd 3 weken vóór het onderzoek geen producten met kunstmatige zoetstoffen en geen alcohol te gebruiken en zijn klachten op bovenbeschreven wijze te registreren.

**Data-analyse.** Aan het eind van het onderzoek werden de gegevens van de patiënt naast die van de ziekenhuisapotheker gelegd en werd beoordeeld of er verband was tussen het innemen van de zoetstoffen en de klachten. Daartoe werden de gemiddelde scores van de verschillende perioden vergeleken met de scores in de placeboperiode. Met behulp van variantieanalyse werd getoetst of deze verschillen significant waren ( $p < 0,05$ ). Tevens werd een analyse gemaakt van de perioden waarin een verstoring van de slaap optrad.

## RESULTATEN

Uit de registratie van de patiënt bleek dat hij in een nacht met een score van 1-3 op de 11-puntsschaal lichte klachten had van 'restless legs', maar dat deze geen invloed hadden op zijn slaap. Bij de score van 4-6 werd zijn nachtrust verstoord en in het scoregebied 7-10 sliep hij vrijwel niet.

Patiënt had bij gebruik van sacharine en bij de combinatie sacharine-cyclamaat in meer nachten klachten dan bij placebo en de gemiddelde klachtenscore was dan hoger (tabel). De gemiddelde klachtenscores van sacharine en de combinatie sacharine-cyclamaat verschilden statistisch significant van de placeboscores. Het scoreverschil bij cyclamaat- en placebogebruik was niet significant.

Tijdens de nulmeting waren het aantal nachten met klachten en de gemiddelde klachtenscore relatief laag. In de pauzeperioden waren ze nog lager (zie de tabel).

## BESCHOUWING

Met het N = 1-onderzoek werd bij patiënt een verband aangetoond tussen enerzijds inname van een zoetstof die voorkomt in lichtfrisdranken en anderzijds toename van 'restless legs'-klachten. Het effect bleek te worden veroorzaakt door sacharine. De tweede zoetstof die werd verdacht, cyclamaat, bleek geen klachten teweeg te brengen. Ook tijdens de nulmeting en de pausedagen had patiënt klachten.

Klachten over 'restless legs' bij een patiënt die 'at random' capsules innam met 1 of 2 kunstmatige zoetstoffen of placebo; de capsules bevatten steeds 2 dagen achter elkaar dezelfde inhoud en elke 2 dagen inname werd afgewisseld met 2 dagen pauze

toegediende stof	aantal (%) dagen met klachtenscore $\geq 4^*$	gemiddelde klachtenscore*
niets: nulmeting	4/21 (19)	1,4
sacharine-cyclamaat	4/6 (67)	5,8†
sacharine	4/6 (67)	5,2†
cyclamaat	1/6 (17)	1,5
placebo	2/6 (33)	3,3
niets: pauzedag	0/24 (0)	0,4

\*De gebruikte schaal liep van 0 (geen 'restless legs') tot 10 (vrijwel een geheel gestoorde slaap door 'restless legs'). Bij een score van 1-3 had patiënt lichte klachten, die zijn slaap niet beïnvloedden, bij een score van 4-6 werd zijn nachtrust verstoord en in het scoregebied 7-10 sliep hij vrijwel niet.

†p < 0,05 voor het verschil met de placeboperiode.

Deze hadden echter een geringe intensiteit en ze verstoorde de nachtrust niet.

**N = 1-onderzoek versus gerandomiseerde trials.** N = 1-onderzoek is onderzoek dat wordt uitgevoerd bij één patiënt.<sup>12</sup> Grote gerandomiseerde klinische trials (RCT's) leveren doorgaans het sterkste bewijs voor de effectiviteit van behandelingen. Het is echter de vraag of de resultaten van RCT's van toepassing zijn voor iedere patiënt. Dit vanwege het feit dat individuele patiënten verschillend op behandelingen kunnen reageren.<sup>13</sup>

N = 1-onderzoek is vooral geschikt bij chronische aandoeningen. Om met deze methode te kunnen worden getoetst dient de te onderzoeken behandeling een snel en goed observeerbaar effect te hebben en dit effect moet spoedig verdwijnen na het onderbreken van de behandeling.<sup>14</sup>

**Acceptatie en resultaat.** Het ondergaan van een N = 1-onderzoek verhoogt bij de betrokken patiënt de kennis en het begrip van zijn ziekte, waardoor hij deze beter kan overzien en onder controle krijgen. Bovendien kan hij door het verkregen bewijs de voor- en nadelen van een behandeling objectiever inschatten.<sup>12</sup> De N = 1-methode bleek waardevol en goed toepasbaar bij de beschreven casus. De patiënt raakte overtuigd door de bevindingen. Het vermijden van sacharinehoudende producten deed zijn klachten van 'restless legs' en de daarmee samenhangende slaapstoornissen in de periode na het onderzoek volledig verdwijnen.

**Voorwaarden.** Om een N = 1-onderzoek te kunnen uitvoeren dient de patiënt gemotiveerd te zijn om de klachten gedurende langere tijd nauwkeurig te registreren. Tevens moet hij bereid zijn om een bestaande behandeling om te zetten in een andere, als de onderzoeksresultaten daartoe aanleiding geven.

**Bias.** Een nadeel van een N = 1-onderzoek kan zijn dat het registreren van klachten onderhevig is aan enige mate van bias. De kans bestaat dat patiënten, gezien de relatie die zij met de onderzoeker hebben, over negatieve ervaringen minder graag met hem of haar willen communiceren dan over positieve.<sup>12</sup>

Het bij de individuele patiënt niet systematisch 'uitproberen' van geneesmiddelen is overigens onderhevig aan een nog sterkere vorm van bias. De N = 1-methode levert wat dat betreft resultaten op die betrouwbaarder zijn.

**Andere stoffen.** Bij het onderzoek werd aangenomen dat overige hulp- of smaakstoffen in de frisdrank de klachten niet konden veroorzaken. Dit omdat bleek dat de patiënt de klachten uitsluitend kreeg bij frisdranken met de zoetstof-combinatie cyclamaat plus sacharine. De andere door hem uitgeteelde frisdranken zonder kunstmatige zoetstoffen gaven geen klachten en bleken dezelfde overige hulp- of smaakstoffen te bevatten.

## NASCHRIFT

Medio 2005 zijn er nieuwe wettelijke eisen ingegaan voor de aanvaardbare dagelijkse inname van cyclamaat. De fabrikant heeft sindsdien de hoeveelheid cyclamaat in de genoemde frisdrank (Rivella Light) verlaagd en die van sacharine verhoogd. Het beschreven N = 1-onderzoek vond vóór deze datum plaats.

Prof.dr.S.Thomas, hoogleraar Huisartsgeneeskunde Erasmus MC te Rotterdam, gaf de aanzet tot het onderzoek en becommentarieerde een eerdere versie van dit artikel. F.Swarte-van Weissenbruch, ziekenhuisapotheker, Antonius Ziekenhuis te Sneek, maakte het randomisatieschema en bereidde de diverse capsules. Zij beoordeelde samen met de auteur de scores op de klachtenformulieren. Dr.R.M.D.Bernsen, statisticus, afd. Huisartsgeneeskunde, Erasmus MC te Rotterdam, gaf adviezen over de data-analyse.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 27 februari 2006

## Literatuur

- Lean MEJ, Hankey CR. Aspartame and its effects on health. *BMJ*. 2004;329:755-6.
- Rietjens IMCM, Alink GM. Voeding en gezondheid – toxische stoffen in de voeding. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2003;147:2365-70.

- 3 Eeden SK van den, Koepsell TD, Longstreth jr WT, Bell G van, Daling JR, McKnight B. Aspartame ingestion and headaches: a randomized, crossover trial. *Neurology*. 1994;44:1787-93.
- 4 Newman LC, Lipton RB. Migraine MLT-down: an unusual presentation of migraine in patients with aspartame-triggered headaches. *Headache*. 2001;41:899-901.
- 5 Drake ME. Panic attacks and excessive aspartame ingestion. *Lancet*. 1986;2(8507):631.
- 6 Walton RG, Hudak R, Green-Waite RJ. Adverse reactions to aspartame: double-blind challenge in patients from a vulnerable population. *Biol Psychiatry*. 1993;34:13-7.
- 7 Maher TJ, Wurtman RJ. Possible neurologic effects of aspartame, a widely used food additive. *Environ Health Perspect*. 1987;75:53-7.
- 8 Diomedea L, Romano M, Guiso G, Caccia S, Nava S, Salmona M. Interspecies and interstrain studies on the increased susceptibility to metrazol-induced convulsions in animals given aspartame. *Food Chem Toxicol*. 1991;29:101-6.
- 9 Bopp BA, Sonders RC, Kesterson JW. Toxicological aspects of cyclamate and cyclohexylamine. *Crit Rev Toxicol*. 1986;16:213-306.
- 10 Onderzoek naar de kunstmatige zoetstoffen sacharine, aspartaam, acesulfam-K en cyclamaat in levensmiddelen. Publicatienr ZDo3K120. Den Haag: Voedsel en Waren Autoriteit; 2004.
- 11 Arimede M, Weerd AW de. Het 'restless legs'-syndroom, te behandelen met dopamineagonisten. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:2173-7.
- 12 Nikles CJ, Clavarino AM, del Mar CB. Using n-of-1 trials as a clinical tool to improve prescribing. *Br J Gen Pract*. 2005;55:175-80.
- 13 Wegman ACMW. N-of-1 trials in general practice. 'Tailoring treatment to individual patients' [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit; 2005.
- 14 Guyatt G, Sackett D, Adachi J, Roberts R, Chong J, Rosenbloom D, et al. A clinician's guide for conducting randomised trials in individual patients. *CMAJ*. 1988;139:497-503.

---

### Abstract

#### **Restless legs due to ingestion of 'light' beverages containing saccharine; results of an N-of-1 trial**

**Objective.** To determine whether there was a connection between the complaint of restless legs and the ingestion of artificial sweeteners in a patient with these symptoms after drinking certain 'light' beverages.

**Design.** Randomised, double-blind, placebo-controlled N-of-1 trial with a cross-over design.

**Method.** During a period of 48 days, the patient took 4 capsules per day containing either 150 mg of cyclamate, 22.5 mg of saccharine, both sweeteners, or placebo on two successive days. Between each of these 2-day periods there was a 2-day rest period during which no capsules were taken. The hospital pharmacist had prepared the capsules and determined the sequence of the 2-day periods on a random basis. The patient did not know which capsules he was taking. Every day on arising, starting 3 weeks before the trial period, the patient noted the intensity and duration of the symptoms in the late evening and previous night. For this notation he used an 11-point scale, from 0 (= no restless legs) to 10 (= almost total inability to sleep because of restless legs).

**Results.** A score of 1-3 corresponded to mild symptoms that had no effect on the patient's sleep; at a score of 4-6 his sleep was disturbed and at a score of 7-10 the patient hardly slept at all. The patient had symptoms more often while using saccharine or the combination of saccharine and cyclamate than when taking the placebo (4 and 4 versus 2 of the 6 nights); moreover, the average score was then statistically significantly higher (5.2 and 5.8 versus 3.3).

**Conclusion.** There was a connection between the patient's complaints of restless legs and the use of saccharine, but not the use of cyclamate. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:2796-9