



Nächtliche Wadenkrämpfe

Frage

Sind bei nächtlichen Wadenkrämpfen Magnesium-Supplementierungen nützlich? Wenn nicht, gibt es eine wirksame Behandlung?

Antwort

Gegen idiopathische nächtliche Wadenkrämpfe wirken Magnesiumpräparate zur oralen Einnahme nicht besser als Placebo. Für zahlreiche andere Behandlungen gegen idiopathische nächtliche Wadenkrämpfe wie nichtmedikamentöse Maßnahmen, Vitaminpräparate, Kalziumantagonisten, Antiepileptika, Sedativa, nicht-chininhaltige Antimalarika, Muskelrelaxanzien oder Vasodilantien steht ein Wirkungsnachweis bisher aus. Lediglich für das Antimalarikum Chinin konnte bisher eine Wirkung nachgewiesen werden. Diese Therapie birgt aber ein – wenn auch geringes – Risiko ernstzunehmender Nebenwirkungen.

Hintergrund

Spontane, nächtliche Muskelkrämpfe an den Beinen sind schmerzhafte Dauerkontraktionen der Skelettmuskulatur, die zum Unterschied von den Muskelkrämpfen der Sportler nicht durch Störungen der Energieversorgung der Muskelfilamente (Erschöpfung des intramuskulären ATP) entstehen, sondern – zumindest nach bisheriger Erkenntnis – durch erhöhte Reizbarkeit der terminalen motorischen Neuronen. Grund für diese erhöhte Reizbarkeit können Elektrolytverschiebungen (Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, metabolische Alkalose), Flüssigkeitsmangel, Gifte (Alkohol, nichtalkoholische Leberzirrhose), Medikamente (Diuretika, Chemotherapeutika, Statine, Donepezil, Antipsychotika, Raloxifen, orale Antikonzeptiva u.a.), metabolische Störungen (Hyper- oder Hypoglykämie, Schilddrüsenstörungen, Schwangerschaft, Anämie, Hämodialyse) oder neurologische Erkrankungen (M. Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Polyneuropathien, Radikulopathien, Spinalstenosen, Opiatentzug) sein. Im überwiegenden Teil sind aber, abgesehen von einem höheren Patientenalter, überhaupt keine prädisponierenden Faktoren zu eruieren (idiopathisch).

Die idiopathischen nächtlichen Muskelkrämpfe an den Beinen können zwar in jedem Alter auftreten, deren Prävalenz nimmt aber mit zunehmendem Patientenalter deutlich zu. Die nächtlichen Muskelkrämpfe an den Beinen dauern normalerweise zwischen 30 Sekunden und 10 Minuten und lösen sich entweder spontan, oder sie werden umgehend vom Patienten durch eine zielgerichtete Belastung, z.B. Druck des Beines gegen den Bettrand oder Auftreten, zum Sistieren gebracht. Sie können sporadisch oder aber jede Nacht auftreten, und dabei den Schlaf empfindlich stören.

Differenzialdiagnostisch sollten Muskelkrämpfe von anderen nächt-

lichen Störungen der Beine abgegrenzt werden: Oft beschreiben Patienten unterschiedlichste Beschwerden an den Beinen als „Krämpfe“, wie z.B. die Missempfindungen beim Restless-Legs-Syndrom, polyneuropathische Schmerzen ohne Muskelkrämpfe, Radikulopathien, „periodische Beinbewegungen im Schlaf“, Myoklonien beim Einschlafen, Akathisie oder Dystonien bei Neuroleptikatherapie.

Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Muskelkrämpfe, Beinkrämpfe, Wadenkrämpfe, idiopathische, nächtliche, Magnesium, Therapie

Suchstrategie

Es wurden die internationalen Leitlinien durchsucht. Aussagen zu idiopathischen nächtlichen Muskelkrämpfen fanden wir dabei lediglich in den finnischen EBM-Guidelines.

In der Sekundärliteratur fanden wir passende Übersichtartikel in Cochrane, in Clinical Evidence und in UpToDate.

Eine Suche nach aktueller Primärliteratur (letzte 5 Jahre) in Pubmed brachte mit den Suchbegriffen „(leg cramps OR muscle cramps) AND treatment“ 44 Treffer, von denen 5 relevant waren.

Ergebnisse

- Bei spontanen nächtlichen Muskelkrämpfen sollte durch eine aufmerksame Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung nach auslösenden Faktoren gesucht werden, die zwar selten zu finden sind, aber möglicherweise behoben werden können. Laut einigen Autoren sind nur in Ausnahmen, und dann fast immer gezielt, Laboruntersuchungen

wie Blutbild, Blutzucker, Kreatinin, Kalium, Kalzium, Magnesium und TSH notwendig [1, 2].

- Außer bei einer eventuell nachgewiesenen Hypomagnesiämie (durch einseitige Kost, Mangelernährung im Alter, Alkoholismus, chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Darmerkrankungen mit Malabsorption, oder aber erhöhten Bedarf infolge von erheblichen sportlichen Belastungen und Schwangerschaft) haben orale Magnesiumpräparate laut Clinical Evidence aufgrund bisheriger, aber eher dürftiger Studienlage auf spontane nächtliche Muskelkrämpfe keine bessere Wirkung als Placebo [3]. In den drei von uns gefundenen prospektiven Studien dazu nahmen die nächtlichen Muskelkrämpfe in der Placebo-Gruppe und in der Magnesium-Gruppe mit der Zeit signifikant ab, aber in beiden Gruppen in gleichem Ausmaß [4, 5, 6].
- Auch in der Schwangerschaft, bei der man früher glaubte, für Magnesium einen – wenn auch bescheidenen – positiven Effekt bei den nächtlichen Muskelkrämpfen gefunden zu haben [7, 8], konnte in einer neueren und methodisch besseren Doppelblindstudie keinerlei Unterschied zwischen Magnesium und Placebo gefunden werden [9].
- Das frühere Antimalarikum Chinin, heutzutage in vielen Getränken niedrigdosiert als Bitterstoff verwendet (Bitter Lemon, Tonic Water, Schwepes, Chinotto), kann hingegen in therapeutischer Dosierung gegenüber Placebo die Anzahl und die Stärke der nächtlichen Beinkrämpfe deutlich verringern [10].
- Die Einnahme von Chinin in therapeutisch wirksamen Dosen (Tabletten zu 200 mg, eine oder zwei Tabletten abends) kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Brechreiz, Durchfall) und mit dem seltenen Risiko ernstzunehmender Reaktionen verbunden sein: In den USA erfolgten im Zeitraum 1969–2006 an die U.S. Food and Drug Administration (FDA) 665 Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit ernstem Ausgang, darunter bedrohliche Allergien, Thrombozytopenien, Agranulozytosen, hämolytisch urämisches Syndrom oder kardiale Arrhythmien,

inklusive 93 Todesfälle [11], in den Jahren 2005–2008 wiederum 38 Meldungen ernsthafter Reaktionen, inklusive 24 schwerer hämatologischer Störungen mit 2 Todesfällen [12]. Absolute Risikozahlen lassen sich aus den Mitteilungen der FDA nicht berechnen.

- Wegen der genannten Risiken raten die Autoren von UpToDate [2] und Clinical Evidence [3] von einer breiten Routineanwendung von Chinin gegen die nächtlichen Beinkrämpfe ab.
- In den USA wurden 2006 von der FDA wegen obengenannter Risiken alle chininhaltigen Präparate zur Behandlung der nächtlichen Wadenkrämpfe vom Markt genommen; seitdem ist ein einziges Chinin-Präparat (Qualaquin) noch für die Behandlung der Malaria zugelassen. Die Behandlung der nächtlichen Muskelkrämpfe mit Chinin ist seither eine Off-Label-Behandlung, und die FDA warnte 2010 in einer Sicherheitsmitteilung die Ärzte und die Verbraucher aufgrund der anhaltenden Meldungen ernster Nebenwirkungen, fast durchwegs bei Therapien gegen Beinkrämpfe aufgetreten, ausdrücklich vor dem Off-label-Gebrauch des Antimalariamittels gegen nächtliche Muskelkrämpfe mit den Hinweisen auf die dürftige Evidenz der Wirkung und auf den nach ihrer Meinung negativen Risiko-Nutzen-Profil [12].
- Im Gegensatz dazu ist in Deutschland Chinin unter dem Handelsnamen Limptar® für die Indikation nächtliche Wadenkrämpfe in der Apotheke rezeptfrei erhältlich. In der Schweiz und in Italien ist Chinin rezeptpflichtig und nur für die Indikation Malaria-Behandlung zugelassen. In Österreich sind keine Chinin-Präparate registriert.
- Die Einnahme von Chinin sollte nach Meinung der Autoren der EbM-Guidelines „nur schweren Fällen vorbehalten“ bleiben, und „der Patient sollte in den ersten Therapiewochen genau überwacht werden, um Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Therapie beurteilen zu können“ [1]. Die seltenen, aber schweren hämatologischen Störungen treten laut FDA im Schnitt 13,5 Tage nach Beginn der Einnahme von Chinin auf [12].

- Vitamin E (400 IE täglich über 12 Wochen) konnte bei Hämodialysepatienten die Beinkrämpfe deutlich reduzieren [13], ob es aber auch bei idiopathischen Beinkrämpfen wirkt, ist bisher nicht bekannt [3].
- Verschiedene andere Nahrungsergänzungsmittel und Medikamente wurden mit unterschiedlichem Erfolg bei idiopathischen Beinkrämpfen ausprobiert [2]: Vitamin-B-Komplexe, Kalziumantagonisten (Diltiazem 30 mg oder Verapamil 180 mg abends), Antiepileptika (Gabapentin, Phenytoin oder Carbamazepin in steigender Dosierung), Sedativa (Diphenhydramin 25 mg abends), weitere Antimalarika (Chlorochin 250 mg oder Hydroxychlorochin 200 mg einmal täglich), Muskelrelaxanzien (Carisoprodol, Orphenadrin), Vasodilantien (Nafidrofuryl). Eine Evidenz auf Studienbasis für all diese Therapien steht bisher aus [3].
- Von den nichtmedikamentösen Maßnahmen können laut UpToDate versucht werden: einige Minuten Zyklette-Treten vor dem Schlafengehen, Dehnungsprogramm für die Beinmuskulatur (Dehnung mit Eigengewicht, 10–20 Sekunden, 3 bis 5-mal in Folge, das viermal täglich für eine Woche, dann zweimal täglich nachmittags und vor dem Schlafengehen), Bettdecken am Fußende lose lassen statt einzustecken [2]. Eine Evidenz für die Wirkung dieser nichtmedikamentösen Maßnahmen gibt es allerdings auch nicht [3].

Kommentar

Nächtliche Muskelkrämpfe an den Beinen treten bei älteren Menschen häufig auf, sind aber in den wenigsten Fällen durch Elektrolytstörungen verursacht. Nach heutiger Erkenntnis handelt es sich meist um eine neuropathische Störung des motorischen Neurons der Beinmuskulatur, am häufigsten „idiopathisch“, sprich multifaktoriell und altersbedingt.

Die Behandlung dieser Störung mit Chinin, einem Antimalarikum und Bitterstoff für Getränke, geht bis in die 1930-er Jahre zurück. Die Wirkung ist auch heute noch anerkannt, nur birgt die Therapie auch ein Risiko ernstzunehmender Nebenwirkungen. Zur

Zeit ist Chinin das einzige Mittel, für das es einen Wirkungsnachweis gibt.

Unserer Meinung nach sollten vor Beginn einer Chinin-Behandlung die nichtmedikamentösen Maßnahmen oder Magnesium-, Vitamin- und/oder Mineralsalzpräparate versucht werden, deren Anwendung sicher harmlos ist, und deren Placeboeffekt bei nicht allzu schweren Krämpfen erfolgsversprechend ist.

Für die Medikamente Diphenhydramin, Diltiazem, Verapamil, Gabapentin oder andere Antiepileptika gibt es Berichte einer bessernden Wirkung. Das Ansprechen scheint aber individuell recht unterschiedlich zu sein, und gute Daten gibt es für diese Therapien nicht. Bei diesen Therapien handelt es sich durchwegs um off label use.

Die Behandlung nächtlicher Beinkrämpfe mit Chinin ist in Deutschland sehr verbreitet, das Medikament in der Apotheke rezeptfrei erhältlich. In Italien ist diese Therapie praktisch unbekannt. In der Schweiz, in Österreich und in Italien sind keine zur Behandlung von Beinkrämpfen zugelassene Chinin-Präparate erhältlich; nur ein off label use wäre hier mittels des Malaria-Medikamentes Chinin möglich.

Eine Behandlung mit Chinin ist nicht risikofrei und kann sicherlich nicht als First-line-Therapie betrachtet werden. Da es aber das einzige Mittel ist, für das es einen Wirkungsnachweis gibt, sollte es dem Patienten nicht vorenthalten werden, wenn harmlosere Maßnahmen nicht wirksam sind, er auch nach Erinnerung an die Gutartigkeit der

Krämpfe die Behandlung unbedingt wünscht und auf die Nebenwirkungen und die seltenen, aber ernstzunehmenden Risiken (vor allem die Thrombozytopenie) hingewiesen wurde.

September 2011

*Simon Kostner für das EbM-Team
Südtiroler Akademie für
Allgemeinmedizin SAKAM, Bozen*

Quellen

1. Lauerma H. Restless legs, Akathisie und Muskelkrämpfe. EbM-Guidelines. Artikel ID: ebd00372 (036.010) letztes Update 26.8.2010. Online Version: <http://www.ebm-guidelines.de>
2. Sheon RP. Nocturnal leg cramps. UpToDate. Last literature review version 19.2: Mai 2011 This topic last updated: Juni 15, 2011 Online available: <http://www.uptodate.com> (aufgerufen 30.08.2011)
3. Gavin Young. Leg cramps. Clinical Evidence 2009;03:1113. Search date September 2008
4. 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
5. 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: CR326–30
6. Garrison SR, Birmingham CL, Koehler BE, McCollom RA, Khan KM. The effect of magnesium infusion on rest cramps: randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66: 661–6. Epub 2011 Feb 2
7. Young G, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD000121. DOI: 10.1002/14651858.CD000121
8. 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
9. Nygaard IH, Valbø A, Pethick SV, Bøhmer T. Does oral magnesium substitution relieve pregnancy-induced leg cramps? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141: 23–6. Epub 2008 Sep 3
10. El-Tawil S, AlMusa T, Valli H, Lunn MP, El-Tawil T, Weber M. Quinine for muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Dec 8;(12):CD005044
11. U.S. Food and Drug Administration Medwatch: Quinine products. December 12, 2006 www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150746.htm. (aufgerufen 07.09.2011)
12. U.S. Food and Drug Administration. Qaliquin (quinine sulfate): New Risk Evaluation and Mitigation Strategy – Risk of serious hematological reactions. UPDATED 08/04/2010. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm218424.htm (aufgerufen 07.09.2011)
13. El-Hennawy AS, Zaib S.A selected controlled trial of supplementary vitamin E for treatment of muscle cramps in hemodialysis patients. *Am J Ther* 2010; 17: 455–9