

Magnesiumsupplementation in der Schwangerschaft

Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V.

L. Spätling, H.-G. Classen, K. Kisters, U. Liebscher, R. Rylander, W. Vierling, B. von Ehrlich, J. Vormann

Obwohl die Bedeutung von Magnesium in der Geburtshilfe seit Langem bekannt und seine Wirksamkeit bei einer Vielzahl von Erkrankungen gut dokumentiert ist, ist die orale Substitution von Magnesium in der Schwangerschaft Gegenstand der Diskussion. Die Bewertung der Vielzahl von Studien zur Magnesiumsupplementation in der Schwangerschaft zeigt im Gegensatz zu den Cochrane-Analysen jedoch deutlich positive Effekte der oralen Substitution. Eine Ursache für den erhöhten Magnesiumbedarf in der Schwangerschaft ist neben dem Mehrbedarf für das Wachstum des Feten und des mütterlichen Gewebes die erhöhte renale Magnesiumausscheidung in der Schwangerschaft. Dies führt zu einer Abnahme des Magnesiumgehalts im Serum, die auch im Myometrium sichtbar wird.

Seit Langem ist die Bedeutung von Magnesium für die Geburtshilfe bekannt. So wird z. B. die Magnesium-Infusionstherapie in der Regel zur Behandlung von Schwangeren mit Präeklampsie/Eklampsie eingesetzt. Die generelle orale Magnesiumsupplementierung in der Schwangerschaft ist jedoch Gegenstand der Diskussion.

Bei einer Vielzahl von Erkrankungen, so z. B. Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie sowie Störungen des Nervensystems, ist die Wirksamkeit von Magnesium gut dokumentiert (34, 36, 37). Auch bezüglich der Schwangerschaft zeigen mehrere Studien positive Effekte einer Magnesiumsupplementierung (2, 33).

Die Schwangerschaft stellt eine physiologische Situation für einen Mehrbedarf an Magnesium dar. Magnesiummangel-Symptome wie Wadenkrämpfe bei Schwangeren lassen sich gut mit oraler Magnesiumzufuhr therapieren (40), ebenso neuromuskuläre Übererregbarkeit und verstärkte Uteruskontraktionen. Magnesium kann schwangerschaftsbedingten

Blutdruckanstieg vermeiden (2) und hat einen positiven Effekt auf die Größe und Reife der Feten (1).

Im Folgenden wird die Wirkung der oralen Magnesiumsupplementation auf den Schwangerschaftsverlauf dargestellt.

Führt die Schwangerschaft zu einem Magnesiummangel?

Magnesiummangel-Symptome bei Schwangeren sind häufig (s. Tab. 1). Es gibt jedoch verschiedene Über-

Magnesiummangel-Symptome

- Neurovegetativ-funktionelle Störungen
- Krämpfe der Skelettmuskulatur (z. B. Wadenkrämpfe)
- Spasmen glatter Muskulatur (gastrointestinale Spasmen, Dysmenorrhoe, Uteruskontraktionen, vorzeitige Wehen)
- Extrasystolen, Tachykardie, pektanginöse Beschwerden

Tab. 1

nach (34)

sichtsarbeiten, die referieren, dass der Magnesiumstatus in der Schwangerschaft nicht beeinträchtigt sei. Diese Fehleinschätzung rührt daher, dass als einziges Kriterium für Magnesiummangel eine Hypomagnesiämie zugrunde gelegt wurde, bei der zudem teilweise unzutreffend tiefe untere Grenzwerte (0,63–0,75 mmol/l) verwendet wurden. Der Referenzbereich für die Serum-Magnesiumkonzentration beträgt jedoch 0,76–1,10 mmol/l (34). Darüber hinaus schließt eine Normomagnesiämie einen Magnesiummangel nicht aus (15) und weitere Untersuchungen zeigen, dass der untere Wert des Referenzbereichs nicht dem Optimum entspricht (8). Wenn man die optimale Serum-Magnesiumkonzentration über 0,80 mmol/l zugrunde legt, ist auch bei alleiniger Betrachtung des Serum-Laborwerts für die Mehrzahl der Schwangeren ein Magnesiummangel festzustellen.

Wie kommt es in der Schwangerschaft zum Mehrbedarf?

Es ist unbestritten, dass in der Schwangerschaft ein Mehrbedarf an Magnesium besteht (7, 14). Einerseits braucht der Fetus Magnesium und andererseits müssen der Bedarf der Schwangeren für die schwangerschaftsbedingten Gewebsveränderungen und die erhöhten renalen Verluste ausgeglichen werden. Aus verschiedenen Untersuchungen an Tiermodellen ist zudem bekannt, dass für einen optimalen Schwangerschafts-(Trächtigkeits-)Verlauf und ein optimales Outcome eine deutlich höhere Magnesiumzufuhr notwendig ist als zur Deckung des in Bilanzstudien festgestellten minimalen Bedarfs (26). Außerdem zeigt die Nationale Verzehrsstudie, dass 56,4 % der Frauen im Alter von 14–18 Jahren, 38,3 % der Frauen im Alter von 19–24 Jahren und 26,5 % der Frauen von 25–34 Jahren, also bereits vor Schwangerschaftsbeginn, die Zufuhrempfehlungen der DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) nicht erreichen (24).

Neben dem Bedarf für das Kind sowie das mütterliche Gewebe und unzureichender Zufuhr sind renale Verluste eine wesentliche Ursache für den Mehrbedarf von Magnesium in der Schwangerschaft. Untersuchungen von Spätling et al. zeigen, dass die renale Magnesiumausscheidung bei Schwangeren um etwa 20 % erhöht ist (32). Erklärung hierfür ist die schwangerschaftsbedingte Steigerung des Herzminutenvolumens um fast 40 %, gefolgt von erhöhter Primärharnbildung und nicht adäquater Rückresorption von Magnesium.

Die Hypomagnesiämie in der Schwangerschaft darf nicht fälschlicherweise als Verdünnungseffekt interpretiert werden („Pseudohypomagnesiämie“), da sowohl das Gesamt- als auch das ionisierte Magnesium abnehmen und der Magnesiummangel sich auch im Gewebe nachweisen lässt (11). Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es auch zu einer Abnahme des Magnesiumgehalts im Myometrium. Dieser korreliert signifikant mit der Plasma-Magnesiumkonzentration (4).

Hat der Magnesiumstatus einen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf?

Es gibt eine Vielzahl von Hinweisen, dass der Magnesiumstatus mit pathologischen Ereignissen in der Schwangerschaft assoziiert ist. Schimatschek und Classen (29) beschrieben mittels einer retrospektiven Befragung eine signifikant erhöhte Häufigkeit von Frühgeburten, Aborten, Wadenkrämpfen und Dysmenorrhoe bei Müttern von Kindern, die eine Hypomagnesiämie aufwiesen.

In einer Case-Control-Untersuchung wurde gezeigt, dass eine höhere Magnesiumzufuhr mit einem niedrigeren Risiko für Präeklampsie assoziiert ist, wenngleich die Konfidenzintervalle breit sind (27). Eine Metaanalyse zum Einfluss verschiedener Ernährungsfaktoren auf das Risiko für schwangerschaftsbedingten Bluthochdruck und Präeklampsie konnte

die Assoziation einer geringeren alimentären Magnesiumzufuhr mit erhöhtem Risiko bestätigen (30).

Der möglichen Verbindung des Magnesiumstatus mit dem Risiko der Präeklampsie wurde in Studien mit sehr unterschiedlichen Versuchsansätzen nachgegangen: Kisters et al. (17) zeigten, dass die Plasma-Magnesiumkonzentration bei gesunden Schwangeren und Schwangeren mit Präeklampsie niedriger ist als bei gesunden Nichtschwangeren, ebenso war der Magnesiumgehalt in Erythrozytenmembranen von Schwangeren mit Präeklampsie niedriger als bei gesunden Nichtschwangeren. Über eine geringere Plasma-Magnesiumkonzentration bei Schwangeren mit Präeklampsie im Vergleich zu Schwangeren ohne Präeklampsie wird in zahlreichen neueren Untersuchungen aus verschiedenen Ländern berichtet (9, 10, 13, 16, 35).

Untersuchungen von Resnick et al. (28) ergaben eine bei Präeklampsie signifikant verminderte Konzentration des ionisierten Magnesiums im Gehirn der Schwangeren. Auch molekularbiologische Untersuchungen geben Hinweise auf einen veränderten Magnesiumstatus bei Präeklampsie. Kolisek et al. (18) und Yang et al. (38) beschrieben deutliche Unterschiede in der plazentaren Expression verschiedener Magnesium-Transportsysteme bei Schwangeren mit und ohne Präeklampsie.

Auch für die weitere gesundheitliche Entwicklung der Schwangeren scheint eine gute Magnesiumversorgung von Bedeutung zu sein: Ein niedriger postpartaler Magnesiumstatus war bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes ein signifikanter Prädiktor für die Entwicklung eines manifesten Diabetes Typ 2 in der Folgezeit (39).

Was zeigen Studien mit Magnesiumsupplementation?

Zahlreiche Studien seit Beginn der 1980er-Jahre beschäftigen sich mit

der Thematik der Magnesiumsupplementation in der Schwangerschaft (s. Tab. 2 auf S. 894). Trotz unterschiedlicher Designs, Dosierung, Studienziele und Therapiedauer ergeben sich vielfältige positive Effekte der oralen Magnesiumsupplementierung. In keiner dieser Studien sind ernste Nebenwirkungen beschrieben worden.

■ Kuti V et al. 1981 (20)

1.884 Schwangere wurden mit 348 mg Magnesium täglich ab der 4.–9. SSW (Gruppe 1) bzw. ab der 10.–24. SSW (Gruppe 2) behandelt oder erhielten keine Magnesiumsubstitution (Kontrollgruppe). Untersucht wurde der Einfluss der Magnesiumsupplementation auf die Häufigkeit von Spontanaborten und Frühgeburten sowie die intrauterine fetale Entwicklung. Die Reduktion von Spontanaborten und Frühgeburten war umso stärker, je früher mit der Magnesiumsubstitution begonnen wurde. Es werden keine Nebenwirkungen angegeben.

■ Kovacs L et al. 1988 (19)

In dieser prospektiven, randomisierten, doppelblinden plazebokontrollierten Studie mit dem Ziel der Verhinderung von Schwangerschaftskomplikationen erhielten 985 Schwangere 365 mg Magnesium täglich oder Plazebo, ein großer Teil der Schwangeren beginnend bereits ab der 9. SSW, nahezu bei allen aber im ersten Schwangerschaftsdrittel. Die Ergebnisse der Studie zeigen einen statistisch signifikant günstigeren Verlauf der Schwangerschaft in der Magnesiumgruppe gegenüber der Plazebogruppe: weniger Frühgeburten, weniger untergewichtige Neugeborene (<2.500 g), weniger intrauterin retardierte Neugeborene, seltener „EPH-Gestosen“. Die registrierten Nebenwirkungen, Erbrechen, Brechreiz und Sonstige (Sodbrennen und Obstipation), waren in Verum- und Plazebogruppe nahezu gleich häufig.

■ Spätling L und Spätling G 1988 (33)

Prospektiv, randomisiert, doppelt verblindet und plazebokontrolliert

Beschreibung der Studien mit oraler Magnesiumsupplementation

Autor	Pat.-Zahl	Studiendesign	Mg-Dosierung/Tag	Dauer	Studienziel/Ergebnisse
Kuti V et al. 1981 (20)	1.884	offen, Kontrollgruppe ohne Mg-Supplementation	348 mg	Gruppe 1: ab 4.-9.SSW Gruppe 2: ab 10.-24. SSW	Reduktion der Häufigkeit von Spontanaborten und Frühgeburten stärker in Gruppe 1 mit früherem Beginn der Mg-Supplementation
Kovacs L et al. 1988 (19)	985	prospektiv, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	365 mg	ab 9. SSW	Verhinderung von Schwangerschaftskomplikationen; Verumgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe: weniger Frühgeburten, weniger Neugeborene <2.500 g, weniger intrauterin retardierte Neugeborene, seltener EPH-Gestosen
Spätling L, Spätling G 1988 (33)	568	prospektiv, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	365 mg	beginnend ab 16. SSW	Verbesserung des Schwangerschaftsverlaufs und des Outcomes; Verumgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe: weniger Hospitalisationen (p<0,05), vorzeitige Wehen (p<0,05), Blutungen (p<0,01), Zervixverschlussinsuffizienz (p<0,05), Frühgeburten <2.500 g (p<0,05), weniger Neugeborene, die auf die Intensivstation verlegt werden mussten (p<0,01)
Sibai BM et al. 1989 (31)	374	prospektiv, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	365 mg plus Verum- und Plazebogruppe 100 mg Mg	beginnend zwischen 13. und 24. SSW	Präeklampsie-Prophylaxe; keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Schwangerschaftsverlaufs und Outcomes
D'Almeida A et al. 1992 (6)	150	prospektiv, randomisiert, partiell doppelblind, plazebokontrolliert	3 Gruppen: Plazebo, Primel- und Fischöl, Mg 300 mg	beginnend <16. SSW	Präeklampsie-Prophylaxe; in der Magnesiumgruppe entwickelten weniger Schwangere eine Hypertonie
Zarcone R et al. 1994 (41)	100	prospektiv, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	365 mg	beginnend <12. SSW	Verbesserung des Schwangerschaftsverlaufs; Verumgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe: weniger Hospitalisationen, Frühgeburten, kein Kind mit 5-min-Apgar <7, weniger Neugeborene <2.500 g
Dahle LO et al. 1995 (5)	73	prospektiv, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	365 mg	3 Wochen	Behandlung von Wadenkrämpfen bei Schwangeren; weniger Wadenkrämpfe (p<0,05 Vergleich Verum/Plazebo; p<0,01 Vergleich vor/nach)
Arikan G et al. 1997 (1)	530	prospektiv, randomisiert, Kontrollgruppe ohne Mg-Supplementation	365 mg	beginnend <18. SSW	Verbesserung des Schwangerschaftsverlaufs; Mg-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe: weniger Hospitalisationen wegen Frühgeburtslichkeit (p<0,05), niedrigere Frühgeburtenrate (n. s.), weniger Neugeborene <2.500 g (n. s.)
Li S, Tian H 1997 (21)	51	prospektiv, randomisiert, doppelblind, Kontrollgruppe ohne Mg-Supplementation	175 mg	beginnend ab 28. SSW	Einfluss der Mg-Supplementation auf die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie; Mg-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe: reduziertes Auftreten einer Hypertonie (p<0,05)
Meier B et al. 2005 (25)	80	Fall-Kontroll-Studie, 40 Mg-Supplementation 40 Kontrollen ohne Mg-Supplementation	365-730 mg	mindestens 4 Wochen	Mg wurde eingenommen wegen Wadenkrämpfen, Obstipation oder vorzeitigen Wehen; Mg-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle: weniger Schwangere benötigten eine Spasmolyse, weniger Mütter konnten ihre Kinder nach der Entlassung komplett stillen
Harrison V et al. 2007 (12)	4.494	prospektiv, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	128 mg	meist beginnend nach 20. SSW	primäres Studienziel hypoxisch-ischämische Enzephalopathie; Mg-Gruppe im Vergleich zur Plazebogruppe: weniger Kinder (15 vs. 22; n. s.) sekundäre Studienziele; seltener fetale Bradykardien (p=0,002) und Totgeburten am Termin (p=0,016)
Bullarbo M et al. 2013 (2)	61	prospektiv, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	300 mg	beginnend ab 25. SSW	Einfluss oraler Mg-Supplementation auf die Prävention der Hypertonie in den letzten SSW; Mg-Gruppe im Vergleich zur Plazebogruppe: niedrigerer durchschnittlicher diastolischer Blutdruck in der 37. SSW (p=0,031), weniger Schwangere mit einem diastolischem Blutdruckanstieg ≥15 mm Hg (p=0,011)

Tab. 2

wurden 568 Schwangere mit 365 mg Magnesium täglich oder Placebo behandelt, beginnend vor der 16. SSW. Studienziele waren die Verbesserung des Schwangerschaftsverlaufs und des Outcome. In der Magnesiumgruppe kam es zu signifikant weniger Hospitalisationen aufgrund von vorzeitigen Wehen, Blutungen und Zervixverschlussinsuffizienz, weniger Frühgeburten <2.500 g und weniger Neugeborenen, die auf die Intensivstation verlegt werden mussten. Als Nebenwirkungen wurden mit gleicher Häufigkeit sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe vereinzelt Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen und Völlegefühl berichtet.

■ **Sibai BM et al. 1989 (31)**

In dieser prospektiven, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit dem Studienziel der Präeklampsie-Prophylaxe erhielten 374 Schwangere 365 mg Magnesium oder Placebo, beginnend zwischen der 13. und 24. SSW. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Schwangerschaftsverlaufs und des Outcomes festgestellt werden. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Studie nicht aussagekräftig ist, da sowohl Verum- als auch Placebogruppe 100 mg Magnesium zusätzlich zur Studienmedikation einnahm. Zudem handelte es sich bei den Schwangeren um eine Hochrisikogruppe zur Präeklampsie-Vorbeugung (sehr junge, schwarze Schwangere, Altersdurchschnitt: Placebo: 18,5 Jahre, Verum: 17,8 Jahre). Als Nebenwirkungen werden nur gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) bei Studienabbruchern genannt (6 % in der Magnesiumgruppe und 7 % in der Placebogruppe).

■ **D'Almeida A et al. 1992 (6)**

Eine randomisierte, prospektive, partiell doppelblinde, plazebokontrollierte Studie, in der 150 Schwangere mit dem Studienziel der Präeklampsie-Prophylaxe in drei Gruppen mit

Placebo (Olivenöl), Primel- und Fischöl oder 300 mg Magnesium behandelt wurden. In der Magnesiumgruppe entwickelten statistisch signifikant weniger Schwangere eine Hypertonie. Als Nebenwirkung wird von Diarrhoe in der Magnesiumgruppe ohne Angabe der Häufigkeit berichtet.

■ **Zarcone R et al. 1994 (41)**

Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie an 100 Schwangeren, die beginnend vor der 12. SSW 15 mmol Magnesium pro Tag oder Placebo erhielten. In der Magnesiumgruppe wurden signifikant weniger Schwangere hospitalisiert, es gab weniger Frühgeburten, kein Kind mit 5-min-Apgar <7 und weniger untergewichtige Neugeborene (<2.500 g) als in der Placebogruppe. Über unerwünschte Wirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen wird nur bei Studienabbruchern berichtet (drei in der Verumgruppe, vier in der Placebogruppe).

■ **Dahle LO et al. 1995 (5)**

73 Schwangere mit Wadenkrämpfen erhielten prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert 15 mmol Magnesium über drei Wochen. Die orale Magnesiumsupplementation war wirksam bei schwangerschaftsinduzierten Wadenkrämpfen. Es wird über seltene Nebenwirkungen in Form von leichter oder anfänglicher Übelkeit in beiden Gruppen berichtet; eine Patientin der Placebogruppe brach die Studie aufgrund schwerer, dauerhafter Übelkeit ab.

■ **Arikan G et al. 1997 (1)**

Prospektive, randomisierte Studie mit 530 Schwangeren, 265 davon erhielten 15 mmol Magnesium pro Tag beginnend vor der 18. SSW, 265 Schwangere dienten als Kontrollgruppe ohne Magnesiumsubstitution. Unter der Magnesiumgabe waren signifikant weniger Hospitalisationen wegen Frühgeburtslichkeit erforderlich, die Frühgeburtenrate (4,6 % vs. 8,0 %) sowie das Geburtsgewicht <2.500 g (2,9 % vs. 4,8 %) waren

niedriger, jedoch nicht signifikant. Über gastrointestinale Nebenwirkungen wird bei fünf Schwangeren berichtet, die aus der Studie ausgeschlossen wurden.

■ **Li S und Tian H, 1997 (21)**

Randomisiert und doppelblind wurden prospektiv 51 Schwangere mit 175 mg Magnesium täglich ab der 28. SSW behandelt, 51 Schwangere waren in der Kontrollgruppe. Untersucht wurde der Einfluss der Magnesiumsupplementation auf die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie. Magnesium reduzierte statistisch signifikant das Auftreten einer Hypertonie (4 % in der Magnesiumgruppe, 16 % in der Kontrollgruppe). Nebenwirkungen sind dem Abstract der chinesischen Studie nicht zu entnehmen.

■ **Meier B et al. 2005 (25)**

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden 40 Paare von Schwangeren verglichen, von denen die Hälfte mindestens vier Wochen lang 15–30 mmol Magnesium täglich wegen Obstipation, Wadenkrämpfen oder vorzeitigen Wehen eingenommen hatte, die andere Hälfte nicht supplementiert war. Die Autoren fanden, dass signifikant weniger mit Magnesium supplementierte Schwangere eine Spasmyolyse benötigten (3 vs. 14) und ihre Kinder bei der Entlassung komplett stillen konnten (24 vs. 34). Über Nebenwirkungen wird nicht berichtet.

■ **Harrison V et al. 2007 (12)**

Eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie mit 4.494 Schwangeren, die meist erst nach der 20. SSW täglich 128 mg Magnesium oder Placebo erhielten. Die Inzidenz des primären Studienparameters, der Häufigkeit von hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie, war in der Placebogruppe 22 Kinder, in der Magnesiumgruppe 15 Kinder; allerdings wurde das angestrebte Signifikanzniveau nicht erreicht. Sekundäre Studienziele wurden jedoch signifikant verbessert; in der mit Magnesium supplementierten Gruppe wurden signifikant seltener fetale Bradykardien und Totgeburten am Termin registriert. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen wurden gleich häufig in der Verum- und Placebogruppe verzeichnet.

■ **Bullarbo M et al. 2013 (2)**

In einer prospektiven, placebokontrollierten doppelblinden Studie wurden 61 Schwangere mit 300 mg Magnesium täglich oder Placebo ab der 25. SSW supplementiert. Untersucht wurde der Einfluss der Magnesiumsupplementation auf die Prävention der Hypertonie in den letzten Schwangerschaftswochen. Schwangere in der mit Magnesium supplementierten Gruppe wiesen einen signifikant niedrigeren durchschnittlichen diastolischen Blutdruck in der 37. SSW auf, signifikant weniger Schwangere der Magnesiumgruppe hatten einen diastolischen Blutdruckanstieg ≥ 15 mm Hg und es wurde ein inverses Verhältnis zwischen der Urin-Magnesium-Ausscheidung während der Schwangerschaft und dem diastolischen Blutdruck registriert. Über Nebenwirkungen wird nicht berichtet.

Welche klinische Relevanz hat die Cochrane-Analyse von 2014?

Die prospektive placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie ist der Goldstandard für die Bewertung der Wirksamkeit von Arzneimitteln.

In Cochrane-Analysen wird der Hauptaspekt der Beurteilung von Studien auf die Erfüllung formaler biometrischer Kriterien gelegt ohne Auswertung von Dosierungen. Klinisch ärztliche Aspekte bleiben häufig unberücksichtigt. Problematisch ist dies speziell bei der Cochrane-Analyse von Makrides et al. (22), weil z. B. in dieser Analyse eine prospektive, randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie als „high quality“ bewertet wird, obwohl in der „Placebogruppe“ bereits Magnesium supplementiert wurde (31): Ein fehlerhaftes Studiendesign, das in der Cochrane-Analyse nicht berücksichtigt wurde. In einer weiteren positiv bewerteten Studie wurde nicht zwischen oraler und parenteraler Magnesiumgabe differenziert (23). Eine dritte als „high quality“ bewertete Studie verwendete lediglich 128 mg Magnesium pro Tag bei bedenklicher Compliance (12).

Andererseits wird die prospektive, placebokontrollierte Doppelblindstudie von Spätling (33) bei 568 Schwangeren als „low quality“ beurteilt, weil nach Geburtsdatum randomisiert wurde, also nicht die optimale Randomisierungsmethode verwendet wurde. Diese Kritik ist formalistisch, denn eine Randomisierung nach Geburtsdatum ist aus klinischer Hinsicht völlig akzeptabel. Die Gesellschaft für Magnesiumforschung e. V. bewertet die Ergebnisse dieser vor Einführung der „Good-Clinical-Practice“-Regeln zur Durchführung klinisch kontrollierter Studien durchgeführte Untersuchung dennoch als richtungsweisend, da eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch den Nachweis der Gleichverteilung von Schwangerschaftsrisiken in beiden Gruppen eine erfolgreiche Randomisierung dokumentiert.

Eine aktuelle noch nicht in die Cochrane-Analyse einbezogene Studie zeigt ebenfalls einen positiven Effekt der Magnesiumsupplementierung (2).

Autoren

- Prof. Dr. med. Ludwig Spätling, Direktor der Frauenklinik, Klinikum Fulda, Pacelliallee 4, 36043 Fulda
- Prof. Dr. med. Hans-Georg Classen, ehem. Leiter des Instituts Pharmakologie und Toxikologie der Universität Stuttgart-Hohenheim, Fruwirthstraße 30, 70599 Stuttgart
- Prof. Dr. med. Klaus Kisters, Chefarzt, Medizinische Klinik I, St. Anna Hospital, Hospitalstr. 19, 44649 Herne, Präsident der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V.
- Ursula Liebscher, ehem. SHO Mineralimbalance, Patientenvertreterin, Fichtelbergstraße 24, 12685 Berlin
- Prof. Dr. med. Ragnar Rylander, BioFact Environmental Health Research Centre, Björkasvägen 21, 44391 Lerum, Schweden
- Prof. Dr. med. Wolfgang Vierling, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, TU München, Biedersteiner Straße 29, 80802 München
- Dr. med. Bodo von Ehrlich, Facharzt für Innere Medizin, Immenstädter Str. 79b, 87435 Kempten
- Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Vormann, Institut für Prävention und Ernährung, Adalperstraße 37, 85737 Ismaning, ehem. Institut für Molekularbiologie und Biochemie, Freie Universität Berlin

Schlussfolgerung und Empfehlung

Wenn anamnestisch ein Magnesiummangel vermutet werden muss (29) oder bereits ein Magnesiummangel mit entsprechender Symptomatik (z. B. Wadenkrämpfe, inadäquate Uteruskontraktionen, s. Tab. 1 auf S. 892) vorliegt, ist eine Magnesiumsupplementierung selbstverständlich. Zudem muss berücksichtigt werden, dass bei Frauen, die zu Risikogruppen gehören (z. B. Patientinnen mit Sprue, Diabe-

tes, metabolischem Syndrom und bei Mehrlingsschwangerschaft), der Magnesiumbedarf erhöht ist.

Es ist gegenwärtig im Vorhinein klinisch nicht feststellbar, bei welchen Schwangeren sich der Magnesiumstatus im Laufe der Schwangerschaft so verschlechtert, dass er sich negativ auf den Schwangerschaftsverlauf auswirkt. Die Durchführung plazebokontrollierter Studien ist ethisch kaum noch zu rechtfertigen und zudem in Deutschland nicht mehr praktikabel, da nach Aufklärung der Schwangeren eine unbekannte Anzahl von Studienteilnehmerinnen aus Angst, der Plazebogruppe zugeordnet zu sein, Magnesium, das rezeptfrei erhältlich ist, einnehmen würde.

Aus diesen Gründen empfiehlt die Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V. eine generelle Magnesium-Supplementierung in der

Schwangerschaft, da zudem die Magnesiumzufuhr sicher, nebenwirkungsarm und kostengünstig ist.

■ Empfehlung der Gesellschaft

Jede Schwangere sollte mit 240–480 mg (10–20 mmol) Magnesium pro Tag supplementiert werden.

Die Magnesiumsupplementierung sollte so früh wie möglich beginnen und bis zur Geburt und darüber hinaus fortgesetzt werden, da auch in der Stillzeit der Magnesiumbedarf erhöht ist. Es ist nicht sinnvoll, die Magnesiumsupplementierung einige Wochen vor der Geburt abzusetzen, da ein Einfluss auf den Beginn spontaner Wehentätigkeit am Termin nicht festgestellt werden konnte.

Nebenwirkungen der Magnesiumsupplementierung können weiche Stühle sein (ein willkommener Nebeneffekt bei Obstipation), die durch eine gleichmäßige Verteilung der Einnah-

me über den Tag leicht behebbar sind.

Kontraindikation für die orale Zufuhr von Magnesium ist die schwere Niereninsuffizienz.

Literatur

bei den Autoren oder bei der Internet-Version dieses Beitrags unter www.frauenarzt.de



Für die Autoren

**Prof. Dr. med.
Ludwig Spätling**
Frauenklinik
Klinikum Fulda
Pacelliallee 4
36043 Fulda
info@magnesium-ges.de

Literatur

zum Beitrag „Magnesiumsupplementation in der Schwangerschaft“, FRAUENARZT 10/2015, S. XXX-XXX

1. Arikani G et al.: Frühgeburtlichkeit unter oraler Magnesiumsubstitution bei unkomplizierten Schwangerschaften. Eine randomisiert kontrollierte klinische Studie. *Geb Frauenheilk* 57 (1997) 491-495.
2. Bullarbo M et al.: Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet* 288 (2013) 1269-1274.
3. Bullarbo M, Rylander R: Blood pressure in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstetr* 2014; DOI:10.1007/s00404-014-3476-1.
4. Cunze T et al.: Elektrolytveränderungen im Plasma und Myometrium während des letzten Schwangerschaftsdrittels. *Geburtsh Frauenheilk* 54 (1994) 362-366.
5. Dahle LO et al.: The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. *Am J Obstet Gynecol* 173 (1995) 175-180.
6. D'Almeida A et al.: Effects of a combination of evening primrose oil (gamma linolenic acid) and fish oil (eicosapentaenoic + docosahexaenoic acid) versus magnesium, and versus placebo in preventing preeclampsia. *Woman & Health* 19 (1992) 117-131.
7. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, 5. korrigierter Nachdruck 2013, Neuer Umschau-Buchverlag, Neustadt.
8. Elin RJ: Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 23 (2010) S194-198.
9. Enaruna NO, Ande ABA, Okpere EE: Clinical significance of low serum magnesium in pregnant women attending the University of Benin Teaching Hospital. *Niger J Clin Pract* 16 (2013) 448-453.
10. Farzin L, Sajadi F: Comparison of serum trace element levels in patients with or without pre-eclampsia. *J Res Med Sci* 17 (2012) 938-941.
11. Handwerker SM, Altura BT, Altura BM: Serum ionized magnesium and other electrolytes in the antenatal period of human pregnancy. *J Am Coll Nutr* 15 (1996) 36-43.
12. Harrison V, Fawcus S, Jordaan E: Magnesium supplementation and perinatal hypoxia: outcome of a parallel group randomized trial in pregnancy. *BJOG* 114 (2007) 994-1002.
13. Indumati V, Kodliwadmath MV, Sheela MK: The role of serum electrolytes in pregnancy induced hypertension. *J Clin Diag Res* 5 (2011) 66-69.
14. Institute of Medicine, Food and Nutrition board: Dietary reference intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. The National Academic Press, Washington D.C., 1997.
15. Ismail Y, Ismail AA, Ismail AAA: The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for "normal" results. *Clin Chem Lab Med* 48 (2010) 323-327.
16. Jain S et al.: The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. *Biol Trace Elem Res* 133 (2010) 162-170.
17. Kisters K et al.: Plasma, intracellular and membrane Mg²⁺ concentration in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertension in pregnancy* 17 (1998) 169-178.
18. Kolisek M et al.: SLC41A1 is the only magnesium responsive gene significantly overexpressed in placentas of preeclamptic women. *Hypertens Pregnancy* 32 (2013) 378-389.
19. Kovacs L et al.: Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft. Eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie. *Geburtsh Frauenheilk* 48 (1988) 595-600.
20. Kuti V et al.: Effect of maternal magnesium supply on spontaneous abortion and premature birth and on intrauterine foetal development: Experimental epidemiological study. *Mag Bull* 3 (1981) 73-79.
21. Li S, Tian H: Oral low-dose magnesium gluconate preventing pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 32 (1997) 613-615.
22. Makrides M et al.: Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD000937. DOI: 10.1002/14651858.CD000937.pub2
23. Martin RW et al.: Oral magnesium for tocolysis: A comparison of magnesium gluconate and enteric-coated magnesium chloride. *J Miss State Med Assoc* 39 (1998) 180-182.
24. Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (Hrsg.): Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil 2, 2008.
25. Meier B et al.: Does continual oral magnesium supplementation until delivery affect labor and puerperium outcome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 123 (2005) 157-161.
26. Meyer H: Mg-Bedarf und Mg-Versorgung bei Haustieren. *Mag Bull* 3 (1981) (1a): 13-25.
27. Oken E et al.: Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol* 17 (2007) 663-668.
28. Resnick LM et al.: Cellular-free magnesium depletion in brain and muscle of normal and preeclamptic pregnancy: a nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *Hypertension* 44 (2004) 322-326.
29. Schimatschek HF, Classen HG: Epidemiological studies on the frequency of hypomagnesemia and hypocalcemia in children with functional disorders and neuroasthenia. *Mag Bull* 15 (1993) 85-104.
30. Schoenaker D, Soedamah-Muthu SS, Mishra GD: The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med* 12 (2014) 157-174.
31. Sibai BM, Villar MA, Bray E: Magnesium supplementation during pregnancy: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 161 (1989) 115-119.
32. Spätling L et al.: Magnesium and calcium excretion during pregnancy. *Mag Bull* 7 (1985) 91-93.
33. Spätling L, Spätling G: Magnesiumsupplementation in pregnancy. A double blind study. *Brit J Obstet Gynecol* 95 (1988) 120-125.
34. Spätling L et al.: Diagnostik des Magnesiummangels. *Fortschritte der Medizin* 118 (2000) 49-53.
35. Sukonpan K, Phupong V: Serum calcium and serum magnesium in normal and preeclamptic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 273 (2005) 12-16.
36. Vierling W et al.: Magnesiummangel und Magnesiumtherapie bei Herzrhythmusstörungen. *Dtsch Med Wochenschr* 138 (2013) 1165-1171.
37. von Ehrlich B et al.: Die Bedeutung von Magnesium für Insulinresistenz, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus - Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V. *Diabetologie* 9 (2014) 96-100.
38. Yang H et al.: Comparing the expression patterns of placental magnesium/phosphorus-transporting channels between healthy and preeclamptic pregnancies. *Mol Reprod Dev* 81 (2014) 851-860.
39. Yang SJ et al.: Serum magnesium level is associated with type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus: The Korea National Diabetes Program Study. *J Korean Med Sci* 29 (2014) 84-89.
40. Young G, Jewell D: Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD000121. DOI: 10.1002/14651858.CD000121
41. Zarcone R, Cardone G, Bellini P: Role of magnesium in pregnancy. *Panminerva Med* 36 (1994) 168-170.