

# NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Nachtelijke spierkrampen in de benen

M.M. Verduijn, H. Folmer, L.W. Draijer

## Inleiding

Nachtelijke spierkrampen zijn plotseling optredende, pijnlijke, onwillekeurige, doorgaans in de kuitspier gelokaliseerde contracties die 's nachts optreden en de slaap verstoren. De krampen kunnen seconden tot zelfs minuten aanhouden en aanvalsgewijs optreden. Soms treden ze op in episodes van enkele dagen tot weken waarin ze zich herhalen. Dit beeld wordt in de praktijk nogal eens verward met het restless legs-syndroom (RLS) en de periodic leg movement disorder (PLMD). Voor een beknopte beschrijving van deze beelden wordt verwezen naar de NHG-Standaard Slaapproblemen en slaappmiddelen.

## Achtergronden

### Epidemiologie

Gegevens over de prevalentie van nachtelijke spierkrampen in de huisartsenpraktijk zijn niet bekend. De meeste mensen zullen de huisarts voor deze klacht niet bezoeken. Bij naar schatting 2% van de mensen komen nachtelijke spierkrampen wekelijks voor. Spierkrampen komen vaker voor bij vrouwen en bij ouderen met comorbiditeit, in het bijzonder bij neurologische en cardiovasculaire ziekten.<sup>1</sup>

### Etiologie, pathogenese en natuurlijk beloop

Spierkrampen verhardten door langdurige contractie de aangedane spier en kunnen optreden in been, kuit of voet. De ernst, de frequentie en het patroon waarmee de spierkrampen optreden zijn wisselend en onvoorspelbaar: er kunnen sporadisch klachten optreden tot elke nacht, soms een aantal weken achter elkaar. De aanvallen duren in het algemeen niet langer dan tien minuten, bij uitzondering kunnen ze meerdere uren aanhouden.<sup>2</sup>

Vanuit de pathofysiologie zijn er twee theorieën: die van abnormaal prikkelbare motorische zenuwuiteinden en die van hyperactiviteit van motorische neuronen met als gevolg snelle contracties van verschillende spiergroepen.

### Auteursgegevens

M.M. Verduijn, apotheker en wetenschappelijk medewerker NHG, H. Folmer, huisarts en senior wetenschappelijk medewerker NHG, L.W. Draijer, huisarts en wetenschappelijk medewerker NHG.

Tabel 1 Situaties waarbij spierkrampen vaker kunnen voorkomen

Situatie	Voorbeelden
Verstoring van de zout- en elektrolytenhuishouding	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zwangerschap (er kan een relatief magnesiumtekort ontstaan door een fysiologisch veranderde extra- en intracellulaire vochtverdeling)</li> <li>- dialyse</li> <li>- te weinig drinken</li> </ul>
Afwijkingen aan bloedvaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- spataderen (zie NHG-Standaard Varices)</li> </ul>
Levercirrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alcoholisme</li> </ul>
Schildklierafwijkingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypothyreoïdie (zie NHG-Standaard Schildklierandoeningen)</li> </ul>
Afwijkingen aan zenuwen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- perifere neuropathie</li> <li>- radiculopathie</li> </ul>
Geneesmiddelgebruik	<ul style="list-style-type: none"> <li>- calciumantagonisten (nifedipineachtigen)</li> </ul>

De oorzaak van nachtelijke spierkrampen is onbekend. Verondersteld wordt dat spierkrampen kunnen samenhangen met specifieke situaties zoals na (intensief) sporten of repeterende bewegingen en belasting van de kuitspier. Er zijn situaties waarbij nachtelijke spierkrampen vaker voorkomen (zie tabel 1). Er is geen associatie aangetoond tussen diabetes mellitus en het optreden van nachtelijke spierkrampen. Het is niet bekend of erfelijkheid een rol speelt. Er is onvoldoende betrouwbaar onderzoek naar de mogelijke associatie tussen het gebruik van specifieke geneesmiddelgroepen en het optreden van nachtelijke spierkrampen. Spierkrampen worden soms wel beschreven als mogelijke bijwerking van calciumantagonisten (nifedipineachtigen).<sup>3</sup>

## Diagnostiek

### Anamnese

De huisarts vraagt naar:

- ernst en lokalisatie van de krampen;
- duur en frequentie van de kramp (aanvalsgewijs?);
- aantal nachten met verstoorde nachtrust en last daarvan overdag;
- reeds geprobeerde behandelingen of zelfzorgmiddelen;
- uitlokkende factoren aan te wijzen? (zoals zwangerschap);
- geneesmiddel- (calciumantagonisten) of alcoholgebruik;
- comorbiditeit (afwijkingen aan spieren of gewrichten, neurologische en cardiovasculaire ziekten, spataderen, nier- of leverfunctiestoornis, hemodialyse, schildklierandoeningen).

### Lichamelijk onderzoek

Het lichamelijk onderzoek omvat inspectie van het been en/of de voet. De huisarts let op de aanwezigheid van spataderen. Verricht bij het vermoeden van perifeer arterieel

vaatlijden of neurologische stoornissen verder lichamelijk of aanvullend onderzoek.

### Evaluatie en differentiaaldiagnose

De diagnose wordt gesteld op basis van anamnese, met name op aanwezigheid van pijn, tijdstip ('s nachts) en lokalisatie (been, kuit of voet). Als de krampen verspreid over het lichaam voorkomen, kan dat wijzen op een interne oorzaak zoals een verstoring van de mineraalhuishouding.

Differentiaaldiagnostisch komen in aanmerking:

- RLS (brandende, kriebelende sensaties in met name de onderste extremiteiten, die vooral of uitsluitend in rust optreden en kunnen zorgen voor inslaapproblemen);
- PLMD (schokkende, pijnloze bewegingen van de benen die tijdens de slaap optreden en waarvan de patiënt of diens partner wakker kunnen worden);
- perifere neuropathie (pijn, gevoelloosheid, tinteling, zwelling of verkleuring van een deel van het been);
- perifeer arterieel vaatlijden (tijdens lichamelijke inspanning treedt pijn op in de beenspieren, die verdwijnt bij rust en opnieuw optreedt bij inspanning).<sup>4</sup>

## Beleid

### Voorlichting, preventie en niet-medicamenteuze adviezen

Voorlichting over uitlokkende factoren en vermijding daarvan is van belang. Kuitkrampen tijdens de zwangerschap verdwijnen na de zwangerschap in het algemeen vanzelf. Geef voorlichting over het mogelijk wisselende en onvoorspelbare beloop van spierkrampen. Als er sprake is van (mogelijk) uitlokkende factoren – zoals spierbelasting, te weinig drinken of het dragen van hoge hakken –, geef de patiënt dan in overweging deze te vermijden. Men kan de patiënt advi-

## In de literatuur beschreven behandelopties

De niet-medicamenteuze behandelopties zijn zoals gebruikelijk niet onderzocht en berusten vooral op ervaring. In het enige onderzoek naar preventieve strekoefeningen werd geen effect aangetoond.<sup>5</sup> Kinine verandert wel het aantal, maar niet de ernst van de spierkrampen en doet de spierkrampen niet verdwijnen, terwijl bijwerkingen regelmatig optreden. De klinische relevantie van kinine is onduidelijk.

Effectiviteit niet onderzocht en klein risico op bijwerkingen:

- goede schoenen, verandering van slaaphouding, rekoefeningen, massage, warm bad, voldoende vochtinname.<sup>5</sup>

Mogelijk gunstig effect maar risico op (ernstige) bijwerkingen:

- (hydro)kinine.<sup>6</sup>

Effectiviteit wel onderzocht maar niet aangetoond:

- magnesiumzouten,<sup>7</sup> vitamine-B-complex,<sup>8</sup> calciumzouten,<sup>9</sup> vitamine E.<sup>10</sup>

seren bij het optreden van kramp de kuitspier te rekken door dorsale flexie van de voet en tenen.

## Medicamenteuze therapie

Overweeg bij nachtelijke spierkrampen alleen geneesmiddelen voor te schrijven als de klachten ernstig zijn en ondanks niet-medicamenteuze adviezen aanhouden. Het gebruik van dopamineagonisten, zoals bij RLS, heeft bij nachtelijke spierkrampen géén zin.

### (Hydro)kinine

In Nederland is voor gebruik bij nachtelijke spierkrampen alleen hydrokinine op de markt. Dit middel is ook zonder recept verkrijgbaar (UAD = uitsluitend apotheek of drogist). Overweeg een proefbehandeling met hydrokinine alleen bij niet-zwangeren met aanhoudende, ernstige klachten die gepaard gaan met slaapproblemen (en klachten daarvan overdag). Dosering: bij het avondeten 2 tabletten van 100 mg en voor het slapen gaan 1 tablet van 100 mg. Evalueer het effect na twee tot vier weken.

Bijwerkingen die regelmatig optreden, zijn hoofdpijn, tinnitus, duizeligheid (en vooral bij ouderen toename van de valkans), bittere smaak en maag-darmklachten. Daarnaast is na kortdurend gebruik van therapeutische doseringen reversibel gehoorverlies beschreven. Ernstige overgevoelighedsreacties (hemolytisch-uremisch syndroom) zijn zeldzaam.<sup>6</sup>

Staat ook bij gewenst effect de behandeling na twee tot vier weken en ga na of de klachten wegblijven.<sup>11</sup> Geef, als de klachten terugkomen, opnieuw voor twee weken hydrokinine.

Langdurig gebruik van hydrokinine wordt afgeraden. Instrueer de patiënt om bij het optreden van ernstige bijwerkingen contact op te nemen. Geef tijdens de zwangerschap géén hydrokinine.

## Totstandkoming

De NHG-Farmacotherapeutische richtlijnen zijn zonder ondersteuning van een werkgroep en met een beperkte commentaaronde tot stand gekomen. De gegevens in de paragrafen 'Achtergronden' en 'Diagnostiek' zijn voornamelijk ontleend aan bestaande richtlijnen, overzichtsartikelen en leerboeken. Het farmacotherapeutisch beleid is zoveel mogelijk gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijke onderzoeksartikelen (systematische reviews, meta-analyses en RCT's). Commentaar is ontvangen van het CVZ en het WINAp. Vermelding als referent betekent niet dat de referent de richtlijn inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

In juni 2008 werd de richtlijn geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

© 2008 Nederlands Huisartsen Genootschap

## Noten

### Noot 1

#### Epidemiologie

Er is geen eenduidige ICPC-codering voor nachtelijke spierkrampen. Waarschijnlijk worden ze wisselend gecodeerd onder de algemene ICPC-codes L14 Been/dijbeen symptomen/klachten of N06 Andere sensibiliteitsstoornis/onwillekeurige bewegingen (N06.1) of – ten onrechte – onder N04 Restless legs. Ongeveer 2% van de Nederlandse bevolking heeft naar schatting wekelijks last van nachtelijke spierkrampen [Jansen 1997]. De krampen kunnen in alle leeftijdsgroepen voorkomen, maar de incidentie neemt toe met de leeftijd vanaf 12 jaar [Leung 1999]. De prevalentie in een Brits onderzoek onder 365 spreekuurbezoekers van > 65 jaar (gemiddelde leeftijd 78,5 jaar) was 50% [Abdulla 1999]. Van de vrouwelijke spreekuurbezoekers had 56% last van spierkrampen en van de mannelijke spreekuurbezoekers 40%. Veertig procent van degenen die spierkrampen hadden, hadden daarvoor de huisarts geraadpleegd. Over het al dan niet voorkomen van nachtelijke spierkrampen in verschillende bevolkingsgroepen zijn geen gegevens gevonden.

### Noot 2

#### Beloop

Het beloop van nachtelijke spierkrampen is wisselend en onvoorspelbaar. Zowel de frequentie als het patroon varieert. Soms treden sporadisch klachten op, soms elke nacht. De aanvallen duren meestal niet langer dan tien minuten, maar soms kunnen ze meerdere uren aanhouden. Klachten kunnen elke nacht optreden of intermitterend, soms in episodes van een aantal weken achter elkaar [Kanaan 2001]. Pathofysiologisch zijn er twee mogelijke verklaringen: er zou sprake kunnen zijn van abnormaal prikkelbare motorische zenuwuiteinden of er zou op spinaal niveau sprake kunnen zijn van instabiliteit van de voorhoorncellen, wat dan zou kunnen leiden tot hyperactiviteit van motorische neuronen en snelle contracties van verschillende spiergroepen. In de literatuur worden verschillende typen nachtelijke spierkramp beschreven [Kanaan 2001, Shaker 2005, Inan-Arslan 2006]. Omdat

deze indeling geen consequenties heeft voor het beleid, wordt deze hier niet beschreven.

### Noot 3

#### Oorzaken en uitlokkende factoren

De oorzaak van nachtelijke spierkrampen is meestal niet bekend (idiopathisch). Sommige activiteiten met repeterende bewegingen, zoals bij sport, kunnen de kramp uitlokken [Kanaan 2001, Young 2006, Inan-Arslan 2006]. Uit patiëntcontroleonderzoek blijkt dat spierkrampen vaker voorkomen tijdens zwangerschap, bij aanwezigheid van spataderen [Hirai 2000] en als complicatie bij levercirrose bijvoorbeeld bij alcoholisme [Baskol 2004]. Van de patiënten met spataderen zou 40% meer dan driemaal per week een aanval van nachtelijke spierkrampen hebben [Veraart 2002]. Er is geen onderzoek gevonden naar de rol van erfelijkheid bij het optreden van nachtelijke spierkrampen.

In het in noot 1 beschreven Britse cross-sectionele onderzoek bleken spierkrampen bij ouderen geassocieerd te zijn met perifere vasculaire aandoeningen (OR 2,6; 95%-BI 1,68 tot 4,18) en artrose (OR 1,7; 95%-BI 1,09 tot 2,73). Hartfalen, hypertensie, diabetes mellitus en CVA waren niet significant geassocieerd met nachtelijke spierkrampen, evenmin als het gebruik van specifieke geneesmiddelgroepen, inclusief de diuretica [Abdulla 1999]. Uit een Amerikaans retrospectief onderzoek onder 50 gebruikers van kininesulfaat bleek dat cardiovasculaire en neurologische aandoeningen (perifere neuropathie en radiculopathie) vaker voorkwamen bij patiënten met spierkrampen dan bij de controlegroep [Haskell 1997]. De opvallendste verschillen betroffen het voorkomen van perifere vasculaire aandoeningen (34% versus 12%,  $p = 0,009$ ) en perifere neurologische aandoeningen (12% versus 0%,  $p = 0,012$ ). Daarnaast gebruikten patiënten met spierkrampen meer geneesmiddelen; dit zal mede samenhangen met de grotere comorbiditeit. Ook uit dit onderzoek bleek dat het gebruik van specifieke geneesmiddelgroepen niet geassocieerd is met het optreden van spierkrampen. In de literatuur worden kuitspieren sporadisch als mogelijke bijwerking beschreven van calciumantagonisten (nifedipine, amlodipine) [Kanaan 2001, Inan-Arslan 2006, Aronson 2006].

In een aantal overzichtsartikelen wordt beschreven dat nachtelijke spierkrampen vaker voorkomen bij zwangerschap, verstoringen van de elektrolytenbalans, perifere vasculaire en neuropathische aandoeningen, dialyse, schildklier-aandoeningen en alcoholisme [Kanaan 2001, Young 2006, Inan-Arslan 2006]. Een oorzakelijk verband met nachtelijke kuitspieren is echter niet aangetoond. Over de rol van erfelijke aanleg zijn geen gegevens gevonden.

**Conclusie:** De oorzaak van het optreden van nachtelijke spierkrampen in de benen is meestal niet bekend. Een aantal mogelijke oorzaken wordt beschreven, maar het oorzakelijke verband is meestal niet aangetoond. Wel is aangetoond dat nachtelijke spierkrampen in de benen vaker voorkomen tijdens zwangerschap, bij aanwezigheid van spataderen en als complicatie bij levercirrose.

### Noot 4

#### Differentiaaldiagnose

In een aantal overzichtsartikelen worden RLS, PLMD, perifere neuropathie en perifeer arterieel vaatlijden beschreven in de differentiaaldiagnose van nachtelijke spierkrampen [Kanaan 2001, Shaker 2005, Inan-Arslan 2006].

### Noot 5

#### Preventieve maatregelen

In de literatuur wordt een aantal maatregelen geadviseerd om nachtelijke spierkrampen 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 voeteinde losmaken en/of slapen in buikligging met de voeten hangend over het voeteinde en de tenen richting vloer [Inan-Arslan 2006, 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. In een Britse RCT werden 191 patiënten (> 60 jaar) die in de huisartsenpraktijk met kinine behandeld werden voor nachtelijke spierkrampen gerandomiseerd in vier groepen. Een groep stopte gedurende zes weken met kinine en kreeg strekoefeningen, een groep stopte met kinine en kreeg placebo-oefeningen (dat wil zeggen niet-strekoefeningen), een groep combineerde kininegebruik met strekoefeningen en een groep combineerde kinine met placebo-oefeningen. Na zes weken mochten de patiënten zelf kiezen of ze kinine namen en of ze met de strekoefeningen wilden doorgaan. De uitkomstmaat was de frequentie van spierkrampen gedurende de laatste vier weken. De intention to treat-analyse toonde aan dat de groep die de eerste zes weken geen kinine kreeg en wel strekoefeningen, vergeleken met de groep die geen kinine kreeg en placebo-oefeningen, na nog eens zes weken géén verschil liet zien in het aantal patiënten dat de laatste vier weken geen kinine nodig had (OR 0,73; 95%-BI 0,27 tot 1,98). De kinineconsumptie verminderde dus niet door preventieve strekoefeningen [Coppin 2005]. De onderzoekers gingen ervan uit dat het kininegebruik correspondeert met het optreden van nachtelijke spierkrampen. De strekoefeningen hadden ook geen effect op de ernst en of pijnlijkheid van de spierkramp in vergelijking met placebo-oefeningen.

**Conclusie:** zoals gebruikelijk is de effectiviteit van de meeste preventieve maatregelen niet onderzocht. Ze berusten vooral op ervaring. Ze zijn niet schadelijk en patiënten kunnen desgewenst de adviezen uitproberen, mede omdat er geen effectieve, veilige farmacotherapeutische behandeling voorhanden is die nachtelijke spierkrampen laat verdwijnen.

#### Noot 6

##### (Hydro)kinine

**Werkking:** (hydro)kinine verlengt de refractaire periode van de spier en verlaagt de excitatiedrempel, waardoor de spier minder snel samentrekt. Het verlaagt de prikkelbaarheid van de motorische eindplaat waardoor deze minder reageert op herhaalde zenuwstimulatie en op acetylcholine. De klinische relevantie van deze eigenschappen is onduidelijk.

**Werkzaamheid:** een meta-analyse van zeven RCT's (4 gepubliceerde en 3 niet-gepubliceerde die via de Food en Drug Administration opgevraagd waren, 409 patiënten) vond dat vier weken gebruik van kininesulfaat (variërend van 200 tot 500 mg per dag) de frequentie van idiopathische nachtelijke spierkrampen verlaagt ten opzichte van placebo (RR 0,21; 95%-BI 0,12 tot 0,30) [Man-Son-Hing 1998]. Tijdens de behandeling met kinine was de absolute afname van het aantal krampen gemiddeld 3,60 (95%-BI 2,15 tot 5,05) ten opzichte van de placebogroep, waarin gemiddeld 17 nachtelijke spierkrampen werden geregistreerd. De klinische relevantie hiervan lijkt niet groot. Het risicoverschil was 22% (95%-BI 12 tot 30%) en het NNT (voor 3 tot 4 krampen per nacht minder) was 5 [Man-Son-Hing 1998, Inan-Arslan 2006]. In deze meta-analyse toonden de gepubliceerde RCT's een hogere effectiviteit van kinine dan de niet-gepubliceerde RCT's: 8,83 minder krampen in de gepubliceerde RCT's (95%-BI 4,16 tot 13,49) versus 2,45 minder krampen in de ongepubliceerde RCT's (95%-BI 1,03 tot 3,87). Beperkingen van deze meta-analyse zijn dat in de geïncludeerde onderzoeken verschillende doseringen kinine gebruikt zijn, dat één onderzoek bij uitsluitend mannen uitgevoerd is en dat de follow-up in alle onderzoeken beperkt was tot twee of vier weken.

Ook in een Nederlandse RCT (102 patiënten) die vanwege de taal niet in de meta-analyse is meegenomen bleek dat twee weken lang 200 mg hydrokinine voor het avondeten en 100 mg voor het slapen zorgde voor een afname van het aantal krampen (OR 0,22; 95%-BI 0,18 tot 0,27) en een afname van het aantal nachten met krampen (OR 0,24; 95%-BI 0,17 tot 0,34). Het risicoverschil was 35% en het NNT was 3 [Jansen 1997, Inan-Arslan 2006].

Ook in een later verschenen Duitse RCT (98 patiënten uit de huisartsenpraktijk) gaf twee weken lang 200 mg kinine voor het avondeten en 200 mg voor het slapen een afname van het aantal krampen (OR 0,36; 95%-BI 0,28 tot 0,46) en het aantal nachten met krampen (OR 0,36; 95%-BI 0,27-0,50). Hier was het risicoverschil 25% en het NNT was 4 [Diener 2002, Inan-Arslan 2006].

Daarnaast is nog een kleine RCT (cross-over) gevonden waarbij slechts 13 oudere patiënten (≥ 75 jaar) kinine voor nachtelijke spierkrampen gebruikten en als hun eigen controlepersoon optraden [Woodfield 2005]. Dit onderzoek was zo opgesteld dat elke patiënt gedurende een periode blind en at random behandeld werd met kinine of met placebo. Van de tien patiënten die het onderzoek afronden hadden er drie (30%) een significante vermindering van het totale aantal krampen gedurende de twaalf weken dat ze kinine slikten ( $p < 0,05$ ). Zes patiënten (60%) hadden wel minder krampen tijdens kininegebruik maar bij hen was het verschil niet significant ten opzichte van de placeboweken. Eén patiënt (10%) had tijdens kininegebruik net zo veel krampen als tijdens gebruik van placebo. Gemiddeld hadden patiënten minder krampen tijdens het gebruik van kinine dan tijdens placebo (12,9 versus 36,5) [Woodfield 2005].

In een andere RCT (cross-over) werd de effectiviteit en veiligheid van een voor nachtelijke spierkrampen afwijkend hoge dosering kininesulfaat (200 mg voor het avondeten en 300 mg voor het slapen gaan), vitamine E (800 U voor het slapen gaan) en placebo gedurende vier weken vergeleken bij 27 mannen (38-73 jaar) met zes of meer been- en kuitkrampen per maand (wash-outperiode vier weken). Kininesulfaat verminderde de frequentie, maar niet de ernst van de spierkrampen: 13 van de 27 patiënten hadden tenminste 50% minder krampaanvallen. Ook verstoring van de slaap trad minder op in de kininegroep (9 nachten met krampen bij kinine versus 14 nachten bij vitamine E en 15 nachten bij placebo) [Connolly 1992].

**Bijwerkingen:** kinine staat bekend om zijn zelden voorkomende maar ernstige en fatale overgevoeligheidsreacties, zoals kininegeïnduceerde trombocytopenie. De karakteristieke huiduitslag die samenhangt met het optreden van trombocytopenie kan zelfs al optreden na inname van minimale hoeveelheden kinine via tonic en bitter lemon. Kinine kan via kinineafhankelijke antilichamen voor bloedcellen het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) induceren. De antilichamen veroorzaken endotheelschade die kan resulteren in nefropathie, microangiopathische hemolytische anemie en trombocytopenie. Het HUS kan in verschillende varianten en ook gedeeltelijk optreden [Schattner 1998, Crum 2000, Knower 2003, Glynne 1999]. In de literatuur zijn vijftien 'case reports' van HUS gevonden [Knower 2003]. Andere bijwerkingen zijn minder ernstige maag-darmklachten, bittere smaak en fotosensitiviteit [Dawson 1995], hoofdpijn, angio-oedeem en levertoxiciteit [Farver 1999] en tinnitus (NNH 50; 95%-BI 27 tot 230) [Man-Song-Hing 1998, Bouvy 1999]. Minder vaak treden hypoglykemie en nierinsufficiëntie op. Langdurig gebruik van een normale tot hoge dosering kinine door daarvoor gevoelige personen kan leiden tot 'cinchonisme': een symptomencomplex met vertigo, misselijkheid, tinnitus, visus- en gehoorstoornissen [Oosterhuis 2007] tot zelfs blindheid. Bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb is een aantal goed gedocumenteerde meldingen

van (reversibele) bilaterale gehoorstoornissen geregistreerd die zich al binnen een aantal weken na de start met normale doseringen hydrokinine ontwikkelden [Oosterhuis 2007, Bouvy 1999]. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor kinine of verwante stoffen (hydrokinine, kinidine), G6PD-deficiëntie, neuritis optica en tinnitus. Voorzichtigheid is geboden bij atriumfibrilleren, (ernstige) hartafwijkingen en myasthenia gravis.

**Zwangerschap:** (hydro)kinine kan schadelijk zijn als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Het kan een abortus opwekken. Zeer hoge doses zijn teratogeen gebleken. Het gebruik van hydrokinine door zwangere vrouwen om nachtelijke spierkrampen te voorkomen wordt afgeraden [Commissie Farmaceutische Hulp 2008].

**Conclusie:** (hydro)kinine is effectief in het verminderen van het aantal, maar niet de ernst van de nachtelijke spierkrampen bij niet-zwangere. De spierkrampen verdwijnen niet door (hydro)kinine. Er is alleen kortdurend onderzoek beschikbaar en de resultaten zijn wisselend, waarbij het gepubliceerde onderzoek een duidelijk grotere effectiviteit laat zien dan het niet-gepubliceerde FDA-onderzoek. De regelmatig optredende tinnitusklasten, de gehoorstoornissen en de ernstige overgevoeligheidsreacties die (hydro)kinine kan veroorzaken, maken het gebruik van (hydro)kinine bij nachtelijke spierkrampen omstreken. De optimale dosering en behandelingsduur van (hydro)kinine bij nachtelijke spierkrampen kan niet onderbouwd worden. In Nederland is alleen hydrokinine voor gebruik bij nachtelijke spierkrampen op de markt (tabletten van 100 mg). Bij aanhoudende ernstige klachten van nachtelijke spierkrampen en slaapproblemen waardoor ook overdag klachten ontstaan, kan gedurende twee tot vier weken een proefbehandeling met hydrokinine overwogen worden. Monitoren van de effectiviteit en veiligheid van deze behandeling wordt geadviseerd [Anonymus 2007]. Het gebruik van hydrokinine tijdens zwangerschap wordt afgeraden.

#### Noot 7

##### Magnesium

**Werkzaamheid:** in een twaalf weken durende RCT (cross-over, 68 patiënten met twee of meer nachtelijke spierkrampen per week gedurende ten minste drie maanden, uitval 21 patiënten) had 1 dd 300 mg magnesium (in de citraatvorm) gedurende de laatste vier weken van het onderzoek geen effect op frequentie, aard en duur van spierkramp in vergelijking met placebo [Roffe 2002]. Een andere RCT (cross-over, 45 patiënten met zes of meer nachtelijke spierkrampen in de afgelopen maand) vond na een maand ook geen verschil in het aantal krampen tussen de groep die 2 dd 900 mg magnesiumcitraat kreeg en de placebogroep (aantal krampen 11,8 met magnesium versus 11,1 met placebo,  $p = 0,59$ ). Ook bij dit onderzoek kwamen ook in de placebogroep minder spierkrampen voor [Frusso 1999].

Een Cochrane-review [Young 2002] beschrijft een redelijk goed uitgevoerde RCT (maar de randomisatiemethode is niet beschreven) waarin de effectiviteit van magnesiumkauwtabletten (overeenkomend met 5 mmol magnesium, 1 tablet 's morgens, 2 tabletten 's avonds) vergeleken werd met placebokuwtabletten gedurende drie weken bij 73 zwangere vrouwen (22-36 weken zwangerschap) met spierkrampen die niet eerder medicatie voor de spierkrampen gebruikten [Dahle 1995]. De magnesiumspiegels van de vrouwen waren kleiner of gelijk aan de referentiewaarden, zoals regelmatig gezien wordt bij gezonde zwangere vrouwen. In de magnesiumgroep hadden 23 van de 34 vrouwen nog kramp, versus 33 van de 35 in de placebogroep (OR 0,18; 95%-BI 0,05 tot 0,60) (absoluut risico 0,26, relatief risico 0,72; 95%-BI 0,56 tot 0,92) [Young 2002].

In een later verschenen onderzoek bij 84 zwangere vrouwen met nachtelijke spierkrampen werd de effectiviteit van 1 dd 500 mg calciumcarbonaat in groep 1 (21 vrouwen) na vier weken vergeleken met 2 dd 7,5 mmol magnesium in groep 2 (21



vrouwen), met 3 dd 100 mg vitamine B<sub>1</sub> plus 40 mg vitamine B<sub>6</sub> in groep 3 (21 vrouwen) en met een groep 4 (21 vrouwen) die geen behandeling ontving [Sohrabvand 2006]. Magnesium verminderde het aantal spierkrampen niet significant ten opzichte van de groep die geen behandeling ontving, maar er zijn slechts 21 vrouwen onderzocht.

**Bijwerkingen:** vooral diarree, minder vaak komen misselijkheid en overgeven voor. In de eerste RCT kwam in de magnesiumgroep 30% diarree voor, in de placebogroep 17%, een niet-significant verschil ( $p = 0,1$ ). In de tweede RCT kwamen bijwerkingen zoals diarree, misselijkheid en overgeven in beide groepen even vaak voor.

**Zwangerschap:** magnesiumpreparaten mogen in normale dosering tijdens de zwangerschap worden gebruikt [Schaefer 2007].

**Conclusie:** er is enig bewijs voor de effectiviteit van magnesium (overeenkomend met 15 mmol per dag; 5 mmol magnesium komt overeen met ongeveer 200 mg magnesiumoxide) bij zwangere vrouwen met nachtelijke spierkrampen, al is die ook tegenstrijdig. Bij niet-zwangere patiënten is geen effectiviteit aangetoond. De onderzoeken bij niet-zwangere vrouwen hebben een cross-overopzet en zijn niet makkelijk te interpreteren, bovendien zijn het kleine onderzoeken met een aanzienlijke uitval. Grote RCT's met langere follow-up zijn nodig om de effectiviteit van magnesium bij nachtelijke spierkrampen te onderbouwen [Young 2006].

## Noot 8

### Vitamine-B-complex forte

**Werkzaamheid:** een klein opgezet, placebogecontroleerd onderzoek onder ouderen met nachtelijke spierkrampen en daardoor slaapproblemen ( $n = 28$ , leeftijd  $> 65$ , gemiddelde bloeddruk 148/85), onderzocht de werking van 3 dd vitamine-B-complex forte (vitamine B<sub>1</sub> 50 mg, vitamine B<sub>2</sub> 5 mg, Vitamine B<sub>6</sub> 30 mg, vitamine B<sub>12</sub> 250 microg). De gemiddelde score voor nachtelijke spierkrampen was bij aanvang van het onderzoek zowel in de vitamine-B-groep als in de placebogroep  $7,9 \pm 1,2$ . Na twaalf weken was de score in de vitamine-B-groep lager dan in de placebogroep ( $2,6 \pm 2,5$  versus  $8,2 \pm 0,7$ ,  $p < 0,001$ ). Achtentwintig procent van de patiënten in de vitamine-B-groep bereikte nagenoeg gehele remissie en 57% bereikte significante reductie van klachten [Chan 1998].

In een ander onderzoek bij 84 zwangere vrouwen met nachtelijke spierkrampen werd de effectiviteit van 1 dd 500 mg calciumcarbonaat in groep 1 (21 vrouwen) na vier weken vergeleken met 2 dd 7,5 mmol magnesium in groep 2 (21 vrouwen), met 3 dd 100 mg vitamine B<sub>1</sub> plus 40 mg vitamine B<sub>6</sub> in groep 3 (21 vrouwen) en met een groep 4 (21 vrouwen) die geen behandeling ontving [Sohrabvand 2006]. In de vitamine-B-groep verminderde het aantal spierkrampen significant ten opzichte van de placebogroep (OR 7,5; 95%-BI 1,7 tot 32).

**Conclusie:** het bewijs voor de effectiviteit van vitamine-B-complex bij nachtelijke spierkrampen bij zowel zwangere als niet-zwangere is zwak (twee kleine onderzoeken) en een pathofysiologisch mechanisme ontbreekt. Grote RCT's met langere follow-up zijn nodig om de effectiviteit te onderbouwen. Vitamine-B-complex wordt niet geadviseerd bij nachtelijke spierkrampen.

## Noot 9

### Calcium

**Werkzaamheid:** Een Cochrane-review [Young 2002] beschrijft het gebruik van calciumzouten bij zwangere vrouwen met nachtelijke spierkrampen. Er werden twee RCT's van matige kwaliteit gevonden. In de eerste RCT (42 zwangere vrouwen) verbeterden de krampen door 2 dd 100 mg calcium versus geen behandeling (2/21 versus 18/21; OR 0,05; 95%-BI 0,02 tot 0,17). Uit de tweede RCT (60 zwangere vrouwen) bleek geen verschil in krampen door 2 dd 100 mg calcium versus 2 dd vitamine C (11/30 versus 8/30; OR 1,58; 95%-BI 0,54 tot 4,63) [Young2002]. In een ander onderzoek bij 84 zwangere vrouwen met nachtelijke spierkrampen werd de effectiviteit van 1 dd 500 mg calciumcarbonaat in groep 1 (21 vrouwen) na vier weken vergeleken met 2 dd 7,5 mmol magnesium in groep 2 (21 vrouwen), met 3 dd 100 mg vitamine B<sub>1</sub> plus 40 mg vitamine B<sub>6</sub> in groep 3 (21 vrouwen) en met een groep 4 (21 vrouwen) die geen behandeling ontving [Sohrabvand 2006]. Calciumcarbonaat verminderde het aantal spierkrampen niet significant, maar de onderzochte patiëntengroep is klein. Doordat in het eerste onderzoek een placebogroep ontbrak en in het tweede onderzoek vitamine C als placebo gebruikt is, is het niet mogelijk om de effectiviteit van calcium bij nachtelijke spierkrampen te beoordelen.

**Conclusie:** er is geen bewijs voor de werkzaamheid van calcium bij nachtelijke spierkrampen bij zwangere vrouwen. Bij niet-zwangere is de effectiviteit van calcium bij nachtelijke spierkrampen niet onderzocht.

## Noot 10

### Vitamine E

**Werkzaamheid:** In een cross-sectioneel onderzoek onder 120 zwangere vrouwen (25-28 weken zwangerschap, uitval 15 vrouwen) met nachtelijke spierkrampen gaf 45 dagen 1 dd 100 mg vitamine E een even grote krampvermindering als 3 dd 8 ml magnesiumsuspensie 8% of 1 dd 500 mg calciumcarbonaat. Vijfenvertig dagen na staken van de behandeling had de vitamine-E-groep minder en minder ernstige krampen, dan de andere twee groepen ( $p < 0,001$ ) [Shahraki 2006].

In een RCT (cross-over) werd de effectiviteit en veiligheid van kinesiulfaat (200 mg voor het avondeten en 300 mg voor het slapen gaan), vitamine E (800 U voor het slapen gaan) en placebo gedurende vier weken vergeleken bij 27 mannen (38-73 jaar) met zes of meer spierkrampen per maand (wash-outperiode vier weken). Vitamine E was niet effectief in het verminderen van de frequentie en ernst van de spierkrampen of slaapproblemen (14 nachten met spierkrampen met vitamine E versus 15 nachten met placebo,  $p > 0,05$ ) [Connolly 1992].

**Conclusie:** de effectiviteit van vitamine E bij nachtelijke spierkrampen bij zowel zwangere als niet-zwangere is onduidelijk, een pathofysiologisch mechanisme ontbreekt. Grote, goed opgezette RCT's met langere follow-up zijn nodig om de effectiviteit te onderbouwen.

## Noot 11

### Effectiviteit en veiligheid van (hydro)kinine

In de in noot 4 beschreven twaalf weken durende Britse RCT lag de kinineconsumptie in de groep die de eerste zes weken gestopt was met kinine, ook in de laatste vier weken waarin zij desgewenst weer mochten starten met kinine, lager dan in de groep die in de eerste zes weken het kininegebruik handhaafde en daarna zelf mocht kiezen of ze kinine namen (OR 3,32; 95%-BI 1,37 tot 8,06). Het advies om kininegebruik gedurende zes weken te stoppen had geen effect op frequentie, ernst of pijnlijkheid van de spierkrampen [Coppin 2005].

**Conclusie:** omdat gegevens over de effectiviteit en veiligheid van (hydro)kinine na vier tot twaalf weken ontbreken en omdat er aanwijzingen zijn dat staken van kinine geen effect heeft op frequentie of ernst van de spierkrampen, wordt alleen kortdurende behandeling met hydrokinine geadviseerd.

## Literatuur

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie <http://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.

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.

Anonymus. Nocturnal leg cramps and quinine therapy. *Aust J Pharm* 2007;88:68.

Aronson JK. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.

Baskol M, Ozbakir O, Coskun R, Baskol G, Saraymen R, Yucesoy M. The role of serum zinc and other factors on the prevalence of muscle cramps in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:524-9.

Bouvy ML, Brinkmann JFM, Jansman FGA. Oor-suizen (tinnitus) bij gebruik van hydrokinine en andere geneesmiddelen. *Huisarts Wet* 1999;42:318-20.

Butler JV, Mulkerrin EC, O'Keefe ST. Nocturnal leg cramps in older people. *Postgrad Med J* 2002;78:596-8.

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.

Commissie Farmaceutische Hulp. *Farmacotherapeutisch Kompas* 2008. Amstelveen: College voor zorgverzekering, 2008.

Connolly PS, Shirley EA, Wasson JH, Nierenberg DW. Treatment of nocturnal leg cramps: A crossover trial of quinine vs vitamin E. *Arch Intern Med* 1992;152:1877-80.

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.

Crum NF, Gable P. Quinine-induced hemolytic-uremic syndrome. *South Med J* 2000;93:726-8.

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.

Dawson TA. Side effect of quinine for nocturnal cramps. *BMJ* 1995;310:738.

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.

Farver DK, Lavin MN. Quinine-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1999;33:32-4.

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.

Glynn P, Salama A, Chaudhry A, Swirsky D, Lightstone L. Quinine-induced immune thrombocytopenic purpura followed by hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;33:133-7.

Haskell SG, Fiebach NH. Clinical epidemiology of nocturnal leg cramps in male veterans. *Am J Med Sci* 1997;313:210-4.

Hirai M. Prevalence and characteristics of muscle cramps in patients with varicose veins. *Vasa* 2000;29:269-73.

Inan-Arslan N, Knuistingh Neven A, Eekhof JAH. Nachtelijke kuitkrampen. *Huisarts Wet* 2006;49:215-7.

Jansen PH, Veenhuizen KC, Wesseling AI, De Boo Th, Verbeek AL. Randomised controlled trial

- of hydroquinine in muscle cramps. *Lancet* 1997;349:528-32.
- Kanaan N, Sawaya R. Nocturnal leg cramps: Clinically mysterious and painful-but manageable. *Geriatrics* 2001;56:34, 39-4, 42.
- Knower MT, Bowton DL, Owen J, Dunagan DP. Quinine-induced disseminated intravascular coagulation: case report and review of the literature. *Intensive Care Med* 2003;29:1007-11.
- 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.
- 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.
- Oosterhuis I, Puijenbroek E. Gehoorstoornissen bij kortdurend gebruik van hydrokinine in standaarddosering. *Modern Med* 2007;31:443.
- Poddar S. Does quinine reduce leg cramps for young athletes? *J Fam Pract* 2005;54:76-8.
- 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.
- Schaefer Ch. *Drugs during pregnancy and lactation*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science, 2007.
- Schattner A. Quinine hypersensitivity simulating sepsis. *Am J Med* 1998;104:488-90.
- Shahraki AD. Effects of vitamin E, calcium carbonate and milk of magnesium on muscular cramps in pregnant women. *J Med Sci* 2006;6:979-83.
- Shaker HK, Mackler L, Huber TE. Clinical inquiries: What is the diagnostic approach to a patient with leg cramps? *J Fam Pract* 2005;54:817-8.
- Sohrabvand F, Shariat M, Haghollahi F. Vitamin B supplementation for leg cramps during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:48-9.
- Veraart JC. Chronische veneuze insufficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:199-203.
- 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.
- Young G. Leg cramps. *Clin Evid* 2006;10:1113-20.
- Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD000121.