

Idiopathische spierkrampen bij volwassenen: een reëel therapeutisch probleem

Klinische vraag

Welke symptomatische behandeling is geschikt voor spierkrampen bij volwassenen?

Referentie Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2010;74:691-6.

Duiding Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

Spierkrampen zijn onvrijwillige en dikwijls pijnlijke spiercontracties die meestal 's nachts optreden. Sinds 1930-40 gebruikt men voor deze indicatie kinine. Het FDA keurde echter eind 2006 het off-label gebruik van kininesulfaat en zijn derivaten af voor de behandeling van spierkrampen omwille van de registratie van ongewenste effecten (onder andere talrijke sterfgevallen). De auteurs van richtlijnen menen dat artsen sindsdien voor een reëel therapeutisch probleem staan. Daarom liet de American Academy of Neurology een systematische review uitvoeren over de voordelen en de risico's van alle beschikbare behandelingen.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review, geen meta-analyse mogelijk

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE van 1950 tot 31 mei 2008
- Engelstalige, Franstalige, Spaanse en Duitse publicaties
- zoektermen: spierkramp, behandeling, medicamenteuze behandeling, preventie en controle.

Geselecteerde studies

- preselectie van 558 studies + cross-referentie met toevoeging van 5 nieuwe studies
- inclusie van prospectieve, klinische studies met spierkrampen als primaire of secundaire uitkomstmaat
- exclusie van systematische reviews, meta-analyses, case reports, studies waarin de klinische fenomenen niet overeenkwamen met spierkrampen, krampen als gevolg van zwangerschap of van een bepaalde medische pathologie
- selectie van 24 studies
- analyse van de 24 studies door drie panelleden onafhankelijk van elkaar
- classificatie van de studies in functie van het niveau van bewijskracht van de American Academy of Neurology¹.

Bestudeerde populatie

- de geïncludeerde populatie is niet beschreven in het artikel (zelfs niet in de supplementaire gegevens op de website van het tijdschrift).

Uitkomstmeting

- werkzaamheid van niet-farmacologische behandelingen, van kinine en van andere mogelijke behandelingen
- ongewenste effecten van kinine.

Resultaten

- niet-farmacologische behandelingen: onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen trekken
- kinine en kininederivaten:
 - ~ werkzaamheid voor de behandeling van spierkrampen: 2 klasse I-studies
 - 1 studie met 300 mg kininederivaat per dag gedurende 3 weken: gemiddeld 5 krampen minder per dag (95% BI van 2 tot 8) en 1 dag minder krampen (95% BI van 0 tot 3) gedurende de volledige behandelingsperiode

- 1 studie met 400 mg kinine per dag gedurende 2 weken: gemiddeld 8 krampen minder per dag (95% BI van 7 tot 10) ten opzichte van 6 krampen minder in de placebo-groep (95% BI van de 3 tot 7); de winst lijkt matig
- ~ ongewenste effecten in de prospectieve studies en in de case reports: *zie bespreking*
- andere behandelingen: verschillende klasse II-studies tonen aan dat naftidrofuryl, vitamine B-complexen, lidocaïne en diltiazem (elk in 1 studie) werkzaam zijn voor de behandeling van spierkrampen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat kininederivaten, ondanks hun bewezen effect voor de behandeling van spierkrampen bij volwassenen (niveau A), toxische nevenwerkingen hebben en daarom te vermijden zijn. Bij bepaalde patiënten is kinine wel te overwegen als individueel aangepaste behandeling, na nauwkeurige afweging van mogelijke ongewenste effecten. Naftidrofuryl, vitamine B-complexen, lidocaïne en diltiazem komen eveneens in aanmerking (niveau C). Andere studies zijn nodig om te onderzoeken welke moleculen werkzaam en veilig zijn voor de behandeling van spierkrampen bij volwassenen.

Financiering van de studie The American Academy of Neurology (AAN) aanvaardt geen commerciële steun voor de productie van haar richtlijnen.

Belangenconflicten van de auteurs twee van de drie auteurs kregen om verschillende redenen vergoedingen van wetenschappelijke organisaties, overheidsinstanties (NIH) en farmaceutische bedrijven (Pfizer). Eén auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze systematische review is matig. De auteurs zochten in 2 databanken over een lange periode en in- en excludeerden de studies op basis van vooraf vastgelegde criteria. Ze controleerden de methodologische kwaliteit van de publicaties, onafhankelijk van elkaar, op **sequentie van de randomisatie**, geheimhouding van de toewijzing (**concealment of allocation**), patiëntkenmerken, blinding van patiënten en beoordelaars, duidelijke definiëring van de uitkomstmaten, kwaliteit van de evaluatie van de resultaten en in rekening brengen van withdrawal en dropout. In een finale bijeenkomst losten de auteurs hun verschillen op in consensus en classificeerden ze alle geselecteerde studies volgens een vooraf vastgelegd schema. Enkele methodologische beperkingen: we weten niet wie de gegevensextractie deed, studies met een open-label protocol waren toegelaten en er was geen minimum aantal patiënten vereist in de studie-armen van de vergelijkende studies. Het protocol van de meta-analyse is niet nauwkeurig beschreven. De gegevens over studieduur, soort studie, uitkomstmaten en resultaten zijn opgenomen als bijlagen op de website. De auteurs vermelden niet waarom ze geen meta-analyses en andere systematische reviews selecteerden. Ten slotte vinden we in het abstract niets terug over de resultaten van niet-medicamenteuze behandelingen.

Resultaten in perspectief

Idiopatische spierkrampen komen frequent voor, komen en gaan, zijn onverwacht en vervelend, maar niet ernstig^{2,3}. Eerst en vooral moeten we de mogelijke oorzaak nagaan: gebruik van bepaalde geneesmiddelen of insecticiden op basis van diëthyltoluamide (DEET), een ongepaste kamertemperatuur, rabdomyolyse, of een onderliggende aandoening waarvan spierkrampen maar een symptoom zijn^{2,4}. We mogen spierkrampen niet verwarren met spierpijn, samentrekkingen, krampen door beroepsactiviteiten, claudicatio of met het 'restless legs syndrome'². De auteurs vonden zeer weinig over de werkzaamheid van niet-farmacologische behandelingen. Hydratatie om krampen bij inspanning te vermijden, is niet formeel onderzocht, en de enige studie over stretching had teveel methodologische beperkingen om conclusies te kunnen trekken. De meeste opgenomen studies over medicamenteuze behandelingen zijn van matige kwaliteit. Drie studies kregen het label 'klasse I-studie'. Twee daarvan onderzochten het effect van kininederivaten. Het was dus niet mogelijk om een meta-analyse uit te voeren. De auteurs presenteren hun resultaten per vraag en nadien volgens de kwaliteit van de studies. De onderzochte populaties zijn niet correct beschreven (bijvoorbeeld leeftijd en geslacht ontbreken). Het aantal patiënten per studie is soms belachelijk laag: 8 of 9. Slechts 4 studies tellen meer dan 100 patiënten. Sommige studies sluiten patiënten uit die het onderzochte geneesmiddel (kinine, gabapentine) niet verdragen of er niet op reageren. Dat leidt tot nog meer vertekening van de resultaten. Slechts 1 studie (een klasse III-studie) vond plaats in de huisartspraktijk. We kunnen de resultaten dus niet extrapoleren naar de huisartspopulatie. De meeste studies onderzoeken het aantal spierkrampen, meestal gedurende de totale studieduur. Deze varieert van 2 tot 6 maanden, behalve bij gabapentine (6 en 9 maanden) en bij levetiracetam (9 maanden). Spierkrampen keren echter altijd terug, weliswaar fluctuerend en onverwacht³. Ten slotte is er nergens sprake van de gevolgen van spierkrampen op de kwaliteit van leven.

In 2012 voerden Blyon et al. een systematische review uit voor de Cochrane Collaboration over de werkzaamheid van verschillende niet-farmacologische interventies voor de behandeling van spierkrampen bij volwassenen⁵. Ze konden maar één studie selecteren, die ook opgenomen is in de hier besproken publicatie. De besluiten komen overeen: de bewijskracht voor niet-farmacologische behandeling van spierkrampen bij volwassenen is beperkt.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2010 een andere meta-analyse over het effect van kinine voor de behandeling van spierkrampen op basis van 23 studies (1586 patiënten)⁶. Vijf studies (58% van de patiënten) waren niet gepubliceerd. Voor de vergelijking van kinine met placebo (20 studies) besluiten de auteurs dat kinine (200 tot 500 mg per dag) de frequentie van spierkrampen significant vermindert met 28%, de intensiteit van de krampen met 10%, en het aantal dagen zonder krampen optrekt met 20%. Binnen maximum 60 dagen behandeling met kinine komen er even weinig ongewenste effecten voor als met placebo, indien het niet gaat om trombocytopenie. De bewijskracht is echter hoogstens matig en de optimale duur van de behandeling is niet bekend.

Ongewenste effecten

Een behandeling met kinine kan ernstige ongewenste effecten tot gevolg hebben: verlenging van het QT-interval met risico van hartritmestoornissen, hematologische stoornissen (trombocytopenie, hemolytische anemie, pancytopenie) en gedissimineerde intravasculaire coagulatie. Anafylactische reacties, hypoglykemie, hepatotoxiciteit en nierinsufficiëntie zijn eveneens gemeld.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van matige methodologische kwaliteit en zonder de mogelijkheid voor meta-analyse, toont aan dat kininederivaten hoogstens een matig effect hebben op spierkrampen, bij bepaalde patiënten. Het is niet verantwoord om patiënten bloot te stellen aan de eventueel ernstige, zelfs fatale, ongewenste effecten van kinine.

Voor de praktijk

Deze review leidt tot moeilijk aanvaardbare aanbevelingen: het routinematige gebruik van kininederivaten voor de behandeling van spierkrampen bij volwassenen is te vermijden (hoewel ze nochtans werkzaam lijken) behalve bij patiënten die behoorlijk ingelicht zijn over de (potentieel ernstige!) ongewenste effecten; andere medicamenteuze behandelingen zijn te overwegen, maar dan op basis van alleen één studie van povere kwaliteit voor elk geneesmiddel! Om spierkrampen te voorkomen raadt men aan om de spieren te strekken^{2,5} en te zorgen voor een goede hydratatie². Deze maatregelen zijn tot nu toe amper of helemaal niet geëvalueerd. In de V.S. is kinine sinds 1995 niet meer geregistreerd voor de indicatie spierkrampen en in juli 2010 waarschuwde het FDA opnieuw tegen het gebruik ervan⁷.

Op basis van het hier besproken literatuuroverzicht kunnen we geen enkele medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandeling aanbevelen voor idiopatische spierkrampen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be