



## Nutriëntenstatus bij protonpompremmers

Langdurig gebruik van protonpompremmers kan leiden tot een vitamine-deficiëntie en mineralentekort. De klachten hierdoor treden vaak sluipend op, wat het moeilijk maakt om ze te herkennen. Op welke klachten en bijwerkingen dienen arts en apotheker alert te zijn? En wat is mogelijk beleid bij een vitaminedeficiëntie en mineralentekort door gebruik van protonpompremmers? Deze factsheet gaat daar op in.

### Hoe werken protonpompremmers?

In Nederland zijn de protonpompremmers omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol en esomeprazol beschikbaar. Protonpompremmers zijn geïndiceerd bij gastro-oesofageale reflux, ulcus duodeni, het Zollinger-Ellisonssyndroom en onder andere als maagbescherming bij NSAID-gebruik. Protonpompremmers remmen het enzym  $H^+/K^+$ -ATP-ase (de zogenaamde protonpomp) in de pariëtale cel in de maag. Dit enzym transporteert  $H^+$  naar het maaglumen en zorgt voor een lage pH van 1,5-3,5. Een lage pH faciliteert de omzetting van pepsinogeen naar proteolytische pepsine en dus de eiwitvertering. Remming van het enzym door protonpompremmers leidt tot verhoging van de pH in de maag.

### Wat zijn mogelijke gevolgen van langdurig gebruik van protonpompremmers?

Bij langdurig gebruik van protonpompremmers kan de patiënt last krijgen van hypomagnesiëmie en vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie. Als de serumconcentratie lager is dan 0,7 mmol/l, dan is sprake van hypomagnesiëmie. Van een verlaagde vitamine B<sub>12</sub>-spiegel spreken we bij een serumconcentratie lager dan 148 pmol/l. Er is onderscheid tussen een verlaagde vitamine B<sub>12</sub>-spiegel zonder klinische verschijnselen (subklinische deficiëntie) en een verlaagde vitamine B<sub>12</sub>-spiegel met klinische verschijnselen (klinische deficiëntie). Klinische verschijnselen van vitamine B<sub>12</sub>-tekort komen incidenteel voor bij laag-normale spiegels van 148-260 pmol/l (Wiersma et al., 2014).

Magnesium is essentieel voor honderden enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme en de energieproductie. Daarnaast speelt magnesium een belangrijke rol bij de proteïne- en nucleïnezuursynthese, neurotransmissie en botopbouw. Tenslotte gaat men ervan uit dat magnesium een rol heeft bij de calcium-, kalium- en natriumhomeostase. Vitamine B<sub>12</sub> functioneert als co-enzym in het cellulair metabolisme.

Het langdurig gebruik van protonpompremmers wordt ook in verband gebracht met ijzerdeficiëntie, hypokaliëmie, hyponatriëmie en met heup-, pols- en wervelkolomfracturen als gevolg van hypocalciëmie.

## Literatuur

- Baaij de JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(1):1-46.
- Buon M, Gaillard C, Martin J, et al. Risk of proton pump inhibitor-induced mild hyponatremia in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(11):2052-4.
- Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A, et al. Perspective: The case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: the time has come. *Adv in Nutr: An Intern Rev Journ* 2016;7(6):977-93.
- Doornebal J, Bijlsma A, Brouwer RML. Een onbekende, maar potentieel ernstige bijwerking van protonpompremmers: hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A711.
- European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients. Summary report 2017.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Zie <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>. Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Gezondheidsraad. Voedingsnormen voor vitamines en mineralen voor volwassenen. Nr. 2018/19. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018. Zie [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).
- Gezondheidsraad. Zie [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Grewal S, Hofstee HMA, Hoorn EJ, Zwan van der M. NIV Het Acute Boekje 13-04-2017. Zie [www.hetacuteboekje.nl](http://www.hetacuteboekje.nl).
- GIP databank. Zie [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl). Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition *AP&T* 2012;36(5):405-13.
- Hess MW, Baaij de JHF, Broekman M, et al. Inulin significantly improves serum magnesium levels in proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia. *AP&T* 2016;43(11):1178-85.
- KNMP Kennisbank. Zie [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl). Geraadpleegd 30 januari 2018.

## Waarom ontstaan vitaminedeficiëntie en mineralentekort door protonpompremmers?

### Vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie

Vitamine B<sub>12</sub>-tekort door protonpompremmers ontstaat door een hoge pH in de maag. Het treedt vaak pas op na meerdere jaren van gebruik. Vitamine B<sub>12</sub> uit voeding is gebonden aan een eiwit. Het enzym pepsine maakt voedsel-gebonden vitamine B<sub>12</sub> vrij van het eiwit. Voor deze splitsing is een lage pH in de maag nodig. Na vrijmaking uit voeding door pepsine bindt het vrije vitamine B<sub>12</sub> eerst aan haptocorrine (R-factor). In het duodenum wordt dit complex door pancreasenzymen gesplitst waarna vitamine B<sub>12</sub> bindt aan het eiwit intrinsieke factor (IF). De pariëtale cellen van de maag geven deze IF af, waarvoor ook een lage pH in de maag nodig is. Tenslotte absorbeert het distale deel van het ileum vitamine B<sub>12</sub> gekoppeld aan IF, het vitamine B<sub>12</sub>-IF-complex. Protonpompremmers remmen niet de opname van vitamine B<sub>12</sub> uit supplementen. Supplementen bevatten namelijk een kristallijne vorm van vitamine B<sub>12</sub> die niet eiwitgebonden is en zonder intrinsieke factor wordt opgenomen. Bij chronische maagzuurremming treedt bovendien mogelijk overgroei van bacteriën in delen van de dunne darm op, wat ook leidt tot een verminderde vitamine B<sub>12</sub>-absorptie.

### Hypomagnesiëmie

Hypomagnesiëmie door protonpompremmers lijkt een gevolg te zijn van gastro-intestinale malabsorptie. Magnesiumresorptie in de darm gebeurt door passief paracellulair en actief transcellulair transport. Hoewel het mechanisme van het ontstaan van hypomagnesiëmie bij langdurig protonpompremmergebruik nog niet opgehelderd is, lijkt minder transcellulair transport plaats te vinden door disfunctie van het magnesiumkanaal door verandering van de pH.

## Hoe herkent en behandelt u vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie?

### Diagnose

Een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> kan leiden tot anemie, perifere neuropathie en geheugenproblemen. De arts neemt bij patiënten met atypische klachten en een verhoogd risico op vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie - zoals ouderen - in de differentiaaldiagnose het langdurig gebruik van protonpompremmers mee. Klachten als niet-microcytaire anemie en perifere neurologische symptomen in combinatie met het gebruik van een protonpompremmer zijn een indicatie voor de bepaling van vitamine B<sub>12</sub>. Er is geen standaardtest waarmee een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie met zekerheid kan worden aangetoond als oorzaak van de klachten.

### Behandeling

Bij patiënten met klinische verschijnselen en een vitamine B<sub>12</sub>-serumconcentratie lager dan 148 pmol/l bestaat de behandeling uit 1000 µg vitamine B<sub>12</sub> per dag (Wiersma et al., 2014). De patiënt stopt ook met het gebruik van de protonpompremmer of verlaagt de dosering (Smeets et al., 2015). Vitamine B<sub>12</sub> in de vorm van cyanocobalamine kan de patiënt oraal als tablet innemen. De tabletten zijn zonder recept bij de apotheek of drogist verkrijgbaar. Patiënten moeten er wel op letten dat de tabletten de juiste dosering hebben, omdat ook lagere doseringen te koop zijn. Als vanwege de ernst van de klachten een snelle normalisering van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegels gewenst is, zijn injecties hydroxocobalamine geïndiceerd.

- Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Response to 'Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us?'. *Ann of Pharmacother* 2014;48(3):432.
- Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother* 2013;47(6):773-80.
- Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidn Intern* 2013;83:553-6.
- Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther* 2001;8:345-57.
- Scientific Committee on Food & Scientific Panel on Dietetic Food Products NaA. Tolerable upper intake levels for vitamin and minerals. European Food Safety Authority 2006.
- Smeets T, Härmark L. Vitamine B12-tekort mogelijk na langdurig slikken PPI's. *Pharm Weekbl* 2015;150(27):18-20.
- Sijs van der IH, Ho-Dac-Pannekeet MM. De behandeling van hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:934-8.
- Topf JM. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2003;4:195-206.
- Voedingscentrum. Zie [www.voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl). Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Wiersma T, Woutersen-Koch HJ. NHG-Standpunt Diagnostiek vitamine-B12-deficiëntie. *Huisarts Wet* 2014;57(9):472-5.
- Yu ASL. Evaluation and treatment of hypomagnesemia. *UpToDate* 11-04-2016.

Bij een vitamine B<sub>12</sub>-serumconcentratie tussen 148 en 250 pmol/l is een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie onwaarschijnlijk, maar niet uit te sluiten. Ook een methylmalonzuurbepaling geeft dan geen zekerheid. De arts kan bij patiënten met klachten en een laag-normale vitamine B<sub>12</sub>-spiegel starten met een proefbehandeling met oraal 1000 µg vitamine B<sub>12</sub> per dag. De klachten moeten dan binnen enkele maanden verdwijnen (Wiersma et al., 2014).

Controle van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel tijdens vitamine B<sub>12</sub>-suppletie is niet zinvol, omdat deze altijd stijgt. Omdat een te veel aan vitamine B<sub>12</sub> niet wordt opgenomen vanuit het maag-darmkanaal, is de kans klein op nadelige effecten door te veel inname.

### Hoe herkent en behandelt u hypomagnesiëmie?

#### Diagnose

Symptomen van hypomagnesiëmie zijn misselijkheid, apathie en braken. Een serumconcentratie lager dan 0,5 mmol/l kan ernstige cerebrale, neuromusculaire en cardiale verschijnselen geven, zoals verwardheid, hartritme-stoornissen en convulsie en een ziekenhuisopname tot gevolg hebben. De magnesiumstatus van het lichaam kan de arts bepalen door het meten van de concentratie in bloed, hoewel deze concentratie niet altijd een juist beeld geeft. De magnesiumspiegel in het bloed is een afspiegeling van slechts 0,3-2 procent van de totale hoeveelheid in het lichaam. Ongeveer de helft van het magnesium zit in botten en de rest zit in cellen, spieren, organen en zenuwweefsel. Voor volwassenen is de referentiewaarde van magnesium in serum 0,7-1,0 mmol/l. Een normale magnesiumconcentratie sluit een magnesiumdeficiëntie door protonpompremmers dus niet uit. Bij een normale magnesiumconcentratie geeft de magnesiumretentietest in de meeste gevallen uitsluitel. Daarnaast laat de fractionele magnesiumexcretie of de 24-uursmagnesiumuitscheiding in urine zien of er sprake is van extrarenaal magnesiumverlies. Hypomagnesiëmie door protonpompremmers gaat gepaard met een lage magnesiumexcretie in de urine.

#### Behandeling

De behandeling van protonpompremmergeïnduceerde hypomagnesiëmie bestaat uit stoppen met de protonpompremmer en magnesiumsuppletie. Bij magnesiumconcentraties tussen 0,5 en 0,7 mmol/l heeft orale magnesiumsuppletie de voorkeur. Bij ernstige magnesiumdeficiëntie, dat wil zeggen symptomatische deficiëntie en/of een magnesiumconcentratie < 0,5 mmol/l, is intraveneuze magnesiumsuppletie geïndiceerd.

Er zijn verschillende vormen van magnesium, zoals magnesiumaspartaat, -gluconaat, -citraat, -chloride, -lactaat, -oxide en -sulfaat. Er zijn echter geen goede studies die de verschillende magnesiumzouten met elkaar vergelijken. Bekend is wel dat magnesiumoxide geen geschikte vorm van magnesium is om gelijktijdig met een protonpompremmer te gebruiken, omdat de opname hiervan grotendeels pH-afhankelijk is. Magnesiumgluconaat heeft de voorkeur bij protonpompremmergeïnduceerde hypomagnesiëmie vanwege een betere beschikbaarheid en omdat het minder diarree veroorzaakt dan de andere magnesiumverbindingen. De Nederlandse Internisten Vereniging noemt bij milde hypomagnesiëmie een dosering van 5 tot 14 mmol magnesiumgluconaat (122 tot 340 mg magnesium) per dag en bij ernstige hypomagnesiëmie een dosering van 15 tot 28 mmol (365 tot 681 mg magnesium) per dag (Grewal et al., 2017).

Een alternatief voor protonpompremmers bij hypomagnesiëmie zijn H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en magnesiumbevattende antacida, zoals algedraatmagnesiumhydroxide.

Het is belangrijk dat u gebruikers van protonpompremmers informeert dat langdurig gebruik van protonpompremmers kan leiden tot hypomagnesiëmie en vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie en wat daarvan de gevolgen kunnen zijn.

Op dit moment zijn helaas (nog) geen studies bekend over het preventief gebruik van magnesiumsupplementen en/of vitamine B<sub>12</sub>-supplementen bij gebruik van een protonpompremmer.

### Gebruik van supplementen en therapeutische dosering vitamine B<sub>12</sub> en magnesium

De dagelijks aanbevolen hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> is voor mannen en vrouwen vanaf 19 jaar 2,8 µg. Voor vrouwen die zwanger zijn en vrouwen die borstvoeding geven, is de aanbevolen hoeveelheid 3,2 en 3,8 µg. Er is geen aanvaardbare bovengrens opgesteld voor vitamine B<sub>12</sub> (Gezondheidsraad; EFSA, 2017). De therapeutische dosering vitamine B<sub>12</sub> is vele malen hoger dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid. Er zijn vitamine B<sub>12</sub>-supplementen beschikbaar met een dosering van 1000 µg. Daarnaast zijn er multivitaminen, waarbij de dosering van de vitamines is afgestemd op de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid, of hoger.

De dagelijks aanbevolen hoeveelheid magnesium is voor mannen vanaf 18 jaar 350 mg en voor vrouwen vanaf 18 jaar 300 mg (Gezondheidsraad, 2018). Voor magnesium-supplementen is een aanvaardbare bovengrens vastgesteld van 250 mg per dag (KNMP, 2018). Bij hypomagnesiëmie ligt de therapeutische dosering hoger dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid (Grewal et al., 2017).

### Bijwerkingen melden?

Het is belangrijk dat u bijwerkingen van protonpompremmers meldt bij het Bijwerkingencentrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)). Het kan hier ook gaan om al bekende bijwerkingen, die niet eerder in verband werden gebracht met een negatieve invloed op de nutriëntenstatus. Bovendien zijn protonpompremmers ook zonder recept verkrijgbaar, waardoor niet altijd bij u bekend is of een patiënt een protonpompremmer gebruikt. Vraag daarom ook altijd naar het gebruik van zelfzorgmiddelen. En het risico op bijwerkingen kan verhoogd zijn als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die ook een negatieve invloed op de nutriëntenstatus hebben. De huidige meldingen over klachten als gevolg van vitamine- en mineralentekort door protonpompremmers zijn waarschijnlijk slechts een topje van de ijsberg vanwege de relatieve onbekendheid van de bijwerkingen en de atypische klachten. Informeer daarom ook de gebruikers van protonpompremmers over de bijwerkingen en de risico's van vitaminedeficiëntie en mineralentekort als gevolg van het gebruik van protonpompremmers.

**Deze factsheet is opgesteld door het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) in samenwerking met NPN.**

**Meer weten? [www.npninfo.nl](http://www.npninfo.nl) | NPN**