



Wout van Orten-Luiten

A.C.B. van Orten-Luiten DVM
MSc, afdeling Humane Voeding,
Wageningen Universiteit;
Alliantie Voeding in de Zorg,
Ede

Medicijngebruik en niet-herkende deficiënties van magnesium



Elske Brouwer-Brolsma

Dr. E.M. Brouwer-Brolsma,
afdeling Humane Voeding,
Wageningen Universiteit

Samenvatting

Hypomagnesiëmie speelt een rol in geleidingsstoornissen, krampen van de skeletspieren en onwillekeurige musculatuur - astma, verhoogde bloeddruk en coronair spasme, nefropathie, verlengd QT-interval, aritmieën, dyslipidemie, metabool syndroom, arteriosclerose, trombose, hartinfarct, beroerte, en plotselinge hartdood. Uit onderzoek blijkt dat lage magnesiumspiegels vaak vóórkomen, onder andere bij ouderen met diabetes mellitus, hart- en vaatziekten en in gebruikers van diverse geneesmiddelen waaronder calciumsupplementen en protonpomprenners. Meer aandacht in deze patiëntengroepen voor magnesiumtekort en magnesiumsuppletie kan bijdragen aan het terugdringen van onnodig medicijngebruik en geneesmiddelbijwerkingen.



André Janse

A.J. Janse, klinisch geriater,
afdeling Klinische geriatrie,
Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede;
Alliantie Voeding in de Zorg,
Ede

• Wat wisten we?

De huisarts schrijft magnesium voor bij maagklachten, verstopping, voorbereiding van darmonderzoek, of als fosfaatbinder bij chronische nierziekte. Daarnaast is magnesium geïndiceerd bij deficiëntie door onvoldoende inname, malabsorptie of een alcoholprobleem. Voor acute problemen is magnesium een behandeloptie als lage magnesiumspiegels samengaan met hart- en spierproblematiek of neurologische klachten. Hypomagnesiëmie wordt echter niet vaak gediagnosticeerd, dus een magnesiumsupplement niet vaak voorgeschreven.



Renger Witkamp

Prof. dr. R.F. Witkamp, afdeling
Humane Voeding, Wageningen
Universiteit; Alliantie Voeding in
de Zorg, Ede

• Wat is er nieuw?

Lage bloedspiegels magnesium komen vaker voor bij onder andere ouderen, patiënten met diabetes mellitus of hart- en vaatziekten, en bij gebruikers van calciumsupplementen en protonpomprenners. In deze risicogroepen wordt de rol van hypomagnesiëmie in geneesmiddelbijwerkingen en ziektebeelden onderschat.

• Wat betekent dat voor mijn dagelijkse praktijk?

Meer aandacht voor magnesiumtekort en gerichte magnesiumsuppletie kan bijdragen aan verminderen van onnodig medicijngebruik en geneesmiddelbijwerkingen.

Inleiding

Magnesium was het populairste voedingssupplement van Nederland in 2018. In de jaarlijkse 'Supplement van het Jaar verkiezing' georganiseerd door het Nederlands Platform voor Nutriënten (NPN), riep het Nederlandse publiek magnesium uit tot supplement van het Jaar. Hetzelfde NPN geeft aan dat magnesium goed zou zijn voor spierfunctie en skelet, dat het ontspannend zou werken en vermoeidheid zou verminderen en adviseert extra magnesium aan sporters om verlies via zweet te compen-

seren.¹ De huisarts daarentegen beperkt zich in het algemeen tot voorschrijven van magnesium bij maagklachten, verstopping, voorbereiding van darmonderzoek, of als fosfaatbinder bij chronische nierziekte.² Voor acute problemen is magnesium een behandeloptie bij hypomagnesiëmie (hypoMg) als dit samengaat met hart- en spierproblematiek of neurologische symptomen.³ Daarnaast is magnesium als supplement geïndiceerd bij deficiëntie door onvoldoende inname, malabsorptie of een alcoholprobleem. In de eerste en tweede lijn wordt de

magnesiumspiegel echter zelden bepaald,⁴ of als supplement voorgeschreven: in de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK-)top 10 van door apothekers meest verstrekte pakketgeneesmiddelen ontbreekt een preparaat met magnesium (handverkoop staat niet vermeld.⁵ Ten onrechte zo populair bij de drogist, of onderschat door de huisarts, specialist en apotheker? Dit artikel is ons antwoord.

Hypomagnesiëmie

Hypomagnesiëmie in de klinische praktijk

Het *Acute Boekje* meldt in het hoofdstuk 'Acute water- en elektrolytstoornissen' dat bij magnesiumspiegels in bloed beneden 0,50 mmol/l symptomen verwacht kunnen worden.³ Dit is ruim onder de gebruikelijke normaalwaarden van bloedspiegels voor magnesium, die liggen tussen 0,70 en 1,10 mmol/l.⁶ Symptomen die genoemd worden variëren van problemen met motoriek, krampen, tremoren, ecg-afwijkingen (verlengd QT-interval) en hartritmestoornissen, tot insulden, delier en coma. Opgemerkt wordt dat symptomen niet altijd correleren met de hoogte van de bloedspiegel.³ De magnesiumspiegel heeft namelijk beperkte

waarde als indicator voor de magnesiumstatus van een individu. Enerzijds hoeft bij lage spiegels niet altijd sprake te zijn van deficiëntie. Bloedwaarden fluctueren gedurende de dag. Na matige tot zware inspanning bijvoorbeeld treedt tijdelijk een daling op. Anderzijds, door de grote hoeveelheid magnesium in de lichaamsreservoirs buiten de circulatie (botten, spieren, weke delen), blijven spiegels ook bij deficiëntie nog lang boven de afkapwaarde voor hypoMg.⁶⁻⁸ Slechts een fractie (1%) van de totale hoeveelheid magnesium bevindt zich in het bloed. Dus bij normale spiegels kan al sprake zijn van een tekort. Dit wordt bevestigd door epidemiologische studies en klinische trials. Bij magnesiumspiegels tussen 0,75 en 0,85 mmol/l in bloed is al sprake van een verhoogd risico op klinische klachten en effectiviteit van suppletie.⁹⁻¹⁰ In NHG-Standaarden wordt verder niet gerept over indicaties voor magnesiumbepaling of noodzaak van suppletie.

Symptomen en prevalentie hypomagnesiëmie

HypoMg speelt een rol in een breed scala van ziekten en symptomen: geleidingsstoornissen, krampen van de skeletspieren en onwillekeurige musculatuur, astma, verhoogde bloeddruk en coronair spasme, nefropathie,



verlengd QT-interval, aritmieën, dyslipidemie, metabool syndroom, arteriosclerose, trombose, hartinfarct, beroerte, en plotselinge hartdood.^{6,11-12}

Te lage magnesiumspiegels komen vaak voor. De prevalentie van hypoMg varieert, afhankelijk van kenmerken van patiënten, gebruikte afkapwaarden in bloed, en onderzoeksmethoden. In een groep van 343 nieuwe bezoekers van een polikliniek geriatrie in Nederland, zagen wij dat bij 22% van de patiënten magnesiumspiegels in bloed lager waren dan 0,75 mmol/l; in een subgroep van 63 gebruikers van medicijnen voor diabetes mellitus had 41% van de patiënten te lage magnesiumspiegels.¹⁴ In een Australische populatie van 127 personen met overgewicht (BMI 25-40 kg/m²) zagen de onderzoekers bij alle deelnemers bloedspiegels onder een afkapwaarde van 0,66 mmol/l voor hypoMg.

Risicofactoren hypomagnesiëmie

Risicofactoren voor hypoMg zijn naast leeftijd, diabetes mellitus en overgewicht, onvoldoende inname van magnesium met de voeding, verminderde opname in de darm, verhoogd verlies via ontlasting, urine of zweet (warm weer, sporten), overmatig alcoholgebruik, stress en medicatie. Van een behoorlijk aantal geneesmiddelen (bijvoorbeeld protonpompremmers, lis- en thiazidediuretica en salbutamol) is bekend dat ze magnesiumspiegels kunnen verlagen, maar over de mate van invloed is weinig bekend.^{6,13} Vooral voor ouderen is dit belangrijk om te weten. Ze zijn kwetsbaarder en hebben vaak meerdere risicofactoren, waaronder een grotere kans op gebruik van medicatie die geassocieerd wordt met hypoMg. Dit was voor ons de reden om in ouderen te gaan kijken naar de verbanden tussen veelgebruikte medicijnen en de hoogte van magnesiumbloedspiegels.

Geneesmiddelgebruik als risicofactor voor hypomagnesiëmie

Associaties bij poliklinische geriatrische patiënten

In een observationeel onderzoek bij 343 Nederlandse 55-plussers hebben we gekeken naar de associaties tussen geneesmiddelgebruik en hypoMg. Het aantal gebruikte geneesmiddelen bleek lineair geassocieerd te zijn met de hoogte van magnesiumspiegels: hoe groter het aantal geneesmiddelen hoe lager de bloedspiegel. De kans op hypoMg was 84% groter bij patiënten met polyfarmacie (gedefinieerd als gebruik van minimaal 5 verschillende middelen). Ook was hypoMg geassocieerd met gebruik van protonpompremmers, bloedglucoseverlagende middelen, calciumsupplementen, vitamine K-antagonisten, trombocytenuitstroomremmers, lisdiuretica (indien geen gebruik van een protonpompremmer), selectieve bèta-blokkers, ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, statines, bisfosfonaten en bèta2-sympathicomimetica (alleen bij mannen).¹⁴

Aandachtspunten

- Prevalentie van hypomagnesiëmie in een populatie poliklinische geriatrische patiënten was 22%, in een subgroep van diabetespatiënten 41%.
- Symptomen van hypomagnesiëmie zijn onder andere krampen van willekeurige en onwillekeurige musculatuur, nefropathie, hartritme stoornissen en trombose.
- Polyfarmacie en diverse geneesmiddelgroepen zijn geassocieerd met hypomagnesiëmie.
- Hypomagnesiëmie kan een bijwerking zijn van protonpompremmers, calciumsupplementen, lis- en thiazidediuretica, en bèta2-sympathicomimetica (causaliteit).
- Hypomagnesiëmie kan de achterliggende oorzaak zijn van het voorschrijven van vitamine K-antagonisten, acetylsalicylzuur, selectieve bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, statines, bisfosfonaten en bèta2-sympathicomimetica als salbutamol (omgekeerde causaliteit).
- Hypomagnesiëmie bij gebruikers van bloedglucoseverlagende middelen en statines kan het gevolg zijn van binding van magnesiumionen aan triglyceriden en vrije vetzuren (*confounding door indicatie*).
- Diabetespatiënten met lagere magnesiumspiegels hebben meer diabetische complicaties.

Interpretatie associaties tussen geneesmiddelgebruik en hypomagnesiëmie

Er zijn drie mogelijke verklaringen voor de associaties tussen geneesmiddelgebruik en hypoMg.

1. Het geneesmiddel verlaagt de magnesiumspiegel: er is sprake van causaliteit.
2. Het geneesmiddel wordt voorgeschreven op basis van bepaalde klachten (= indicatie); deze klachten zijn tegelijkertijd ook de oorzaak van hypoMg: er is sprake van *confounding* door indicatie.
3. HypoMg veroorzaakt klachten: de klachten van dit niet-herkende magnesiumtekort zijn vervolgens de indicatie om het geneesmiddel voor te schrijven: er is sprake van *omgekeerde causaliteit*.

Ad 1 Medicatie als oorzaak van hypomagnesiëmie

Van protonpompremmers, bèta2-sympathicomimetica en lisdiuretica is bekend dat ze hypoMg kunnen veroorzaken. Er bestaat dus een causaal verband bij gebruik van deze middelen¹⁴⁻¹⁵ HypoMg houdt verband met een verhoogd

risico op een myocardinfarct en cardiovasculaire mortaliteit. Dit zou het verhoogde risico op myocardinfarct en cardiovasculaire mortaliteit verklaren bij gebruikers van protonpompremmers.¹⁶⁻¹⁷ Wij zagen in onze studie dat patiënten die calciumsupplementen gebruikten ook vaker te maken hadden met hypoMg, een associatie die wij nog niet teruggevonden hebben in andere studies. In de literatuur wordt echter wel een discussie gevoerd of causaliteit de verklaring is van het verhoogde risico op myocardinfarct en andere cardiovasculaire problematiek bij gebruikers van calciumsupplementen.¹⁴

Ad 2 Klachten als oorzaak van hypomagnesiëmie

De associaties van diabetesmedicatie en statines met hypoMg kunnen uitgelegd worden als confounding door indicatie. De verhoogde spiegels triglyceriden en vrije vetzuren, karakteristiek voor patiënten met metabool syndroom, verlagen door binding aan magnesiumionen direct de gemeten magnesiumspiegels.¹⁸ Verder zou diarree geïnduceerd door metformine verantwoordelijk zijn voor een lagere magnesiumopname vanuit de darm.¹⁹ Omgekeerde causaliteit zou ook een verklaring kunnen zijn voor lagere magnesiumspiegels in gebruikers van antidiabetica. HypoMg zou insulineresistentie versterken door vermindering van magnesiumgerelateerde fosforylering van insulinerceptoren.²⁰ De prevalentie van hypoMg bij gebruikers van bloedglucoseverlagende medicatie in onze studie was 41,4%. Deze verhoogde prevalentie is klinisch relevant, omdat diabetespatiënten met lagere magnesiumspiegels vaker te maken hebben met diabetische complicaties.²¹

Ad 3 Hypomagnesiëmie als oorzaak van klachten

Omgekeerde causaliteit zou de associaties kunnen verklaren tussen hypoMg en vitamine K-antagonisten, trombocyt-aggregatieremmers, selectieve bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, statines, bisfosfonaten en – opnieuw – bèta2-sympathicomimetica zoals salbutamol. Een niet-herkend magnesiumtekort zou een achterliggende oorzaak kunnen zijn van een verhoogd risico op trombose

door afwijkende stolling, hartritme problemen als atriumfibrilleren, arteriosclerose en coronaire problematiek, hypertensie, afwijkend lipidenprofiel, osteoporose en astmatische klachten.^{6,11-12,28} Bij gebruik van één of meer van deze medicijn groepen moet de behandelaar magnesiumtekort als differentiële diagnose in het achterhoofd houden met magnesiumsuppletie als causale behandeling. Volgens onze data gebruikte echter geen van de betreffende patiënten een magnesiumsupplement.

Conclusie

Onze data laten zien dat hypomagnesiëmie onderschat wordt als mogelijke bijwerking van geneesmiddelen en als niet-herkende oorzaak van een groot aantal ziektebeelden. Dit is met name belangrijk voor ouderen met osteoporose, diabetes mellitus en hart- en vaatziekten en voor gebruikers van calciumsupplementen en protonpompremmers. Meer aandacht voor diagnostiek en gerichte magnesiumsuppletie zou kunnen bijdragen aan minder onnodige bijwerkingen en meer gerichte farmacotherapie.

Literatuur

1. Informatiecentrum Voedingssupplementen & Gezondheid. Magnesium (<https://www.ivg-info.nl/voedingssupplementen/magnesium/>).
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas (<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>).
3. Het Acute Boekje. Hypomagnesiëmie (https://www.hetacuteboekje.nl/hoofdstuk/acute_water_en_elektolytstoornissen/hypomagnesiemie.html).
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaarden (<https://richtlijnen.nhg.org/>).
5. Kengetallen SF. Data en feiten 2019 – Het jaar 2018 in cijfers (<https://www.sfk.nl/publicaties/data-en-feiten/data-en-feiten-2019>).

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.pil-nascholing.nl.

Financiële banden: de auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op het onderwerp.