

Wie müßte eine Studie aussehen, um eine antianginöse Wirkung von Magnesium nachzuweisen?

K. Wink

Bisher existieren nur 4 offene unkontrollierte Studien und eine doppelblinde plazebokontrollierte Studie mit geringer Patientenzahl, die die antianginöse Wirkung von Magnesium bei Patienten mit stabiler Angina pectoris untersuchen [3, 6, 7–11]. Der Nachweis einer antianginösen Wirkung von Magnesium ist damit noch nicht geführt.

Eine konfirmatorische Studie zum Nachweis der antianginösen Wirksamkeit von Magnesium ist daher notwendig und müßte folgende Kriterien erfüllen:

Studiendesign

Die Studie müßte mit Parallelgruppen durchgeführt werden, da bei Patienten mit Angina pectoris deutliche Schwankungen der Symptome bestehen können. Eine Plazebokontrolle ist vertretbar, da bisher nicht nachgewiesen wurde, daß bei der medikamentösen Behandlung gegenüber Plazebo eine Verbesserung der Prognose (Morbidität, Mortalität) zu erzielen ist [4].

Randomisierung

Die Zuteilung der Patienten für die Verum- und Kontrollgruppe sollte randomisiert (z.B. Block-Randomisierung) erfolgen, evtl. können noch prognostische Faktoren (z.B. Patienten mit und ohne Myokardinfarkt) berücksichtigt werden (Stratifizierung).

Verblindung

Zur Vermeidung eines Bias (z.B. bezüglich Angabe von Angina pectoris-Beschwerden) ist eine doppelte Verblindung (sowohl des Arztes als auch des Patienten) notwendig.

Ein- und Ausschlußkriterien

Der Nachweis der Wirksamkeit wird am ehesten möglich sein, wenn eine Einschränkung auf ein homogenes Patientenkollektiv (z.B. männliche Patienten > 40 Jahre mit Auftreten einer typischen Angina pectoris (Borg 3–4) und ST-Streckensenkung $\geq 0,1$ mV beim Belastungstest innerhalb von 3–9 Minuten) erfolgt. Der Test sollte mit diesen Kriterien innerhalb einer Belastungsdauer von $\pm 15\%$ zwischen 24 und 72 Stunden reproduzierbar sein [5]. Patienten mit evtl. falsch positiven ST-Senkungen im Belastungs-EKG (z.B. linksventrikuläre Hypertrophie, Digitalis-Therapie) sollten ausgeschlossen werden. Falsch negative ST-Senkungen (z.B. ungenügende Belastung, unzureichende EKG-Ableitung) sollten vermieden werden.

Zielparameter

Als primärer Zielparameter sollte die Zeit bis zum Auftreten einer Angina pectoris Borg 3–4 bei einer ST-Senkung $\geq 0,1$ mV gewählt werden.

Als sekundäre Zielparameter können die Zeit bis zum Auftreten einer Angina pectoris Borg 0,5, die maximale Belastungsdauer, das maximale Produkt von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck, die Angina-pectoris-Häufigkeit etc. verwandt werden.

Durchführung

Eine Auswaschphase von 5 Halbwertszeiten vorher gegebener Medikamente, eine Plazebo-Einlaufphase von 2 Wochen und eine Therapiephase von 6–8 Wochen sollten eingehalten werden. Maßnahmen zur Überprüfung der Patienten-Compliance sind zu treffen.

Dosis und Dosierungsschema

Nach den Vorstudien dürfte eine Dosis von 300 bis 600 mg, gleichmäßig über 24 Stunden verteilt, notwendig sein.

Untersuchungsmethoden

Zum Vergleich der bei uns nicht üblichen Laufbandergometrie sollte bei der Fahrradergometrie nach einer Grundbelastung von 20 Watt eine Steigerung um 10 Watt/Minute erfolgen. Die Ergometrien sollten zu gleichen Tageszeiten durchgeführt werden.

Fallzahlbestimmung

Sie sollte von einer klinisch relevanten Verbesserung des primären Zielparameters (z.B. 60–90 Sekunden), der aus früheren Studien ermittelten Standardabweichung (z.B. 90–120 Sekunden), einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ und einer Teststärke (Power) von $1 - \beta = 0,80$ ausgehen.

Auswertung

Da evtl. bei ca. 20–40% der Patienten nach der Therapiephase die Zielgrößen (typische Angina pectoris Borg 3–4 und ST-Senkung $\geq 0,1$ mV) nicht mehr erreicht werden, sollten entsprechende statistische Verfahren zur Auswertung dieser zensierten Daten angewandt werden wie z.B. Kaplan-Meier-Methode, Cox'proportionales Hazard-Modell [1, 2].

Literatur

- [1] Bristol, D. R.; Castellana, J. V.: Survival analysis techniques in Angina Pectoris Trials Statistics in Med. 9 (1990), 293.
- [2] Cox, D. R.: Regression Models and Life-Tables. J. of the Royal-Statistical Society, Series B 34, 187 (1972).

- [3] *Geiß, K.-R.; Stergiou, N.; Jester, I., et al.*: Auswirkungen von Magnesiumrotat auf die Belastbarkeit bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit. *WMW Suppl.* Nr. 110 (1994).
- [4] *Glasser, St. P.; Clark, P. I., et al.*: Exposing Patients with chronic, stable, exertional Angina to Placebo Periods in Drug Trials. *J. Amer. Med. Ass.* 265 (1991) 1550.
- [5] *Koonlawee Nademanee; Christenson, P. D.; Intarachot, V., et al.*: Variability of Indexes for Myocardial Ischemia: A Comparison of Exercise Treadmill Test, Ambulatory Electrocardiographic Monitoring and Symptoms of Myocardial Ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 13 (1989) 574.
- [6] *Latz, R.-R.*: Ist Magnesium bei Angina pectoris sinnvoll? *Medwelt Report* 15 (1991) 20.
- [7] *Wilimzig, C.; Vierling, W.*: Hochdosierte orale Magnesium-Therapie bei KHK. *Herz + Gefäße* 11 (1991) 620.
- [8] *Ziskoven, R.; Trübestein, G.*: Magnesium als adjuvante Therapie bei der Angina pectoris. *Therapiewoche* 36 (1986) 2215.
- [9] *Ziskoven, R.*: Magnesiumtherapie – „Vergessenes“ Element wird wiederentdeckt. *Ther. d. Geg.* 125 (1986) 16.
- [10] *Ziskoven, R.*: Einsatzgebiet eines natürlichen Basistherapeutikums. *Therapiewoche* 39 (1989) 3414.
- [11] *Ziskoven, R.*: Der Einsatz von Magnesium in der Therapie der koronaren Herzerkrankung. *Kassenarzt Heft* 15 (1990) 37.

Korrespondenz an:
Prof. Dr. med. *K. Wink*, Victor-Kretz-Str. 11,
D-77723 Gengenbach.