

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Behandlung von
Herzrhythmusstörungen mit Magnesium
bei Patienten mit Herzinsuffizienz**

Wink K, Smetana R

Journal für Mineralstoffwechsel

2002; 9 (3), 14-18

Homepage:

[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel

ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT
 **ÖGKM**
FÜR KNOCHEN UND MINERALSTOFFWECHSEL

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

BEHANDLUNG VON HERZRHYTHMUS- STÖRUNGEN MIT MAGNESIUM BEI PATIENTEN MIT HERZINSUFFIZIENZ

Summary

The therapy of arrhythmias by drugs is not satisfactory, since of a good efficacy the prognosis is endangered by proarrhythmic effects. It can be assumed that magnesium salts possess no arrhythmogenic effects. In patients with cardiac failure frequently there is a deficiency of magnesium by gastrointestinal disturbances, neurohormonal dysregulations, but also by therapy (diuretics, digitalis). In these patients there can be shown best, whether the substitution of magnesium has an antiarrhythmic effect. In five placebo-controlled studies could be demonstrated that partly and with sufficient power arrhyth-

mias could be reduced by oral and intravenous application of magnesium salts in patients with cardiac failure.

In spite of limitations, eg, inadequate design, insufficient comparability of treatment groups, inadequate analysis and insufficient regard of spontaneous variation by the results, the hypothesis, that magnesium salts have favourable effects on arrhythmias in patients with cardiac failure, can be generated. However, prospective randomized blinded and controlled confirmatory studies with a sufficient number of patients are necessary to prove this hypothesis.

Wirkung. Wenn eine antiarrhythmische Wirkung bei Magnesiumsalzen nachgewiesen werden könnte, würden sie zu den idealen Antiarrhythmika zählen. Eine antiarrhythmische Wirkung von Magnesiumsalzen ist am ehesten bei Patienten zu erwarten, bei denen ein Magnesiummangel besteht.

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ist in 7–37% eine Hypomagnesiämie nachgewiesen worden [4–6], auch wenn keine Therapie mit Diuretika oder Digitalis erfolgte. Ursächlich kommen dabei in Frage: gastrointestinale Störungen mit verminderter Aufnahme (unterkalorische Kost) und gestörte Absorption (Darmödem), neurohormonale Störungen mit vermehrter Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und vermehrter Sekretion des antidiuretischen Hormons, aber auch die Therapie mit Diuretika und Digitalis, wobei besonders die Schleifendiuretika die Rückresorption von Magnesium reduzieren.

Herzrhythmusstörungen sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz in etwa 40% die Todesursache, und gerade bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ist vermehrt mit einer proarrhythmischen Wirkung von Antiarrhythmika zu rechnen. Magnesium wäre somit nicht nur ein ideales Antiarrhythmikum, sondern sogar besonders indiziert bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz.

Die Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Magnesium ist somit das geeignete Modell zur Überprüfung der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Magnesiumsalzen.

KLINISCHE STUDIEN

Zum Nachweis der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Magnesium bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz am geeignetsten sind zentrale, prospektive, randomisierte, verblinde-

ZUSAMMENFASSUNG

Die medikamentöse Behandlung von Herzrhythmusstörungen ist unbefriedigend, da bei guter Wirksamkeit durch die Proarrhythmie eine Verbesserung der Prognose gefährdet und nicht gesichert ist. Man kann davon ausgehen, daß Magnesiumsalze keine arrhythmogene Effekte aufweisen.

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz besteht häufig ein Mg-Mangel, der durch gastrointestinale Störungen, neurohormonale Regulationen, aber auch durch die Therapie (Diuretika, Digitalis) bedingt ist. An Patienten mit einer Herzinsuffizienz müßte sich demnach zeigen lassen, ob die Mg-Substitution einen antiarrhythmischen Effekt aufweist.

In fünf placebokontrollierten Studien konnte gezeigt werden, daß sich teilweise signifikant und mit ausreichender Aussagekraft (Power) Arrhythmien bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch orale und parenterale Gabe von Mg-Salzen reduzieren lassen. Trotz Einschränkungen wie z. B. inadäquates Design, fehlende Ver-

meidung von Bias, ungenügende Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen, inadäquate Auswertung und ungenügende Berücksichtigung der Spontanvariation läßt sich aufgrund der Ergebnisse der Studien die Hypothese aufstellen, daß Magnesiumsalze bei Patienten mit Herzinsuffizienz Herzrhythmusstörungen günstig beeinflussen können. Prospektive, randomisierte, verblindete und kontrollierte konfirmatorische Studien mit ausreichenden Fallzahlen sind jedoch notwendig, um diese Hypothese zu bestätigen.

EINLEITUNG

Die medikamentöse Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit chemisch definierten Antiarrhythmika hat nach den Ergebnissen der CAST-Studien [1–3] wegen der Gefahr der Proarrhythmie zur allgemeinen Verunsicherung bei Ärzten und Patienten und auf die Suche nach Substanzen ohne arrhythmogene Wirkung geführt.

Magnesiumsalze gehören zu den Substanzen ohne proarrhythmische

te und placebokontrollierte Studien. Solche Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen vor:

Bashir et al. [7]

In einer randomisierten, placebokontrollierten Crossover-Studie wurden 21 Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz (LVEF im Mittel $25 \pm 9\%$) infolge einer koronaren Herzkrankheit und mit über 10 ventrikulären Extrasystolen/Std. im 24-Stunden-Langzeit-EKG oral mit 3204 mg $MgCl_2$ täglich ($\cong 15,8$ mmol elementares Mg) bzw. Placebo über je 6 Wochen behandelt. Alle Patienten erhielten gleichzeitig Langzeit-Schleifendiuretika und wiesen eine normale Nierenfunktion auf. Zwei Patienten schieden wegen Nebenwirkungen aus. Bei den restlichen 19 Patienten zeigte sich kein Periodeneffekt.

In der Mg-Gruppe stieg die *Mg-Konzentration im Serum* von $0,87 \pm 0,07$ auf $0,92 \pm 0,05$ mmol/l, Kalium von $4,0 \pm 0,3$ auf $4,3$ mmol/l und die *Mg-Konzentration im Urin* von $2,82 \pm 0,96$ auf $4,74 \pm 2,38$ mmol/l in 24 Stunden an. Isolierte *ventrikuläre Extrasystolen* waren in der Mg-Gruppe im 24-Stunden-EKG weniger häufig als in der Placebogruppe (2442/3178), ebenso *Couplets ventrikulärer Extrasystolen* (79/153) und nicht anhaltende *ventrikuläre Tachykardien* (≥ 3 konsekutive ventrikuläre Extrasystolen mit einer Frequenz > 120 /Min.) mit einer Häufigkeit von 8 bzw. 24 Episoden in 24 Stunden in der Mg- bzw. Placebo-Gruppe.

Die *ventrikulären Extrasystolen/24 Std.* nahmen in der Mg- im Vergleich zur Placebogruppe um 736 ab, was einer Reduktion um 23% entspricht. Wegen der kleinen Fallzahl und der großen Streuung der Werte ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied berechnen. An *Couplets in 24 Std.* fanden sich in der Mg-Gruppe 64 weniger als in der Placebogruppe. Dies entspricht einer Reduktion von 52%. Wegen der kleinen Fallzahl und der großen Streuung ergibt sich

jedoch kein signifikanter Unterschied. An *Episoden nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien* traten pro 24 Stunden in der Mg-Gruppe 16 Episoden weniger auf als in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer relativen Reduktion um 67%. Es ergibt sich ein Trend ($p = 0,061$) für eine geringere Häufigkeit in der Mg-Gruppe, wobei die Power bei 78% liegt.

Gottlieb et al. [8]

In einer randomisierten Parallelgruppen-Studie wurden 40 Patienten mit einer Herzinsuffizienz und einem Serum-Mg $\leq 2,0$ mg/dl oral mit täglich entweder 3 x 1218 mg $MgCl_2$ oder Placebo über 8 Wochen behandelt. Der mittlere *Serum-Mg-Spiegel* nahm in der Mg-Gruppe um 0,08 mg/dl zu und in der Placebo-Gruppe um 0,01 mg/dl ab.

Im 24 h-Langzeit-EKG nahmen in der Mg- bzw. Placebo-Gruppe nach 8 Wochen *ventrikuläre Extrasystolen/Std.* um 67 ± 51 bzw. 28 ± 36 , *Couplets/24 Std.* um 20 ± 14 bzw. 4 ± 9 ab und tägliche *Episoden von ventrikulären Tachykardien* in der Mg-Gruppe um 27 ± 18 /die ab, während sie in der Placebo-Gruppe um 15 ± 18 /die zunahmen. In der Magnesium-Gruppe war die Verminderung der *ventrikulären Extrasystolen/Std.* um 39, der *Couplets/24 Std.* um 16 und der *ventrikulären Tachykardien* um 42 größer.

Die relative *Reduktion der Arrhythmien* betrug entsprechend 58%, 80% und 155% für die ventrikulären Extrasystolen/Std., Couplets/24 Std. und täglichen Episoden von ventrikulären Tachykardien. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen scheinen signifikant mit ausreichender Power für die Couplets und ventrikulären Tachykardien zu sein, allerdings fehlen die Ausgangswerte und sind nur die Veränderungen der Werte angegeben.

Gottlieb et al. [9]

Bei 40 Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA-Stadium II bis IV, einem Serum-Mg-Spiegel $\leq 2,0$ mg/dl und mindestens 10 ventrikulären Extrasystolen/Std. konnten durch die intravenöse Infusion von 0,2 mval/kg $MgSO_4$ über 1 Stunde *ventrikuläre Extrasystolen/Std.* im 6-Stunden-Langzeit-EKG von 283 ± 340 auf 220 ± 269 , *Couplets/Std.* von 233 ± 505 auf 84 ± 140 und *ventrikuläre Tachykardien* ≥ 3 VES mit einer Frequenz ≥ 100 /Min. von 24 ± 60 auf 9 ± 15 reduziert werden.

Ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde, Couplets pro Stunde und ventrikuläre Tachykardien traten in der Mg-Gruppe damit 63, 149 und 15 mal weniger als in der Placebo-Gruppe auf, mit einer relativen Reduktion um 22%, 64% und 62,5%. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren jedoch wegen der zu geringen Zahl der Patienten und der doch sehr deutlichen Streuung der Werte nicht signifikant.

Bei Patienten, bei denen der *Serum-Mg-Spiegel* $\geq 0,75$ mg/dl anstieg, nahmen die ventrikulären Extrasystolen um 134 ± 207 /Std. ab, während die Häufigkeit bei Patienten, bei denen sich der Mg-Spiegel $< 0,75$ mg/dl veränderte, um 72 ± 393 /Std. zunahm.

Sueta et al. [10]

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Crossover-Studie wurden 30 Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA-Stadium II bis IV intravenös mit einem Bolus von 0,3 mval/kg über 10 Minuten und einer Infusion von 0,08 mval/kg/Std. über 24 Stunden $MgCl_2$ bzw. Placebo behandelt.

Im Langzeit-EKG ≥ 18 Stunden war nach 24 Stunden in der Mg-Gruppe die Abnahme der *ventrikulären Extrasystolen* mit $70 \pm 26 / 149 \pm 64$ pro Stunde, der *Couplets* mit $23 \pm 11 /$

94 ± 64 pro Stunde und der *ventrikulären Tachykardien* (≥ 3 ventrikuläre Extrasystolen mit einer Frequenz > 100/Min.) mit 0,8 ± 0,2 / 2,6 ± 1,0 pro die deutlicher als in der Placebo-Gruppe.

Die relativen Reduktionen betragen 53%, 76% und 69% bei den *ventrikulären Extrasystolen/Std.*, *Couplets/Std.* und *ventrikulären Tachykardien/Tag*. Die Unterschiede der Abnahme waren zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant. Lediglich bei den *ventrikulären Tachykardien* ergab sich ein Trend (p = 0,083) mit einer ausreichenden Power zugunsten der Mg-Gruppe. Geht man jedoch von höheren Ausgangswerten aus, die nicht angegeben sind, dürfte kein Trend mehr bestehen.

Ceremuzyński et al. [11]

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Studie bei 68 Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA-Stadium II–IV hatten in der Mg-Gruppe (8 g MgSO₄/12 Std.) gegenüber Placebo *ventrikuläre Extrasystolen* (5 ± 15/113 ± 14/Std.), *Couplets* und *nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien* signifikant abgenommen, während in der Placebo-Gruppe keine signifikanten Veränderungen eintraten. Beim Vergleich zwischen den Gruppen ergaben sich bei den ventrikulären Extrasystolen und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Bei den *Couplets/24 Std.* bestand allerdings ein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer geringeren Häufigkeit in der Mg-Gruppe, wobei allerdings die Aussagekraft (Power) nicht ausreichend ist (< 80%).

DISKUSSION

Die Aussagekraft von Studien und damit die Bewertung hinsichtlich der antiarrhythmischen Wirksamkeit von

Mg bei Patienten mit Herzinsuffizienz hängt von mehreren Gesichtspunkten ab:

- Studiendesign
- Intervention
- Kollektiv
- Untersuchungsmethoden
- Auswertung
- Ergebnisse

Studiendesign

Bei Patienten mit einem instabilen Krankheitsbild und variierenden Befunden, wie es bei Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Fall ist, ist das Parallelgruppen-Design vorzuziehen. Beim Crossover-Design ist nicht auszuschließen, daß eine Änderung des Krankheitsbildes z. B. bzgl. des Schweregrades und der Befunde bei den Arrhythmien, Carryover-, Perioden- und sequentielle Effekte das Ergebnis beeinflussen können.

In zwei der Studien [8, 11] lag ein Parallel- und bei den übrigen drei bestand ein Crossover-Design [7, 10] oder wurde ein Prä/post-Vergleich vorgenommen. Eine Verblindung erfolgte bei drei Studien [7, 10, 11], sodaß in den beiden anderen Studien [8, 9] ein systematischer Einfluß (Bias) nicht auszuschließen ist. Bei allen Studien handelt es sich um explorative und nicht um konfirmatorische Studien, bei denen von einem vorher definierten Therapieeffekt ausgegangen wird, den es zu bestätigen gilt.

Intervention

Als Magnesium-Salz wurde MgCl₂ oder MgSO₄ verwandt. Die Dosis erscheint in einer Studie [8] mit oral 3 x 128 mg täglich etwas niedrig und in einer Studie [11] etwas hoch, während sie in den anderen Studien [7, 9, 10] der allgemeinen Empfehlung entspricht. Begleittherapien, die sich antiarrhythmisch auswirken können, sind nicht ausgeschlossen, wie z. B. KCl, Beta-Rezeptorenblocker [7, 10, 11].

Kollektiv

In zwei Studien [7, 9] sind die Herzrhythmusstörungen definiert, die als Einschlusskriterien dienen (> 10 ventrikuläre Extrasystolen/Std.). Der Schweregrad der Herzinsuffizienz entspricht in den meisten Studien [9–11] der NYHA-Klasse II–IV. Die Arrhythmien waren nur in zwei Studien [7, 10] als asymptomatisch angegeben. Ein Mg-Mangel war nicht einheitlich in den Studien definiert.

In zwei Studien [8, 9] wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, wenn der Serumwert < 2,0 mg/dl lag. Eine Berücksichtigung der Repräsentativität erfolgte nur in einer Studie [11].

Untersuchungsmethoden

In allen Studien wurden die Herzrhythmusstörungen mit dem Langzeit-EKG erfaßt, wobei allerdings bei der sehr ausgeprägten Spontanvariation von Herzrhythmusstörungen ein Langzeit-EKG über 24 Stunden nicht ausreichend ist. In einer Studie [7] wurde allerdings festgestellt, daß in der Placebo-run-in-Phase die Häufigkeit der Herzrhythmusstörungen vergleichbar war wie im Langzeit-EKG, das zur Aufnahme der Patienten in die Studie durchgeführt wurde.

Ergebnisse

Bei den Ergebnissen ging man in allen Studien nicht von gleichen Ausgangswerten und Basischarakteristika in den Behandlungsgruppen aus. Die Reduktion der Herzrhythmusstörungen unter Magnesium war teilweise signifikant gegenüber der Placebo-Gruppe. In zwei Studien [8, 10] waren nur die Verminderung der Werte, aber nicht die Häufigkeit der Arrhythmien angegeben. Eine Signifikanz- und Powerberechnung ist jedoch nicht möglich, wenn die Ausgangswerte nicht vorliegen. In zwei Studien [8, 9] wurden die Werte nur innerhalb und nicht zwischen den Gruppen verglichen. Die Aussagekraft bzgl.

der Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen ist eingeschränkt, da ja auch in der Placebogruppe eine Veränderung eintreten kann, die bei einem Vergleich zwischen den Gruppen die Unterschiede aufwiegt. Die Power bei signifikanten Reduktionen der Arrhythmien ist nur teilweise ausreichend (> 80%).

Einschränkungen

Die Studien unterliegen einigen Einschränkungen, die die Aussagekraft der Ergebnisse reduzieren. So sind Crossover-Design oder Prä-/Post-Vergleiche weniger geeignet als Parallelgruppen-Designs zur Ermittlung der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Magnesiumsalzen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz. Verblindungen sind zur Vermeidung eines systematischen Einflusses (Bias) notwendig. Dosen sollten so gewählt werden, daß besonders bei oraler, aber auch parenteraler Applikation eine Wirksamkeit zu erwarten ist.

Bei der Begleittherapie ist zu beachten, daß sie sich nicht antiarrhythmisch auswirkt. Die Ausgangswerte und Basischarakteristika müssen vergleichbar sein. Ein Mg-Mangel war in den Studien nicht einheitlich vorhanden. Repräsentativitäten sind in

den meisten Studien nicht angegeben. Die Spontanvariationen, die bei Herzrhythmusstörungen besonders ausgeprägt sind, wurden nicht genügend berücksichtigt. Vergleiche wurden nicht immer zwischen den Gruppen vorgenommen und eine Regression zum Mittelwert beachtet.

Trotz dieser Einschränkungen läßt sich aufgrund der Ergebnisse die Hypothese aufstellen, daß Magnesiumsalze Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz reduzieren können. Dies ist von besonderer Bedeutung, da bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz besonders häufig Herzrhythmusstörungen auftreten, die in ca. 40% die Todesursache darstellen, und man kann davon ausgehen, daß Magnesiumsalze keine proarrhythmische Wirkung besitzen.

Literatur:

1. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 321: 406–12.
2. Cardiac Arrhythmias Suppression II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine in survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227–33.
3. Echt DS et al. Mortality and Morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or

- placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781–8.
4. Gottlieb StS, Baruch L, Kukin KL et al. Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 827–31.
 5. Kafka H, Langevin L, Armstrong PW. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1987; 147: 465–9.
 6. Wester PO, Dyckner T. Intracellular electrolytes in cardiac failure. *Acta Med Scand* 1986; 707 (suppl.): 33–6.
 7. Bashir Y, Sneddon JF, Staunton HA et al. Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1156–62.
 8. Gottlieb StS, Fisher ML, Krichen C et al. Is oral magnesium replacement antiarrhythmic in patients with congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 366A (abstr.).
 9. Gottlieb StS, Fisher ML, Pressel MD et al. Effects of intravenous magnesium sulfate on arrhythmias in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1993; 125: 1645–50.
 10. Sueta CA, Clarke SW, Dunlap St H et al. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 89: 660–6.
 11. Ceremuzynski L, Gebalska J, Wolk R, Makowska E. Hypomagnesiemia in heart failure with ventricular arrhythmias. Beneficial effects of magnesium supplementation. *J Intern Med* 2000; 247: 78–86.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. K. Wink
D-77723 Gengenbach,
Victor-Kretz-Str. 11

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
