

## Klinische vraag

Wat is het effect van magnesiumsupplementen in vergelijking met geen behandeling, placebo of andere behandelingen bij personen met spierkrampen?

**Referentie** Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 9.

**Duiding** Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Achtergrond

Spierkrampen zijn plotse, onvrijwillige, pijnlijke en palpeerbare spiercontracties die enkele seconden tot minuten kunnen aanhouden<sup>1-3</sup>. Ze mogen niet worden verward met rusteloze benen. Een disfunctie van de perifere motorische neuronen en hun uitlopers verklaren de spierkrampen bij ALS en andere ziekten van het motorneuron. Ook elektrolytstoornissen (met name hyponatriëmie), uitdroging, oedemen van de onderste ledematen en medicatiegebruik zoals diuretica, kunnen spierkrampen uitlokken<sup>1,2</sup>. Meestal echter zijn spierkrampen niet pathologisch en treden ze bij ouderen en zwangere vrouwen voornamelijk op in de onderste ledematen in rust ('s nachts) en bij sporters na een intense spierinspanning<sup>1,2</sup>. Voor spierkrampen worden magnesiumsupplementen frequent voorgeschreven, maar tot op heden is er nog geen systematische evaluatie van hun effectiviteit uitgevoerd.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL Plus, AMED, SPORTDiscus tot september-oktober 2011
- literatuurlijsten van gevonden studies
- niet-gepubliceerde studies via contacten met auteurs, farmaceutische bedrijven, FDA en via het International Clinical Trials Registry Platform.

#### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die magnesiumzouten (oraal of parenteraal) vergelijken met placebo, geen behandeling of een andere behandeling bij personen van alle leeftijden met spierkrampen ongeacht de onderliggende oorzaak
- exclusiecriteria: magnesium gecombineerd met andere mineralen of andere actieve stoffen
- uiteindelijke inclusie van 7 RCT's waarvan 2 cross-over studies (n=118); 40 tot 84 deelnemers per studie; vergelijking met placebo in 6 studies en met 'geen behandeling' in 1 studie; 1 studie met intraveneuze toediening van magnesium.

#### Bestudeerde populatie

- 406 personen, meestal gerekruteerd in eerstelijns- of materniteitsdiensten; 3 studies bij zwangere vrouwen (n=202); 4 studies bij ouderen (gemiddelde leeftijd 65 jaar; waaronder 63% vrouwen) met idiopathische (nachtelijke) spierkrampen (n=204).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in procentuele afname t.o.v. de start van de studie in aantal krampen/week na 4 weken
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ verschil in procentuele afname t.o.v. de start van de studie in aantal krampen/week na 12 weken
  - ~ verschil in percentage deelnemers met minstens 25% afname in aantal krampen/week na 4 en 12 weken
  - ~ verschil in aantal krampen per week na 4 en 12 weken
  - ~ krampintensiteit (pijn) op een drie-punten-schaal (1=mild tot 3=ernstig) na 4 en 12 weken
  - ~ duur van de krampen op een drie-punten-schaal (1=minder dan een minuut tot 3=meer dan vijf minuten) na 4 en 12 weken

- ~ studie-uitval door ongewenste effecten
- ~ aantal deelnemers met mineure (zoals diarree) en majeure ongewenste effecten (zoals sterfte, hospitalisatie, noodzaak tot medische behandeling).

### Resultaten

- voor idiopathische spierkrampen bij ouderen: geen verschil in procentuele afname, noch in percentage deelnemers met minstens 25% afname van het aantal krampen/week t.o.v. de start van de studie, zowel na 4 (N=2; n=83) als na 12 weken (N=1; n=43); geen verschil in aantal krampen/week na 4 (N=4) en 12 weken (N=1); geen verschil in krampintensiteit, noch in duur van de krampen na 4 en 12 weken
- voor zwangerschapskrampen: geen meta-analyse mogelijk; in 1 studie zag men geen verschil in verbetering van spierkrampen op een drie-punten-schaal tussen magnesium en geen behandeling; in 1 van de 2 studies met magnesium versus placebo zag men een daling van het aantal en van de intensiteit van de krampen op basis van subjectieve beoordeling door de deelnemers
- geen verschil in studie-uitval tussen magnesium en placebo
- geen verschil in mineure ongewenste effecten en geen verschil in aantal deelnemers met majeure ongewenste effecten tussen oraal magnesium en placebo.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het onwaarschijnlijk is dat magnesiumsupplementen een klinisch relevant profylactisch effect hebben op idiopathische spierkrampen bij ouderen. Bij zwangerschapskrampen zijn de resultaten tegenstrijdig, wat verder onderzoek in deze populatie noodzakelijk maakt. Er zijn geen RCT's gevonden die het effect van magnesium evalueerden voor spierkrampen uitgelokt door sport of door neurologische aandoeningen (zoals ALS of andere ziekten van het motorneuron).

**Financiering van de studie** Canadian Institutes of Health Research - Doctoral Research Award in the Area of Research on Aging, Canada

**Belangenconflicten van de auteurs** twee auteurs zijn ook auteurs van een geïncludeerde RCT; de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is uitgevoerd volgens de strikte regels van de Cochrane Collaboration. Twee auteurs stonden onafhankelijk van elkaar in voor de selectie van de studies, de beoordeling van het risico van bias (methodologische kwaliteitsbeoordeling) en de extractie van de data. Een funnel plot werd niet uitgevoerd omwille van het te kleine aantal geïncludeerde studies. De auteurs hebben wel verschillende bijkomende bronnen gebruikt om niet-gepubliceerde studies te traceren. Ze hebben eveneens gepoogd alle auteurs van de geïncludeerde studies te contacteren en bekwamen op die manier de individuele patiëntgegevens van 3 studies. De studies hadden een uiteenlopende methodologische kwaliteit. Sommige studies rapporteerden onvoldoende de methode van randomisatie en blinding of gaven alleen de gunstige resultaten weer. Ook de gebruikte placebo's zijn meestal onvoldoende beschreven. Het valt ook op dat het aantal deelnemers in de studies gering was (n=43 tot 84). Een minimum aantal patiënten per studie-arm was geen inclusiecriteria voor de systematische review. Tenslotte zijn de gebruikte uitkomstmaten heel divers en subjectief, zeker in de studies over zwangerschapskrampen, waardoor vergelijking en pooling onmogelijk wordt.

## Interpretatie van de resultaten

Ondanks de brede inclusiecriteria blijkt uit deze systematische review hoe weinig valide studies beschikbaar zijn over het effect van magnesium bij spierkrampen. Alleen in het geval van zwangerschapskrampen werd in 1 studie een statistisch significant effect gevonden voor magnesium versus placebo. Deze uitkomst was echter klinisch niet relevant. Het is weinig waarschijnlijk dat toekomstige studies met meer power wel een klinisch relevant resultaat in deze populatie zullen aantonen. Opvallend voor alle studies is het grote placebo-effect, oplopend tot 66% in het aantal deelnemers dat 25% vermindering van de krampen ondervond na 4 weken. Het grote placebo-effect is misschien te verklaren door het feit dat men geen inerte placebo's gebruikte. De samenstelling van de placebo's is niet altijd duidelijk beschreven, maar bevat wel bepaalde potentieel werkzame hulpstoffen zoals natriumbicarbonaat of dextrose. Hierdoor vraagt het verschil met de magnesiumzouten. Het placebo-effect verklaart misschien ook waarom we in de klinische praktijk het idee hebben dat de door ons voorgeschreven magnesiumsupplementen toch effect hebben<sup>4</sup>.

Door de enorme klinische heterogeniteit tussen de verschillende studies, zowel in de onderliggende oorzaken als in de gebruikte magnesiumzouten, hun doseringen en toedieningswijze, is het niet duidelijk of ze voor een beperkte subgroep wel nuttig zouden kunnen zijn. Hierbij moeten we wel meteen vermelden dat een routinematige opsporing van magnesiumtekorten in het bloed niet wordt aanbevolen<sup>5,6</sup>. Er is trouwens geen verband aangetoond tussen het optreden van spierkrampen en het optreden van elektrolytstoornissen<sup>7</sup>.

Tot slot moeten we nog vermelden dat er met magnesium geen noemenswaardige ongewenste effecten zijn vastgesteld. Het aantal deelnemers is evenwel te klein en de opvolgperiode van 4 tot 12 weken te kort om hierover een zinvolle uitspraak te doen.

## Andere studies

Kinine is momenteel het enige middel met matige bewezen werkzaamheid tegen idiopathische spierkrampen, maar er wordt afgeraden om dit product langdurig te gebruiken omwille van de potentieel ernstige ongewenste effecten<sup>1,3,8,9</sup>. Een systematische review van de Cochrane Collaboration kwam eveneens tot het besluit dat de bewijskracht voor niet-farmacologische

behandelingen van spierkrampen bij volwassenen beperkt is<sup>10</sup>. Op basis van de beschikbare literatuur besluit Clinical Evidence dat het effect van analgetica, anti-epileptica, magnesiumzouten, vitamine E, stretching of elastische kousen voor de behandeling van spierkrampen niet is aangetoond<sup>1</sup>. Er is evenmin bewijs voor een effect van calciumzouten, natriumchloride, multivitaminen en andere mineralen op spierkrampen bij zwangere vrouwen.

## Besluit van Minerva

In deze systematische review van goede methodologische kwaliteit kon men met een meta-analyse van een beperkt aantal studies geen werkzaamheid aantonen voor het profylactische gebruik van magnesiumzouten tegen idiopathische spierkrampen bij ouderen. Het bewijs voor een gunstig effect van magnesiumzouten is onvoldoende en tegenstrijdig bij zwangere vrouwen en afwezig bij sporters.

## Voor de praktijk

Wanneer spierkrampen worden uitgelokt, zoals door het gebruik van diuretica, laxativa of door dehydratie, is het voor de hand liggend dat de oorzaak wegnemen de aangewezen therapie is. EBMPacticeNet beveelt als eerste hulpmiddel bij spierkrampen het passieve stretchen aan<sup>2</sup>. Bij ernstige gevallen kunnen combinaties met kininesulfaat (niveau van bewijskracht B) en diazepam of meprobamaat overwogen worden (bewijskracht niet gegeven; potentieel verslavend). De patiënten moeten tijdens de eerste weken van de behandeling goed opgevolgd worden om de werkzaamheid en de ongewenste effecten te evalueren<sup>2</sup>. NICE (CKS) beveelt aan om bij spierkrampen de spieren te stretchen en ervoor te zorgen dat de voeten 's nachts niet te lang in een spitsstand vertoeven, hoewel hiervoor geen evidentie bestaat. Kinine, routinematig toegediend, wordt niet aanbevolen tenzij kortdurend in situaties waarbij de levenskwaliteit wordt aangetast<sup>3</sup>. In de V.S. is kinine sinds 1995 echter verboden voor de behandeling van spierkrampen en in juli 2010 waarschuwde het FDA opnieuw tegen het gebruik ervan omwille van belangrijke, soms fatale, ongewenste effecten (hartritme stoornissen, hematologische problemen en stollingsproblemen)<sup>8,11</sup>. De hier besproken systematische review toont aan dat magnesiumzouten geen rol spelen in de medicamenteuze behandeling van idiopathische spierkrampen.

## Referenties

1. Young C. Leg cramps. Clin Evid (Online). 2009 Mar 26;2009. doi:pii: 1113
2. Rusteloze benen, acathisie en spierkrampen. Duodecim Medical Publications Ltd 8/26/2010.
3. NICE-CKS. Leg cramps. 2012
4. Michiels B. Individuele ervaring en wetenschappelijk experiment. [Editoriaal] Minerva 2009;8(3):25.
5. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - Deel 1. Huisarts Nu 2011;40:S1-S55.
6. Leysen P, Avonts M, Cloetens H, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - Deel 2. Huisarts Nu 2012;41:S1-S12.
7. Sulzer NU, Schwellnus MP, Noakes TD. Serum electrolytes in ironman triathletes with exercise-associated muscle cramping. Med Sci Sports Exerc 2005;37:1081-5.
8. De Jonghe M. Idiopathische spierkrampen bij volwassenen: een reëel therapeutisch probleem. Minerva 2013;12(1):4-5.
9. El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, et al. Quinine for muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 12.
10. Blyton F, Chuter V, Walter KE, Burns J. Non-drug therapies for lower limb muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 1.
11. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New risk management plan and patient Medication Guide for Qualaquin (quinine sulfate). July 2010.