

# Behandlung von Patienten mit idiopathischen Beinkrämpfen

Semia Sadfi Charbonnier<sup>a</sup>, Nicolas Garin<sup>a</sup>, Michel Jung<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de Médecine de Premier Recours et Service de Médecine Interne Générale, Hôpitaux Universitaires Genève

<sup>b</sup> Spécialiste FMH en médecine interne, Genève

## Quintessenz

- Krämpfe in den Beinen sind in der ambulanten Medizin häufig. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter noch zu.
- Die Ursachen bleiben meist unbekannt. Manchmal findet man als begünstigende Faktoren Ungleichgewichte im Elektrolythaushalt, ungenügende arterielle und venöse Durchblutung, periphere Neuropathien, Schwangerschaft sowie zahlreiche Medikamente.
- Als einzige Therapie reduziert Chinin die Häufigkeit solcher Krämpfe besser als Placebo. Das Medikament ist trotzdem nicht zu empfehlen, weil schwere Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten auftreten können und die therapeutische Breite gering ist.
- Das in der ambulanten Medizin oft verwendete Magnesium wirkt möglicherweise als Placebo.
- Noch ausstehend ist ein Wirksamkeitsnachweis von Stretchingübungen und Vitaminen.

## Fallbeispiel

Eine 53-jährige, sonst gesunde Patientin sucht Sie wegen nachts während des Schlafes auftretenden Krämpfen in der linken Wade auf. Sie beschreibt die Krämpfe als schmerzhafte Muskelkontraktion von meist etwa 5 Minuten Dauer. Das stört sie, weil das ihren Schlaf beeinträchtigt. Sie versuchte bereits erfolglos, die Beschwerden mittels Stretchingübungen, lokaler Wärmeapplikation oder – auf Rat ihrer Mutter – mit einem Stück Marseiller Seife im Bett zu lindern.

Angenommen, es handelt sich aufgrund der Anamnese, klinischen Untersuchung und gezielten weiteren Abklärung um idiopathische Muskelkrämpfe, was für eine weitere Behandlung schlagen Sie dann vor?



Semia Sadfi-Charbonnier

## Einleitung

Idiopathische Muskelkrämpfe in den Beinen trifft man in der ambulanten Praxis häufig an. Es ist wichtig, die einschlägige Differentialdiagnostik zu kennen und die Fälle, bei denen ein auslösender Faktor eine Rolle spielt, zu erkennen, da dann eventuell eine spezifische Therapie möglich ist. Zur Verhütung oder Linderung solcher Muskelkrämpfe wurden schon unzählige Therapien ausprobiert. Unter den Alternativtherapien seien die Anwendung von Magneten, einem Stück Marseiller Seife im Bett sowie Stretchingübungen erwähnt.

Auch zahlreiche medikamentöse Therapien wurden schon versucht. Im vorliegenden Beitrag lassen wir die Wirksamkeit der verschiedenen Therapieformen Revue passieren, soweit Forschungsergebnisse vorliegen.

## Definition, Differentialdiagnose

Bei den Muskelkrämpfen in den Beinen handelt es sich um Anfälle von mässigen bis starken Schmerzen in den Flexoren der Beine und Füsse. Der Schmerz entsteht aufgrund einer unwillkürlichen, starken Muskelkontraktion; meist entsteht er nachts und weckt den Patienten aus dem Schlaf. Die Kontraktionen dauern normalerweise zwischen 30 Sekunden und 10 Minuten und lösen sich spontan wieder. Es kann aber während mehrerer Stunden ein unangenehmes Gefühl im befallenen Muskel zurückbleiben.

In Tabelle 1  sind die wichtigsten Differentialdiagnosen aufgelistet, an die man denken sollte.

## Epidemiologie

Es handelt sich um ein häufiges Problem in der ambulanten Medizin. In einer englischen Studie von 1994 fand sich in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von Beinkrämpfen von 37% mit deutlicher Zunahme mit höherem Alter (54% der über 80-Jährigen) [1]. In der gleichen Studie hatten 40% der Befragten mehr als 3 Episoden pro Woche und 6% sogar jede Nacht. Nur 30% der Patienten, die an solchen Krämpfen litten, hatten das ihrem Arzt mitgeteilt. Zwei weitere Studien, die eine mit 365 älteren ambulanten Patienten [2] sowie eine zweite in einer Population von Veteranen, kamen auf ähnliche Prävalenzen [3].

## Pathophysiologie und Begleitfaktoren

Die Pathophysiologie dieser Krämpfe ist nach wie vor weitgehend unbekannt. Es gibt verschiedene Hypothesen. Eine Hypothese schreibt die erhöhte Häufigkeit in unserer westlichen, sitzenden Gesellschaft dem weitgehenden Verschwinden der Hockstellung zu, was zu einer Spannung infolge inadäquater Muskelstreckung führen und das Auftreten der Krämpfe begünstigen könnte [4]. Andere Autoren vermuten eine erhöhte Reizbarkeit der terminalen motorischen Neuronen [5]. Die Krämpfe können durch Schwangerschaft sowie verschiedene andere Umstände wie Elektrolytstörungen

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

**Tabelle 1. Differentialdiagnose bei nächtlichen Krämpfen der unteren Extremitäten. Liste nicht vollständig.**

Restless legs syndrome	Nicht unterdrückbares Bedürfnis, die Beine zu bewegen, begleitet von Parästhesien oder Dysästhesien. Diese rufen den Bewegungsdrang hervor, um die unangenehmen Empfindungen zu lindern. Auftreten oder Verschlimmerung der Beschwerden in Ruhe, oft abends oder nachts.
Periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Limb movement disorder in sleep)	Periodische, stark stereotype Bewegungen der unteren Extremitäten (Bein oder Zehen) während einiger Sekunden. Diese wiederholen sich 2- bis 3-mal pro Minute. Oft dauern solche Episoden mehrere Minuten. Schlaflosigkeit mit Müdigkeit tagsüber kann die Folge sein.
Myoklonie beim Einschlafen	Schnelle Muskelkontraktionen während des Einschlafens. Generalisiert oder lediglich an einzelnen Muskelgruppen (meist an der unteren Extremität). Oft von hypnagogen Halluzinationen begleitet.
Akathisie	Nicht unterdrückbares Bedürfnis, sich zu bewegen, vor allem die Beine. Tritt vor allem im Sitzen oder Liegen auf. Typische Nebenwirkung von Neuroleptika oder Antidepressiva.
Arterielle Claudicatio	Muskelschmerz oder -schwäche, die meist beim Gehen auftreten und den Unterbruch der Anstrengung erzwingen. Im fortgeschrittenen Stadium können die Schmerzen auch in Ruhe auftreten. In diesem Stadium sind in der Regel auch Hautveränderungen sichtbar.
Polyneuropathien, Radikulopathien	Neurogene Schmerzen Diese Schmerzen sind oft anhaltend und kaum durch Mobilisation oder Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflusst.

(Hypokalzämie, Hypomagnesiämie und Hypokaliämie), Diabetes, Funktionsstörungen der Schilddrüse, Dialyse (rasche Veränderungen von Elektrolytkonzentrationen und Blutvolumen), arterielle oder venöse Zirkulationsstörungen sowie periphere Neuropathien begünstigt werden. Sie sind auch eine bekannte Nebenwirkung zahlreicher Medikamente wie Diuretika, Nifedipin, Salbutamol, Terbutalin, Angiotensin-2-Antagonisten, Cisplatin, Steroiden, Statinen, Lithium etc. Es gibt keine Studie, die den Anteil idiopathischer Formen von Beinkrämpfen beziffern würde, es ist aber zu vermuten, dass diese den überwiegenden Anteil ausmachen.

## Behandlung der idiopathischen Muskelkrämpfe in den Beinen

### Pharmakologische Therapien

#### Chinin

Das Alkaloid Chinin wird aus der Rinde von *Cinchona officinalis* gewonnen. Der Wirkstoff wird seit den 40er Jahren bei Krämpfen verschrieben. Er soll ähnlich wie Curare auf die neuromuskuläre Verbindung einwirken, indem er die Erregbarkeit der motorischen Endplatte vermindert und die Refraktärperiode bei der Muskelkontraktion verlängert.

Mehrere randomisierte kontrollierte Studien unterschiedlicher Qualität mit meist geringen Fallzahlen wurden seit den 40er Jahren durchgeführt. In der Tendenz zeigen sie einen leichten Vorteil der Chininbehandlung gegenüber Placebo.

1998 wurde die Wirksamkeit von Chinin im Vergleich mit Placebo in einer 8 randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien umfassenden Metaanalyse untersucht. Die Analyse umfasste 659 ambulante Patienten, die verwendeten Chinindosen lagen zwischen 200 und 300 mg/Tag [6]. In dieser Studie wurde in der Chiningruppe in einem Zeitraum von 4 Wochen verglichen mit der Placebogruppe eine bescheidene, aber statistisch signifikante Senkung der Anzahl von Krämpfen festgestellt [3,6 Krämpfe weniger pro Monat (95% CI 2,15–

5,05) entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 21% (95% CI 12–30%)]. Erwähnenswert ist jedoch, dass Schwere und Dauer der Krämpfe nicht abnahmen und Nebenwirkungen in der Chiningruppe häufiger auftraten, speziell Ohrgeräusche. In der Folge wurde in zwei weiteren randomisierten, kontrollierten Studien Chinin mit Placebo verglichen. Die Erste, eine Cross-over-Studie, ergab bei 30% der Probanden eine Reduktion der Anzahl von Krämpfen unter Chinin [7]. Die Zweite, eine Multizenterstudie mit 97 Patienten, zeigte bei 80% der Patienten in der Chiningruppe eine Reduktion der Anzahl von Krämpfen um mehr als die Hälfte gegenüber lediglich 53% bei der Placebogruppe. Die Autoren stellen auch eine statistisch signifikante Reduktion der Krampfintensität fest, während die Nebenwirkungen in beiden Gruppen vergleichbar waren [8].

Zusammenfassend scheint es, dass Chinin effektiv gegen die nächtlichen Krämpfe wirksam ist, allerdings in bescheidenem Ausmass. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist allerdings ungünstig. Chinin hat zahlreiche Nebenwirkungen, die teilweise schwer sein können, obschon das in den Studien sehr selten beobachtet wurde; auch Intoxikationssymptome sind bei den erwähnten Dosen selten, können aber manchmal doch bei Dosen nahe der verwendeten 200 bis 300 mg/Tag auftreten. Unter den Nebenwirkungen seien Überempfindlichkeitsreaktionen, Arrhythmien, Thrombozytopenie sowie eine Kombination von Ohrgeräuschen, Hörverminderung, Schwindel und Sehstörungen erwähnt. Überdies sind auch zahlreiche Medikamenteninteraktionen möglich, da Chinin durch CYP-3A4 metabolisiert wird und eine geringe therapeutische Breite aufweist. In den USA ist Chinin zur Behandlung von nächtlichen Krämpfen von der FDA nicht zugelassen, weil die Risiken höher sein können als der Nutzen. Dieser Entscheid stützt sich auf eine doch nicht zu vernachlässigende Anzahl von Spontanmeldungen über Gesundheitsprobleme nach Einnahme von Chinin (665 zwischen 1969 und 2006, wovon 93 Todesfälle) [9].

#### Magnesium

Magnesium spielt eine Schlüsselrolle im Stoffwechsel der Muskeln; es vermindert die Erregbarkeit der Neuronen

und verlangsamt die Überleitung der elektrischen Impulse, indem es die Freisetzung von Acetylcholin an den neuromuskulären Synapsen beeinflusst.

In der Literatur sind zwei randomisierte, kontrollierte Studien dokumentiert, die die Wirksamkeit von Magnesium zur Behandlung idiopathischer Krämpfe untersuchen. In der Ersten – einer Cross-over-Studie – wurden 45 Patienten untersucht, die im vorangehenden Monat mindestens 6 Krämpfe erlitten hatten [10]. Die Patienten erhielten entweder 900 mg Magnesiumcitrat 2-mal täglich oder Placebo. Weder bezüglich Häufigkeit, Schwere noch Dauer der Krämpfe wurden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Das Nebenwirkungsprofil war in den beiden Gruppen ähnlich. Immerhin konnte in beiden Gruppen mit zunehmender Dauer eine Abnahme der Anzahl Krämpfe beobachtet werden. Dies könnte einem echten Placeboeffekt oder auch dem natürlichen Verlauf der Krankheit entsprechen oder aber Ausdruck einer zeitlichen Variabilität der Symptome mit «Regression to the mean» sein. Die zweite Studie – auch sie eine Cross-over-Studie – untersuchte 73 Patienten, die während der vorangehenden 3 Monate mindestens 2 Krämpfe in der Woche erlitten hatten. Die Patienten erhielten entweder 300 mg Magnesiumcitrat täglich oder Placebo. Nach einer 3-monatigen Beobachtungszeit stellte man im Vergleich zu Placebo unter Magnesium eine statistisch nicht signifikante Verminderung der Anzahl Krämpfe fest ( $p = 0,07$ ) [11]. Wie in der ersten Studie wurde auch hier in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme der Anzahl an Krämpfen im Laufe der Zeit festgestellt. Mehrere Studien mit widersprüchlichen Resultaten wurden bei schwangeren Frauen durchgeführt. In einer dieser Studien fand man in der behandelten Gruppe eine Abnahme der Krampfhäufigkeit

**Man sollte bei Krämpfen an den unteren Extremitäten nach auslösenden Faktoren suchen und ggf. diese behandeln**

( $p < 0,05$  verglichen mit der Placebogruppe und  $p < 0,001$  verglichen mit dem Stand bei Behandlungsbeginn). Auch in der behandelten Gruppe blieb der Magnesiumspiegel im Serum unver-

ändert, wogegen die Ausscheidung im Urin zunahm. Dies könnte ein Hinweis sein, dass es sich hier um einen Placeboeffekt handelt [12].

Zusammenfassend konnte bisher keine Studie einen echten Effekt von Magnesium auf idiopathische Muskelkrämpfe in einer allgemeinen Patientenpopulation nachweisen. Trotzdem wird diese Behandlung sehr häufig gegen solche Beschwerden verschrieben, dies wohl auch wegen der Harmlosigkeit des Mittels. Bei den untersuchten Patientenkollektiven handelte es sich um kleine Stichproben, somit hatten die Studien vermutlich eine geringe Aussagekraft.

#### Weitere medikamentöse Therapien

Es wurden verschiedene weitere medikamentöse Therapien zur Behandlung idiopathischer Beinkrämpfe versucht.

Erwähnt seien Orphenadrin, ein anticholinerges Muskelrelaxans, und Naftidrofuryl, ein arterieller Vasodilatator. Beide scheinen die Zahl der nächtlichen Krämpfe, ver-

glichen mit Placebo, zu verringern [13, 14]. Leider stützt sich diese Vermutung lediglich auf je eine einzige Studie mit geringen Fallzahlen.

In einer kontrollierten, aber nicht randomisierten Studie bei 8 Patienten, bei denen eine Behandlung mit Chinin ohne Erfolg geblieben war, scheint auch Verapamil in der Lage zu sein, die Zahl der Krämpfe in den unteren Extremitäten herabzusetzen [15].

Schliesslich konnte in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie bei einem kleinen Kollektiv älterer hypertensiver Patienten mit wiederholten Krämpfen eine günstige Wirkung eines Vitamin-B-Komplexes (Fursultiamin 50 mg, Hydroxocobalamin 250 µg, Pyridoxalphosphat 30 mg, Riboflavin 5 mg während dreier Monate) gezeigt werden. Auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 wurde die Schwere der Krämpfe durch die Patienten bewertet, und diese betrug unter Verum im Mittel  $2,6 \pm 2,5$  gegenüber  $7,6 \pm 1,2$  unter Placebo ( $p < 0,001$ ), und auch die Dauer der Krämpfe war vermindert [16]. Eine Studie bei Schwangeren zeigte ebenfalls eine signifikante Abnahme von Häufigkeit und Schwere der Krämpfe dank Vitamin-B-Supplement (100 mg Vitamin B<sub>1</sub> und 40 mg Vitamin B<sub>6</sub>) [17]. Vitamin E dagegen vermindert offenbar die Häufigkeit idiopathischer nächtlicher Krämpfe nicht [18].

#### Nicht-pharmakologische Therapien

##### Stretching

Die erste Studie zum Stretching datiert von 1979. Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie bei 44 Patienten, die angewiesen wurden, während mehrerer Tage ihre Waden 3-mal täglich passiv zu dehnen (siehe Abb. 1 ). Die Schlussfolgerungen legen eine Verminderung der Krämpfe dank solchen Übungen nahe [19].

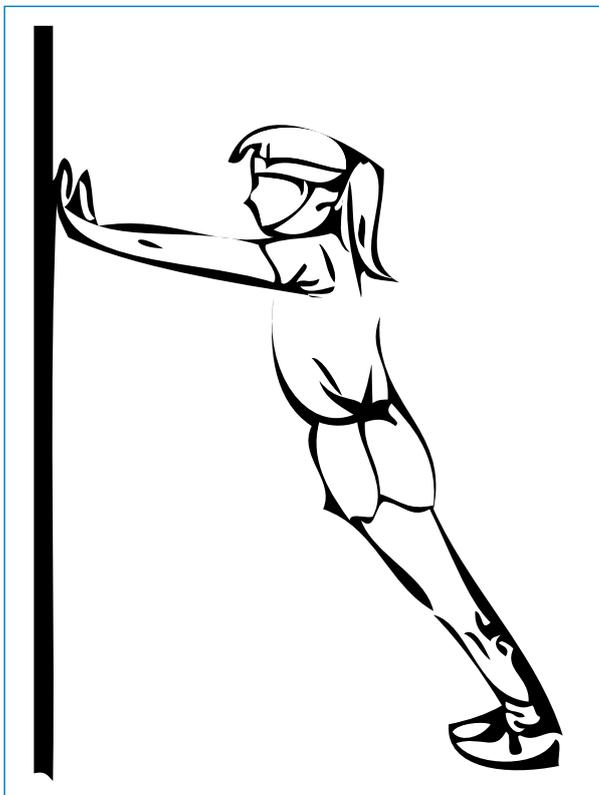
Eine neuere randomisierte, kontrollierte Studie mit 191 Patienten über 60 hatte zum Ziel, die Wirksamkeit von Stretchingübungen und von passiver Dehnung («non-stretching») zur Verhütung nächtlicher Beinkrämpfe bei ambulanten Patienten in England zu untersuchen [20]. Die Stretchingübungen bestanden darin, mehrmals täglich die Wadenmuskeln und Fussmuskeln während mehrerer Sekunden zu dehnen. Die «Non-Stretching»-Übungen bestanden in passiven Übungen mit minimaler Muskeldehnung. Nach 12 Wochen stellte man keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen fest.

Aufgrund der Literatur lässt sich demnach derzeit nicht schliessen, dass Stretchingübungen eine wirksame Therapie gegen Beinkrämpfe sind.

#### Schlussfolgerung

Die therapeutischen Möglichkeiten bei idiopathischen Beinkrämpfen sind beschränkt, und aufgrund des gegenwärtig in der Literatur dokumentierten Wissensstandes kann man keine Empfehlung abgeben. Magnesium scheint bei dieser Indikation wirkungslos zu sein. Die einzige Therapie, die in mehreren Studien eine gewisse Wirksamkeit zeigte, ist Chinin, das man aber sei-

ner möglichen Nebenwirkungen wegen trotzdem nicht empfehlen kann. Man sollte bei Krämpfen an den unteren Extremitäten nach auslösenden Faktoren suchen



**Abbildung 1**

Beispiel einer Stretchingübung: sich 1 m von einer Mauer entfernt hinstellen und sich dann während 10 Sekunden nach vorne lehnen. Diese Übung 3–5x hintereinander wiederholen. (Mit freundlicher Genehmigung durch [www.studenthealth.uiowa.edu](http://www.studenthealth.uiowa.edu))

und ggf. diese behandeln. Wenn es sich um idiopathische Krämpfe handelt, ist es unserer Ansicht nach am besten, wenn man die Patienten eingehend darüber informiert, dass es sich um ein gutartiges Leiden handelt, das in vielen Fällen mit der Zeit von selbst verschwindet.

Weitere Substanzen wie Myorelaxantien, Vasodilatoren, Vitamine sehen vielversprechend aus. Die derzeit noch limitierte Evidenz aus der Literatur erlaubt aber noch keine Empfehlungen. Studien an grösseren Patientenkollektiven wären hochwillkommen, damit die Indikation zur Behandlung dieses häufigen Leidens besser definiert werden könnte.

---

**Korrespondenz:**

Dr. Semia Sadfi-Charbonnier  
Service de médecine de premier recours  
Hôpital cantonal universitaire de Genève  
4, rue Gabrielle-Perret-Gentil  
CH-1211 Genève 14  
[semia.sadfi@hcuge.ch](mailto:semia.sadfi@hcuge.ch)

---

**Empfohlene Literatur**

- Naylor JR, Young JB. A general population survey of rest cramps. *Age Ageing*. 1994;23:418–20.
- Man-Son-Hing M, Wells G, Laju A. Quinine for nocturnal leg cramps: a meta-analysis including unpublished data. *J Gen Intern Med*. 1998;13:600–6.
- 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.
- 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.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

# Prise en charge des crampes idiopathiques des membres inférieurs/ Behandlung von Patienten mit idiopathischen Beinkrämpfen

## Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Naylor JR, Young JB. A general population survey of rest cramps. *Age Ageing*. 1994;23:418–20.
- 2 Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR. Leg cramps in the elderly: prevalence, drug and disease associations. *Int J Clin Pract*. 1999;53:494–6.
- 3 Oboler SK, Prochazka AV, Meyer TJ. Leg symptoms in outpatient veterans. *West J Med*. 1991;155:256–9.
- 4 Sontag SJ, Wanner JN. The cause of leg cramps and knee pains: an hypothesis and effective treatment. *Med Hypotheses*. 1988;25(1):35–41.
- 5 Jansen PH, Joosten EM, Vingerhoets HM. Muscle cramp: main theories as to aetiology. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1990;239(5):337–42.
- 6 Man-Son-Hing M, Wells G, Lafa A. Quinine for nocturnal leg cramps: a meta-analysis including unpublished data. *J Gen Intern Med*. 1998;13:600–6.
- 7 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.
- 8 Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, Verbeek P. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps: a double-blind, placebo- controlled, parallel-group, multicenter trial. *Int J Clin Pract*. 2002;56(4):243–6.
- 9 Federal Register 1994;59:43234–52.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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(1):175–80.
- 13 Latta D, Turner E. An alternative to quinine in nocturnal leg cramps. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1989;45(5):833–7.
- 14 Young JB, Connolly MJ. Naftidrofuryl treatment for rest cramp. *Postgrad Med J*. 1993;69(814): 624–6.
- 15 Baltodano N, Gallo BV, Weidler JD. Verapamil vs quinine in recumbent nocturnal leg cramps in the elderly. *Arch Int Med*. 1988;148(9):1969–70.
- 16 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.
- 17 Sohrabvand F, Shariat M, Haghollahi F. Vitamin B supplementation for leg cramps during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(1):48–9.
- 18 Connolly PS, Shirley EA, Wasson JH, Nierenberg DW. Treatment of nocturnal leg cramps: a crossover trial of quinine versus vitamin E. *Arch Intern Med*. 1992;152:1877–80.
- 19 Daniell HW. Simple cure for nocturnal leg cramps. *N Engl J Med*. 1979;301:216.
- 20 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.