

Monatsschrift Kinderheilkunde

Zeitschrift für Kinder- und Jugendmedizin

Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Organ der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

Elektronischer Sonderdruck für
H.W. Seyberth

Ein Service von Springer Medizin

Monatsschr Kinderheilkd 2012 · 160:1131–1133 · DOI 10.1007/s00112-012-2814-2

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

H.W. Seyberth · T. Stammschulte

Langzeitanwendung von Protonenpumpeninhibitoren

Auslöser für schweren Magnesiummangel

Redaktion

W. Rascher, Erlangen
 H.W. Seyberth, Landau

Langzeitanwendung von Protonenpumpeninhibitoren

Auslöser für schweren Magnesiummangel

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zählen neben nichtsteroidalen Antiphlogistika bzw. Antirheumatika (NSAR) zu den am meisten verabreichten Arzneimitteln. Im Allgemeinen gelten sie als sehr wirksam und gut verträglich. PPI wurden 1988 in den Markt eingeführt und verdrängten aufgrund ihres günstigen Nutzen-Risiko-Profiles sehr rasch die H₂-Rezeptor-Antagonisten zur Unterdrückung der Magensäuresekretion. Omeprazol und Pantoprazol wurden inzwischen zur Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen in einer Tageshöchstdosis von 20 mg für eine Anwendungsdauer von maximal 14 Tagen von der Verschreibungspflicht freigestellt.

Erstmals erschien 2006 – 18 Jahre nach Marktzulassung von Omeprazol – eine kurze Mitteilung im *New England Journal of Medicine* über 2 Patienten (50 und 80 Jahre), bei denen es unter Langzeitbehandlung mit Omeprazol zu einer symptomatischen Hypomagnesiämie gekommen war. Trotz täglicher hoher Magnesiumgabe mussten die Autoren zur erfolgreichen Behandlung von kalziumresistenten Krämpfen im Karpopedal- und Stammbereich letztendlich Omeprazol durch Ranitidin ersetzen [1]. Zwischenzeitlich wurden weitere, ähnlich gelagerte Einzelfälle und Fallserien publiziert [3].

Die FDA (Food and Drug Administration) geht von einem kausalen Zusammenhang zwischen einer mehr als 3-monatigen PPI-Einnahme und einer Hypomagnesiämie aus und empfiehlt, besonders bei Ri-

sikopatienten (s. *Magnesiumhaushalt*) vor Beginn und während der Behandlung den Magnesiumspiegel im Serum regelmäßig zu kontrollieren [7]. Auch die EMA (Europäische Arzneimittelagentur) bewertete inzwischen das Risiko von PPI-(induzierten) Hypomagnesiämien und forderte die Zulassungsinhaber von Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol und Rabeprazol auf, in den Produktinformationen auf das erhöhte Hypomagnesiämierisiko bei einer Anwendung über mehr als 3 Monate hinzuweisen. Auch die EMA empfiehlt, bei besonders gefährdeten Patienten den Serummagnesiumspiegel regelmäßig zu überprüfen.

Meist handelt es sich bei den bisher vorliegenden Fällen um ältere multimorbide Patienten. Der jüngste betroffene Patient, der publiziert wurde, war 30 Jahre alt [3]. Über Fälle bei Kindern und Jugendlichen wurde bisher nicht berichtet. Wenn auch die Verordnungszahlen von PPI-Inhibitoren bei Kindern deutlich unter den Zahlen Erwachsener liegen, werden Protonenpumpenhemmer auch in der Pädiatrie neben dem kurzfristigen Einsatz zur Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* nicht selten sehr lange in verschiedenen Indikationen („on-“ und „off-label“) eingesetzt. Hierzu zählen z. B. gastroösophageale Refluxkrankheiten (GERD), gastrointestinaler Schleimhautschutz bei Behandlung mit NSAR im Rahmen einer antirheumatischen Behandlung, das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS), der GER-induzierte Husten, das Zol-

linger-Ellison-Syndrom und Dysphagie und Erbrechen im Rahmen einer eosinophilen Ösophagitis.

Magnesiumhaushalt

Nach Kalium ist Magnesium das zweitwichtigste intrazelluläre Kation und regelt vielfältige physiologische Prozesse. Daher wird die Magnesiumhomöostase durch enterale Resorption und renale Exkretion eng reguliert. Die Folgen eines Missverhältnisses der Ein- und Ausfuhr dieses wichtigen Minerals konnten in neuerer Zeit anhand mehrerer genetischer Erkrankungen studiert werden. Bei den meisten dieser molekularbiologisch aufgeklärten Störungen, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestieren, wird das Gleichgewicht durch einen unregulierten renalen Magnesiumverlust gestört [2]. Dagegen wurde bei Erwachsenen mit einer PPI-induzierten Hypomagnesiämie die Magnesiumverarmung auf der Basis eines noch nicht näher aufgeklärten Defekts der enteralen Magnesiumresorption für wahrscheinlich gehalten. Im Gegensatz zu anderen arzneimittelinduzierten Formen mit überwiegend renal bedingtem Magnesiumverlust, wie er sich z. B. unter Behandlung mit Diuretika, Aminoglykosiden, Kalzineurinhibitoren, platinhaltigen Zytostatika und Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) einstellt, ist im Urin der mit PPI behandelten Patienten Magnesium so gut wie nicht messbar [6]. Die Mag-

nesiumspeicher, z. B. im Knochen, sind weitgehend entleert und geringste Reste, die noch filtriert werden, können im distalen Nierentubulus sehr effektiv rückresorbiert werden.

Infolge der intrazellulären Magnesiumverarmung in der Nebenschilddrüse und im distalen Nierentubulus kommt es sekundär bei relativem Hypoparathyreoidismus zur renal bedingten Hypokalzämie und Hypokaliämie [4]. Diese Folgeerscheinungen tragen zum Schweregrad der neuronalen, neuromuskulären und kardiovaskulären Symptomatologie der PPI-Hypomagnesiämie bei (s. *Klinisches Erscheinungsbild*).

Nach den bisher ausgewerteten Fällen kann eine Hypomagnesiämie bei allen PPI, die auf dem Markt sind, im normalen Dosisbereich vorkommen. Die Behandlungsdauer bis zum klinisch manifesten Magnesiummangel ist sehr unterschiedlich, jedoch in der Regel länger als 3 Monate [3].

Über die Häufigkeit der PPI-Hypomagnesiämie ist zurzeit keine genaue Angabe möglich. Zunächst bestand der Eindruck, dass es sich um eine extrem seltene Komplikation handelt. Die im letzten Jahr deutlich zunehmende Anzahl gut dokumentierter Fälle deutet jedoch darauf hin, dass zuvor die Entgleisung im Magnesiumstoffwechsel meist nicht diagnostiziert und daher auch nicht gemeldet wurde. So wurde von einem Fall berichtet, bei dem es 10 Jahre dauerte, bis der Zusammenhang zwischen PPI-Behandlung und symptomatischer Hypomagnesiämie erkannt wurde [4]. Man kann daher mutmaßen, dass bisher nur *die Spitze eines Eisbergs* bekannt ist. Um eine genauere Aussage über die Häufigkeit machen zu können, sind gezielte klinische Studien erforderlich.

Wegen der überschaubaren Zahl von Fallberichten bei sehr hohen Verordnungszahlen von PPI wird auch eine genetische Konstellation diskutiert, obwohl bisher noch keine Mutationen bzw. Polymorphismen bei in Frage kommenden Kandidatengenen gefunden wurden, [3, 5]. Des Weiteren ist denkbar, dass länger bestehende gastroenterale Störungen, wie Diarrhö (z. B. Zöliakie), Kurzdarmsyndrom, Malabsorptionssyndrom, Darmfistel und magnesiumarme Fehlernäh-

rung, zu einem asymptomatischen Magnesiummangel und damit zur Prädisposition für eine PPI-Hypomagnesiämie führen können. Alter und Geschlecht scheinen bei den bisher ausgewerteten erwachsenen Patienten keinen Risikofaktor darzustellen [3].

Klinisches Erscheinungsbild

Der Gesamtkörperpool des Magnesiums ist leider unter klinischen Bedingungen nicht gut quantitativ zu erfassen, denn die häufig angewendete Messung der Serumkonzentration spiegelt nur bedingt den intrazellulären Gehalt und den Magnesiumpool des Patienten wider. Diese Limitierung mag auch dazu geführt haben, dass dem Magnesium bei der klinischen Routine keine allzu große Aufmerksamkeit geschenkt wird. Hinzu kommt, dass die Symptome des Magnesiummangels z. T. unspezifisch und vielfältig sind, wie Übelkeit, Schwindel, Schwäche, Müdigkeit und Lethargie, und daher nicht mit einer möglichen Elektrolytstörung in Zusammenhang gebracht werden [3]. Spezifischer sind Parästhesien, Herzrhythmusstörungen, Muskelkrämpfe, Tetanie und Krampfbereitschaft. Häufig wird dem Magnesium erst bei der sekundären und therapierefraktären Hypokalzämie mehr Bedeutung zugemessen. Zu beachten ist, dass die sich oft zusätzlich einstellende aldosteronunabhängige Hypokaliämie und Muskelschwäche ebenfalls primär auf den intrazellulären Magnesiummangel zurückzuführen sind. Bereits 4 Tage nach Absetzen der PPI und Ausgleich des Magnesium-, Kalzium- und Kaliummangels verschwindet diese Symptomatik, und in der Gegenprobe kann nach erneutem Ansetzen die PPI-Hypomagnesiämie in eben so kurzer Zeit wieder ausgelöst werden.

Empfehlung

1. Protonenpumpenhemmer sollten nicht länger als erforderlich zur Therapie eingesetzt werden, z. B. nur kurzfristig zur Ulkusprophylaxe auf der Intensivstation (Off-Label-Anwendung). Jede Langzeitanwendung (über 4 Wochen) ist in ihrer Indikation kritisch zu hinterfragen bzw. durch Absetzen die Indika-

Monatsschr Kinderheilkd 2012 ·
160:1131–1133
DOI 10.1007/s00112-012-2814-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

H.W. Seyberth · T. Stammschulte

Langzeitanwendung von Protonenpumpeninhibitoren. Auslöser für schweren Magnesiummangel

Zusammenfassung

Unter der Langzeitbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) kann es zu einer symptomatischen Hypomagnesiämie kommen. Zu deren Häufigkeit gibt es noch keine Informationen. Bisher bekannte Risikofaktoren sind die Behandlungsdauer und die gleichzeitige Einnahme einer Reihe anderer Medikamente (Diuretika, Aminoglykoside, Kalzineurininhibitoren, platinhaltige Zytostatika und Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors). Ob eine Langzeitbehandlung mit PPI indiziert und sinnvoll ist, sollte immer kritisch geprüft werden. Kommt es unter Langzeitbehandlung zu Symptomen, die auf einen Magnesiummangel hindeuten können, sollte die Magnesiumkonzentration im Serum und, wenn möglich, auch im Urin bestimmt werden.

Schlüsselwörter

Protonenpumpeninhibitoren · Hypomagnesiämie · Magnesiummangel · Langzeitbehandlung · Arzneimittelinteraktion

Long-term use of proton pump inhibitors. Causes of severe magnesium deficiency

Abstract

During long-term therapy with proton pump inhibitors (PPIs), symptomatic hypomagnesemia can develop. However, no information concerning the frequency is available. Duration of therapy and the simultaneous intake of other medications (diuretics, aminoglycosides, calcineurin inhibitors, platin-containing cytostatic drugs, and epidermal growth factor inhibitors) are currently known risk factors. Whether long-term treatment with PPIs is indicated and useful should always be critically evaluated. In the case of long-term treatment and the development of symptoms which could be due to a deficit of magnesium, the concentration of magnesium in serum and, if possible, also in urine should be determined.

Keywords

Proton pump inhibitors · Hypomagnesemia · Magnesium deficiency · Long-term treatment · Drug Interactions

- tion zu überprüfen (Zulassung z. B. von Omeprazol: Refluxösophagitis ab dem Alter von 1 Jahr, *Helicobacter-pylori*-Eradikation ab dem 4. Jahr).
2. Der Magnesiumspiegel im Serum sollte bei längerfristig notwendiger Behandlung mit einem PPI regelmäßig kontrolliert werden. Bei einer Hypomagnesiämie sind das Absetzen des PPI und die rasche Magnesium- und Kalziumsubstitution angezeigt. Damit können andere Ursachen einer Hypomagnesiämie bereits sicher ausgeschlossen werden.
 3. Während der Erholungsphase empfiehlt es sich, regelmäßig die Serumspiegel des Magnesiums und der übrigen Elektrolyte zu überprüfen. Zusätzliche Bestimmungen der Magnesiumkonzentration im Urin sind zur Abschätzung der Ein- und Ausfuhrbilanz des Magnesiums hilfreich.
 4. Bei weiter bestehender Indikation für eine Hemmung der Säureproduktion kann auf einen H₂-Rezeptor-Antagonisten umgestellt werden. Bei unbefriedigender Wirkung könnte ein PPI niedrigdosiert und mit engmaschig kontrollierter Magnesiumsupplementierung versucht werden [3]. Sollte die Urinkonzentration des Magnesiums erneut abfallen, kann dies als Hinweis für eine sich wieder einstellende Hypomagnesiämie gewertet werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.W. Seyberth

Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Chausseestraße 128/129, 10115 Berlin
info@dgkj.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seinen Koautor auf folgende Beziehungen hin: Aktien von Bayer AG u. Roche.

Literatur

1. Epstein M, McGrath S, Law F (2006) Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 355:1834–1836
2. Ferrè S, Hoenderop JJ, Bindels RJ (2011) Role of the distal convoluted tubule in renal Mg²⁺ handling: molecular lessons from inherited hypomagnesemia. *Magnes Res* 24:S101–108
3. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH (2012) Systematic review: hypomagnesemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 36:405–413
4. Hoorn EJ, Hoek J van der, Man RA de et al (2010) A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 56:112–116
5. Knuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB (2009) Hypomagnesemia due to use of proton pump inhibitors: a review. *Neth J Med* 67:169–172
6. Lameris AL, Monnens LA, Bindels RJ, Hoenderop JG (2012) Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. *Clin Sci (Lond)* 123:1–14
7. US Food and Drug Administration (2011) FDA drug safety communication: low magnesium levels can be associated with long-term use of proton pump inhibitor drugs (PPIs). US Food and Drug Administration, Silver Spring, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>. Zugriffen: 27.08.2012

Hier steht eine Anzeige

 Springer