

Nächtliche Wadenkrämpfe

Therapieoptionen

Der gewöhnliche Muskelkrampf tritt vorwiegend in Ruhe und häufig nachts auf. Nächtliche Wadenkrämpfe (Crampi nocturni) sind schmerzhaft, führen oft zu Schlafstörungen und können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Wie kann dem betroffenen Patienten geholfen werden? Dieser Artikel nennt die wichtigsten Therapieoptionen und zeigt auf, wieweit ihre Wirksamkeit belegt ist.

Nächtliche Wadenkrämpfe und dadurch bedingte Schlafstörungen sind häufig. Die Prävalenz der Crampi nimmt mit dem Alter zu (12). Ein allgemeiner Bevölkerungs-Survey in Grossbritannien zeigte eine generelle Prävalenz von 37 Prozent, bei über 80-Jährigen von 54 Prozent (29). Eine Prävalenzstudie mit ambulanten Patienten in Grossbritannien ergab: 50 Prozent der über 65-Jährigen berichteten dem Arzt über Muskelkrämpfe (22). Bei 40 Prozent der Betroffenen traten Ruhekrämpfe mehr als dreimal pro Woche auf (12, 29).

Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch müssen von gewöhnlichen Crampi zentrale motorische Störungen der Beine, wie das zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen zählende Restless-Legs-Syndrom, abgegrenzt werden (12).

Darüber hinaus können Polyneuropathien und diverse internistische Erkrankungen wie periphere arterielle Verschluss-erkrankungen, Nephropathien, Lebererkrankungen, Elektrolytstörungen, Hypothyreose, ischämischer Muskelschmerz und metabolische Myopathien schmerzhafte Muskelkontraktionen hervorrufen (1, 11, 12).

Nicht selten sind Muskelkrämpfe auch Folge einer unerwünschten Arzneimittelwirkung: Zu den infrage kommenden Medikamentengruppen zählen vor allem Betasympathomimetika, Betarezeptorenblocker, Cholinesterasehemmer, Statine, Diuretika, Kalziumantagonisten und konjugierte Östrogene (1, 12). Wirkstoffe, bei denen Patienten häufig über Muskelkrämpfe berichten, sind unter anderem Raloxifen, Bazedoxifen, Naproxen, Interferone, Teriparatid, Sevelamer und Sirolimus (1, 8).

Bei Wadenkrämpfen stehen pharmakologische und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Wahl. Im Folgenden

werden die wichtigsten Massnahmen vorgestellt und diskutiert. Da gewöhnliche Muskelkrämpfe grundsätzlich als benigne Gesundheitsstörung anzusehen sind (25), sollten Nutzen und Risiko einer medikamentösen Therapie sorgsam abgewogen werden.

Pharmakotherapie mit Chinin

Die aus der Chinarinde extrahierte Substanz wirkt symptomatisch, indem sie die Erregbarkeit der Muskulatur dämpft. Die Überleitung an der motorischen Endplatte wird reduziert durch Anhebung der Reizschwelle für die Impulsübertragung vom Nerv auf den Muskel. Die Funktion des Muskels wird dadurch aber nicht beeinträchtigt

(11, 12). Chinin wirkt ausserdem schmerzlindernd.

Zu den unerwünschten Wirkungen von Chinin zählen neben Tinnitus, Schwindel, gastrointestinalen Beschwerden auch schwere Blutbildveränderungen wie zum Beispiel eine Thrombozytopenie. Ausserdem kann Chinin das QT-Intervall verlängern und damit das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen. Darüber hinaus bestehen für Chinin diverse Kontraindikationen (wie Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Vorschädigung des Sehnervs, Tinnitus). Auch zahlreiche Wechselwirkungen wurden beschrieben – vor allem bei gleichzeitiger Einnahme von Antiarrhythmika, Antidepressiva, Antibiotika, Diuretika (19) und Betablockern.

Chinin nur als Second-Line-Therapie

In Deutschland gilt die Wirksamkeit von Chininsulfat zwar als belegt (11, 12), bei genauer Analyse der Studienlage ist die Evidenz allerdings nur schwach (13, 30). So erachtet die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) Chinin bei nächtlichen Wadenkrämpfen weder als wirksam noch als sicher (8, 14, 26). Die Behörde wies 2009 in einer «boxed warning», der schärfsten Form eines Warnhinweises in den USA, auf die fehlenden Nutzenbelege bei Wadenkrämpfen und die bedrohlichen Risiken hin (5, 9, 26). Zudem hat die FDA nach 2006 und 2010 zuletzt 2012 vor einer Off-Label-Anwendung in dieser – in den USA nicht zugelassenen – Indikation gewarnt, nachdem dort zwischen 2005 und 2008 insgesamt 38 Fälle mit ernstesten Ne-

Von Prof. Dr. med. Oliver Tobolski

Facharzt für Chirurgie/Sportmedizin/
Chirotherapie-Sporthomedic
Sportorthopädische Praxisklinik Köln
D-50968 Köln

benwirkungen in Verbindung mit Chinin beobachtet wurden, darunter 24 hämatologische und vier kardiovaskuläre Ereignisse. Zwei Patienten starben (5, 14, 15).

Aufgrund von Meldungen über schwerwiegende Nebenwirkungen nach der Einnahme von Chinin kam das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach Einleitung eines Stufenplanverfahrens und nach einer Neubewertung der Risiken zu dem Ergebnis, dass der Ausschluss von Kontraindikationen und wechselwirkender Komedikation nur durch den Arzt erfolgen kann. Die Behörde hat schliesslich den bisher in Deutschland rezeptfrei erhältlichen Wirkstoff Chinin seit 1. April 2015 der Verschreibungspflicht unterstellt. Gleichzeitig wurde das Anwendungsgebiet auf eine Second-Line-Therapie eingeschränkt. Sowohl die Leitlinie «Crampi/Muskelkrampf» der Deutschen Gesellschaft für Neurologie als auch das BfArM empfehlen: Vor dem Einsatz von Chinin sollte ein Behandlungsversuch mit Magnesium erfolgen (5, 11).

Pharmakotherapie mit Magnesium

Magnesium spielt eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Muskelfunktion. Ein manifester Magnesiummangel führt zu verstärkter neuromuskulärer Erregbarkeit mit Symptomen wie Tremor, Ataxie oder Krämpfen (16). Im Umkehrschluss ist die Annahme plausibel, dass Magnesium bei gewöhnlichen Muskelkrämpfen bei vorliegendem Magnesiummangel wirksam ist. Damit bietet der Mineralstoff die einzige Option für eine ursächliche Behandlung. Ein weiterer Vorteil von Magnesium ist sein günstiges Nebenwirkungsprofil (29) – nur bei Niereninsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Störungen der Endplattenfunktion ist eine strenge Indikation zu stellen (11).

Trotz der plausiblen Hypothese zur Wirksamkeit und guten Erfahrungen in der Praxis konnte ein Effekt der Magnesiumgabe in plazebokontrollierten Studien bisher allerdings nicht eindeutig belegt werden (16, 18, 28). Eine mögliche Erklärung für die wenig eindeutige Studienlage könnte eine zu kurze Anwendungsdauer in den bisherigen Untersuchungen sein. Denn um nachhaltig zu wirken, muss Magnesium über längere Zeiträume eingenommen werden, da das Auffüllen der Magnesiumspeicher im Gewebe mehrere Wochen benötigt (27, 29). Gerade bei einer längerfristigen Einnahme spielt die Sicherheit eines Arzneimittels eine grosse Rolle. Die veröffentlichten Studien zeigten bei der Einnahme von oralem Magnesium nur schwach ausgeprägte Nebenwirkungen wie Diarrhö, Blähungen oder Übelkeit, die in den Verum- und Plazebogruppen ähnlich häufig auftraten (17, 29).

Auch Schwangere sind häufig von Wadenkrämpfen betroffen. Bei dieser Patientengruppe muss eine Arzneimittelleinnahme besonders sorgfältig abgewogen werden. Tatsächlich ist die

Gabe von Magnesium eine nebenwirkungsarme Therapieoption, welche zudem als wirksam eingestuft wird (11). Da Schwangere physiologisch erniedrigte Magnesiumspiegel im Serum haben (29), ist ein Effekt in dieser Patientengruppe plausibel.

Pharmakotherapie mit Schmerzmitteln

Muskelkrämpfe können sehr schmerzhaft sein. Wenn akut eine Dehnung der verkrampften Muskulatur die Beschwerden nicht ausreichend lindert, kann kurzfristig ein Schmerzmittel genommen werden. Neben den NSAR kommt prinzipiell auch Paracetamol infrage. Auf die möglichen Nebenwirkungen bei regelmässiger Einnahme von Schmerzmitteln ist hinzuweisen. Auch Externa (z.B. mit Capsaicin oder Ibuprofen) könnten die Schmerzempfindung herabsetzen; dabei würde die Massage beim Einreiben den Effekt zusätzlich unterstützen. Bei Verwendung einer Capsaicinalbe sollten die Patienten auf das anfängliche Brennen vorbereitet sein. Bei Überempfindlichkeitsreaktion (Quaddeln, Bläschen, Juckreiz) ist die Behandlung abzubrechen.

Kontrollierte Studien zum Nutzen von systemischen und topischen Analgetika bei gewöhnlichen Muskelkrämpfen liegen nicht vor – ihre Wirksamkeit in dieser Indikation ist nicht belegt (1, 30).

Pharmakotherapie mit Muskelrelaxanzien

Zentral wirkende Muskelrelaxanzien wie Orphenadrin sind zur kurzfristigen symptomatischen Behandlung schmerzhafter Muskelverspannungen zugelassen. Die Therapie sollte wegen des potenziellen Abhängigkeitsrisikos nicht länger als einige Tage dauern. Charakteristisch ist neben der muskelentspannenden Wirkung ein sedativer und anxiolytischer Effekt. Eine kleine Studie (59 Patienten) mit Orphenadrin ergab, dass der Wirkstoff im Vergleich zu Plazebo die Häufigkeit nächtlicher Wadenkrämpfe reduziert (24). Weitere Untersuchungen, die dieses Ergebnis bestätigen könnten, wurden nicht gefunden. Wegen der unzureichenden Datenbasis und vor dem Hintergrund der möglichen Nebenwirkungen (u.a. Miktionsbeschwerden, Unruhe, Sehstörungen, Tachykardie) sowie des Abhängigkeitspotenzials erscheint das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig.

Pharmakotherapie mit Antikonvulsiva oder Kalziumantagonisten

Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Gabapentin und Valproat hemmen die Krampfeigung bei epileptischen Anfällen. Dabei wirken die Medikamente symptomatisch – der pathologische Erregungsprozess wird nicht beeinflusst (2). Bei nächtlichen Wadenkrämpfen gibt

es in Einzelfällen Berichte einer bessernden Wirkung (23). Gute Daten liegen für diese Therapie jedoch nicht vor: BMJ Clinical Evidence Review findet zu keinem Antikonvulsivum eine randomisierte Studie mit hinreichender Qualität (30). Da sämtliche Antikonvulsiva viele und teilweise schwere Nebenwirkungen haben können, ist von einer Verordnung abzuraten.

Muskelkontraktionen werden durch Einstrom von Kalzium in die Muskelzelle ausgelöst. Kalziumantagonisten hemmen diesen Vorgang und dämpfen eine Übererregung der Muskeln. Die Medikamente wirken zwar vorwiegend auf den Tonus der glatten Muskulatur, beeinflussen aber auch die Signalübertragung in der Skelettmuskulatur – und könnten so auch bei Wadenkrämpfen hilfreich sein. Vor dem Hintergrund der in diesem Fall unerwünschten Wirkung auf die Gefäße (Blutdrucksenkung, verringerte Herzfrequenz) und der häufigen Nebenwirkungen (u.a. Schwindel, Müdigkeit, Nervosität, Kopfschmerzen) ist eine Anwendung bei gewöhnlichen Muskelkrämpfen sorgsam abzuwägen.

Zu Diltiazem findet sich nur eine kleine Studie (12 Probanden), die zudem unveröffentlicht ist – Details zur Methodik liegen nicht vor (6, 30). Auch Verapamil wurde nur in einer kleinen Studie untersucht (8 Teilnehmer, open-label, keine Plazebokontrolle) (3). Die Ergebnisse beider Untersuchungen sind aufgrund der schmalen Datenbasis und methodischer Mängel nicht signifikant (6, 30).

Pharmakotherapie mit Vitaminen

Zur Anwendung eines Vitamin-B-Komplexmittels (Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin, Cobalamin) liegt nur eine kleine Untersuchung bei 28 Patienten mit Bluthochdruck vor (7). Die Studie zeigte zwar einen Effekt auf die Krampfhäufigkeit; ihre Aussagekraft wird jedoch von der American Academy of Neurology als zu gering bewertet, um eine Empfehlung für Vitamin B aussprechen zu können (22). Laut BMJ Clinical Evidence liegen zu Vitamin B keine kontrollierten Studien mit suffizienter Qualität vor (30).

Da Vitamin E bei Dialysepatienten die Häufigkeit von Beinkrämpfen reduzieren konnte (6, 23), wurde in einer kleinen Studie untersucht, ob es auch bei nächtlichen Muskelkrämpfen wirkt. Die Untersuchung (n = 27) ergab jedoch keine Überlegenheit gegenüber Plazebo (10, 22, 30).

Nichtmedikamentöse Therapie

Ein Cochrane-Review von 2012 ergibt für sämtliche nicht pharmakologischen Optionen nur eine geringe Evidenz. Die Autoren der Cochrane Collaboration sehen dringenden Bedarf für weitere Forschung mittels randomisierter, plazebokontrollierter Studien – speziell in Bezug auf häufig empfohlene Mass-

nahmen wie Muskeltraining, Massage, Entspannungstherapie, Wärmebehandlung oder Nervenstimulation (4).

Erste Behandlungsmassnahme in der Akutsituation ist die Dehnung der verkrampten Muskulatur und/oder die Anspannung der jeweiligen Antagonisten (11). Werden sie regelmässig durchgeführt, könnten Dehnungsübungen auch präventiv wirksam sein (11, 12, 21, 25). So ergab eine Studie der Universität Groningen (Niederlande 2012; im oben genannten Cochrane-Review noch nicht berücksichtigt) mit 80 Patienten, dass tägliches Dehnen der Waden- und Oberschenkelmuskulatur vor dem Zubettgehen sowohl Häufigkeit als auch Schwere nächtlicher Wadenkrämpfe signifikant reduziert (21).

Fazit

Die Studienlage zu Muskelkrämpfen ist insgesamt insuffizient (6). Nur für die Therapieoptionen Chinin, Magnesium und Dehngymnastik liegen überhaupt Untersuchungen mit grösseren Fallzahlen vor. Tatsächlich können Dehnübungen eine Option sein (11). Dabei kommt es allerdings entscheidend darauf an, dass diese richtig (nach genauer Anleitung durch den Arzt oder Physiotherapeuten) ausgeführt werden. Wichtig ist ausserdem, dass die Übungen abends vor dem Zubettgehen erfolgen (20, 25). In den kontrollierten pharmakologischen Studien mit Chinin und Magnesium besserten sich die Beschwerden durchaus deutlich – für eine Überlegenheit gegenüber Plazebo gibt es jedoch insgesamt nur geringe beziehungsweise keine Evidenz. In den Kontrollgruppen nahm die Häufigkeit der Crampi um bis zu 50 Prozent ab (12, 16, 17, 25, 28, 29). Aufgrund der vielen Risiken ist Chinin heute nicht mehr Mittel der ersten Wahl. Laut BfArM sollen chininhaltige Arzneimittel nur angewendet werden, wenn die folgenden Bedingungen in Kombination vorliegen: vorheriger Ausschluss von symptomatischen Krämpfen, bei sehr schmerzhaften oder häufigen Muskelkrämpfen und regelmässiger Störung des Nachtschlafes durch die Muskelkrämpfe sowie Wirkungslosigkeit physiotherapeutischer Massnahmen wie zum Beispiel Dehnungsübungen (5). Bei der Behandlung von gewöhnlichen Muskelkrämpfen haben Verträglichkeitsaspekte hohes Gewicht. In den veröffentlichten Studien mit Magnesium bewegte sich die Nebenwirkungsrate insgesamt auf Plazeboniveau (30). Magnesium ist in Deutschland das einzige erhältliche Arzneimittel mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil, welches zur Behandlung von neuromuskulären Störungen und Wadenkrämpfen (bei Magnesiummangel) zugelassen ist. Ein Behandlungsversuch mit Magnesium wird vom BfArM (5) sowie in der S1-Leitlinie Crampi/Muskelkrampf empfohlen (11).

Datenquellen: Die Studie wurde in PubMed im August 2015. Suchkriterien waren «leg cramps», «leg cramps (title)», «leg cramps AND magnesium», «leg cramps AND therapy» sowie «leg cramps (magnesium OR quinine)».

Interessenkonflikte: Der Autor hat keine deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 12/2016. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Allen RE, Kirby KA: Nocturnal leg cramps. *Am Fam Physician* 2012; 86 (4): 350–355.
2. Antikonvulsiva: DAZ 2015; 36: 48–67.
3. Baltodano N et al.: Verapamil vs quinine in recumbent nocturnal leg cramps in the elderly. *Arch Intern Med* 1988; 148 (9): 1969–1970.
4. Blyton F et al.: Non-drug therapies for lower limb muscle cramps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012; Issue 1. Art. No.: CD008496
5. Brixius U: Risiken der Chinintherapie bei nächtlichen Wadenkrämpfen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit (BfArM)* 2014; 1: 3–8.
6. Brown TM: Sleep-Related Leg Cramps. A Review and Suggestions for Future Research. *Sleep Med Cline* 2015; 10 (3): 385–392.
7. Chan P et al.: 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 (12): 1151–1154.
8. Chinin (Limptar N): Rezeptpflicht und Anwendungsbeschränkungen. *arznei-telegramm* 2014; 45: 4.
9. Chinin (Limptar N): Lebensbedrohliche Schädigungen. *arznei-telegramm* 2010; 41: 99.
10. Connolly PS et al.: Treatment of nocturnal leg cramps. *Arch Intern Med* 1992; 152 (9): 1887–1880
11. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie Crampi/Muskelkrampf. AWMF online (Stand September 2012): www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-037L_S1_Crampi_Muskelkrampf_2012_1.pdf
12. Diener HC, Westphal K: Differenzialdiagnose und Therapie von Muskelkrämpfen (Crampi). *MMW-Fortschr Med Originalien* 2013; Nr. III: 83–86.
13. El-Tawil S et al.: Quinine for muscle cramps. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005044
14. FDA Drug Safety Communication (August 2010): New risk management plan and patient Medication Guide for Quaaluan (quinine sulfate). www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218202.htm.
15. FDA News for Health Professionals (September 2012): Serious risks associated with using quinine to prevent or treat nocturnal leg cramps. www.fda.gov/ForHealthProfessionals/LearningActivities/ucm317811.htm.
16. Frusso R et al.: Magnesium for the treatment of nocturnal leg cramps. A crossover randomized trial. *J Family Practice* 1999; 48 (11): 868–871.
17. Garrison SR et al.: Magnesium for skeletal muscle cramps (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009402.
18. Garrison SR et al.: The effect of magnesium infusion on rest cramps: randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66 (6): 661–666.
19. Gefährliches Chinin? DAZ 2014; 17: 32.
20. Hallegraeff JM et al.: Stretching before sleep reduces the frequency and severity of nocturnal leg cramps in older adults: a randomised trial. *J Physiother* 2012; 58 (1): 17–22.
21. Hogan DB: Quinine: not a safe drug for treating nocturnal leg cramps. *CMAJ* 2015; 187 (4): 237–238.
22. Katzberg HD et al.: Assessment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review). Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology 2010; 74: 691–696.
23. Kostner S: Nächtliche Wadenkrämpfe. *Z Allg Med* 2012; 88 (6): 243–245.
24. Latta D, Turner E: An alternative to quinine in nocturnal leg cramps. *Curr Therapeutic Res* 1989; 45 (5): 833–837.
25. Miller TM, Layzer RB: Muscle Cramps. *Muscle Nerve* 2005; 32: 431–442.
26. National Institutes of Health/U.S. National Library of Medicine (2015): Quinine. www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a682322.html
27. Neue Studie spricht für langfristige Magnesiumsupplementierung. Interview mit Prof. Oliver Tobolski, in: Die PTA in der Apotheke, 25.6.2013.
28. Roffe C et al.: Randomised, cross-over, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med Sci Monit* 2002; 8 (5): CR326–CR330.
29. Sebo P et al.: Effect on magnesium therapy on nocturnal leg cramps: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis using simulations. *Family Practice* 2014; 31 (1): 7–19.
30. Young G: Leg cramps. *BMJ Clin Evid* 2015; 05: 1113.