

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

## I. Einführung

Die Herzinsuffizienz ist ein Krankheitsbild, das in den letzten Jahrzehnten immer häufiger festgestellt wird. So beobachtete man z.B. in einer schottischen Studie bei stationären Patienten von 1980 bis 1990 eine Zunahme der Herzinsuffizienz über 60%. Dabei sind sowohl Männer als auch Frauen und alle Altersklassen betroffen, und dies gilt sowohl für Patienten mit der Hauptdiagnose Herzinsuffizienz als auch Patienten, bei denen die Herzinsuffizienz nur Nebendiagnose war.

Eine der häufigsten Ursachen für Herzrhythmusstörungen ist eine Herzinsuffizienz, und mehr als 40% der Patienten mit einer Herzinsuffizienz sterben an einer Herzrhythmusstörung. Die Überlebensraten nehmen mit der Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen und Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction ab.

Die medikamentöse Behandlung der Herzrhythmusstörungen ist bis jetzt sehr unbefriedigend. So zeigte sich sogar ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei der Behandlung mit Klasse I und IV-Antiarrhythmika, und lediglich mit den Beta-Rezeptorenblockern und dem Klasse III-Antiarrhythmikum Amiodaron konnte eine Besserung der Lebenserwartung, allerdings mit deutlichen und z.T. tödlichen Nebenwirkungen erzielt werden.

Die Problematik wurde bewußt durch die Ergebnisse der CAST-Studie. Bei 2 309 Patienten mit asymptomatischen oder leicht symptomatischen Herzrhythmusstörungen, die erfolgreich mit Klasse Ic-Antiarrhythmika unterdrückt werden konnten, zeigte sich eine 2 ½ fach höhere Gesamtmortalität und 3 ¼ fach höhere Sterblichkeit durch Herzrhythmusstörungen als in der Placebogruppe.

Die CAST-Studie leitete einen Paradigmenwandel in der Behandlung der Herzrhythmusstörungen insofern ein, als das gute Ansprechen auf Antiarrhythmika nicht unbedingt mit einer Verbesserung der Prognose einhergehen muß. Der ungünstige Verlauf ist bedingt durch eine arrhythmogene Eigenschaft der Antiarrhythmika, die Proarrhythmie.

Wir wissen heute, daß es bei allen Antiarrhythmika der Klasse I, aber auch III zu einer Proarrhythmie mit bis zu nahezu 30% letaler Arrhythmien bei Encainid kommen kann.

Dieses Dilemma führte zur Besinnung auf Substanzen ohne proarrhythmische Wirkung.

Magnesiumsalze gehören zu diesen Substanzen. Wenn eine antiarrhythmische Wirkung bei Magnesiumsalzen nachgewiesen werden könnte, würden sie deshalb zu den idealen Antiarrhythmika zählen.

Eine antiarrhythmische Wirkung von Magnesiumsalzen ist am ehesten bei Patienten zu erwarten, bei denen ein Magnesiummangel besteht.

Dies ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Fall. In 7 – 37% ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit einem Mg-Mangel zu rechnen, 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 Sekretion des antidiuretischen Hormons und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, aber auch infolge der Therapie mit Diuretika und Digitalis.

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz kommen häufig Herzrhythmusstörungen und eine Hypomagnesiämie vor, somit stellt die Herzinsuffizienz das ideale Modell dar, die antiarrhythmische Wirkung von Magnesium zu prüfen.

## II. Präklinische Studien

Aufgrund von präklinischen Studien ist bekannt, daß ein Mg-Mangel zu einer Erhöhung der intrazellulären  $Ca^{++}$ - und Verminderung der intrazellulären  $K^{+}$ -Konzentration führt. Die Erhöhung der  $Ca^{++}$ -Konzentration kann durch ventrikuläre Spätpotentiale und die Erniedrigung der  $K^{+}$ -Konzentration durch eine elektrische Instabilität zur Proarrhythmie und zu Herzrhythmusstörungen führen.

## III. Epidemiologische Studien

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz stellte man fest, daß bei niedrigen Serum-Mg-Konzentrationen ( $< 0,8$  mmol/l) häufiger Herzrhythmusstörungen auftraten, die Überlebensrate niedriger und der plötzliche unerwartete Herztod häufiger war als bei Patienten mit normalen Mg-Konzentrationen.

## IV. Klinische Studien

Als erster hat wohl Zwillinger in Prag 1935 die antiarrhythmische Wirkung von  $MgSO_4$ , das er parenteral anwandte, an einem Herzinsuffizienten Digitalisintoxikierten bei durch Chinidin proarrhythmisch ausgelöster Kammertachykardie in Form eines Torsade-de-pointes dargestellt. Zum Beweis der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Magnesiumsalzen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz sind jedoch prospektive, randomisierte, verblindete und am besten plazebokontrollierte Studien notwendig.

Fünf solcher Studien liegen vor:

- Bashir et al. (1993)
- Gottlieb et al. (1993) (I)
- Gottlieb et al. (1993) (II)
- Sueta et al. (1994)
- Ceremuzynski et al. (2000)

Die Studien ergaben bei verschiedenen Herzrhythmusstörungen teilweise eine signifikante Reduktion, auch mit ausreichender Aussagekraft (Power) bei den Patienten mit Herzinsuffizienz bei der oralen und parenteralen Therapie mit Mg-Salzen im Vergleich zur Plazebogruppe.

Die Studien erfüllen folgende Kriterien zur Bewertung:

#### *Studiendesign:*

Bei den Studien von Gottlieb et al.(I) und Ceremuzynski et al. handelt es sich um Parallelgruppenstudien, bei den Studien von Bashir et al. und Sueta et al. um Crossover-Studien. Die höhere Aussagekraft haben Parallelgruppen-Studien, da bei Crossover-Design Carryover-, Perioden- und sequentielle Effekte nie auszuschließen sind und man bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen nicht von einem stabilen Krankheitsbild und Befund ausgehen kann. In der Studie von Gottlieb et al. (II) wurde ein Vergleich vor und nach der Behandlung durchgeführt, wobei Spontanveränderungen nicht auszuschließen sind. In der Regel erfolgte eine gleiche Randomisierung im Verhältnis 1 : 1, wobei eine ungleiche Randomisierung mit 2 : 1 noch akzeptabel ist, jedoch höhere Randomisierungen wie 3 : 1 zur Verminderung der Aussagekraft der Ergebnisse führt.

Die Studien waren meist verblindet, um einen systematischen Einfluß z.B. durch den Arzt, zu verhindern.

Alle Studien waren explorativ und nicht konfirmatorisch, d.h. sie gingen nicht von einem vorher definierten Therapieeffekt aus.

#### *Interventionen:*

Die Intervention erfolgte entweder mit  $MgCl_2$  oder  $MgSO_4$ . Die Dosis erscheint in der Studie von Gottlieb et al. (I) mit oral 3 x 128 mg  $MgCl_2$  etwas niedrig, während sie in den anderen Studien den Empfehlungen entsprach, und in der Studie von Ceremuzynski et al. mit 67 mmol/Stunde etwas hoch. Die Dauer der intravenösen Applikation betrug in der Studie von Gottlieb et al.(II) nur 1 Stunde. Zwar waren die Antiarrhythmika in allen Studien ausgeschlossen, jedoch ist nicht ausgeschlossen, daß sich unter der Begleittherapie Medikamente mit antiarrhythmischer Wirkung befanden wie z.B. Beta-Rezeptorenblocker oder KCl.

#### *Kollektiv*

Das Kollektiv war nicht ausreichend und einheitlich definiert, insbesondere hinsichtlich der Art, Häufigkeit und Symptomatik der Arrhythmien. Ein Mg-Mangel war nicht obligatorisch und die Repräsentativität nur in 1 Studie vermerkt.

Die Überwachungs- und Therapiedauer war in allen Studien ausreichend, die Spontanvariation aber nicht genügend berücksichtigt.

So schwankt die Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen stündlich zwischen 37 und 1801 und eine Reduktion ventrikulärer Extrasystolen von über 80% übertrifft erst die Spontanvariation bei 2 x 24 Stunden Langzeit-EKG-Überwachung.

#### *Ergebnisse:*

Die Ausgangswerte und Basischarakteristika sind nicht immer vergleichbar oder bekannt. Bei statistisch signifikanter Reduktion der Herzrhythmusstörungen ist die klinische Relevanz nicht bekannt oder angegeben.

In der Studie von Bashir et al. werden ventrikuläre Extrasystolen, Couplets und nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien durch  $MgCl_2$  reduziert gegenüber Placebo. Dasselbe ergibt sich in der Gottlieb et al. (II)-Studie, wobei sich eine stärkere Reduktion der ventrikulären Extrasystolen ergibt, wenn die Mg-Konzentration durch die Therapie im Blut stärker ansteigt. Eine nicht signifikante Reduktion ergibt sich auch in der Gottlieb et al. (I)-Studie, wobei erkennbar wird, daß auch unter Placebo eine Verminderung der Arrhythmien eintrat.

In der Studie von Ceremuzynski et al. ergibt die Auswertung innerhalb der Gruppen meist eine signifikante Reduktion der Arrhythmien, bei der Auswertung zwischen den Gruppen nur bei den Couplets.

In der Studie von Bashir et al. ist bei den hohen Ausgangswerten eine Regression zum Mittelwert nicht ausgeschlossen.

#### *Einschränkung:*

Bei der Bewertung der Studien ergeben sich somit Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnisse. Solche Einschränkungen sind das Crossover-Design, der Vergleich nur innerhalb der Gruppen, die fehlende Fallzahlkalkulation und Verblindung, die Begleittherapie, die Dosis, Definition des Kollektivs, die Dauer der Langzeit-EKG-Überwachung, sowie unterschiedliche Ausgangswerte, inkonsistente signifikante Reduktionen und die meist zu niedrige Power.

## V. Zusammenfassung

Es handelt sich um explorative und nicht konfirmatorische Studien, in denen die antiarrhythmische Wirksamkeit von Mg-Salzen bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht wurden. Die Fallzahl war in allen Studien zu klein, ein Crossover-Design und Prä/post-vergleich ungeeignet, eine Verblindung nicht immer erfolgt, oral in einer Studie zu niedrig, die Begleittherapie nicht ausreichend berücksichtigt, die Basiswerte und –charakteristika ungleich, auch die Applikation, ein Mg-Mangel fraglich, die Repräsentativität nicht erfaßt, die Spontanvariation nicht berücksichtigt, Ausgangswerte ungleich, ein Vergleich nur innerhalb der Gruppen vorgenommen, eine Regression zum Mittelwert nicht ausgeschlossen.

Signifikanzen und ausreichende Power wurden jedoch teilweise erreicht, so daß die Hypothese generiert werden kann, daß Magnesiumsalze bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz Herzrhythmusstörungen günstig beeinflussen.