

Vitamine B₁₂-tekort mogelijk na langdurig slikken PPI's

Langdurige maagzuurremming met PPI's kan zorgen voor een tekort aan vitamines en mineralen. Bijwerkingencentrum Lareb ontving onder meer meldingen van hypomagnesiëmie, ijzerdeficiëntie en tekort aan vitamine B₁₂. Bijbehorende klachten treden in de regel sluipend op, wat het lastig maakt ze als bijwerking te herkennen.

Auteurs **Tim Smeets** en **Linda Härmark**

De eerste protonpompremmer (PPI) – omeprazol – werd in 1988 geïntroduceerd, later gevolgd door lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol en esomeprazol. De PPI's behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen in Nederland, met in 2013 ruim 1,8 miljoen gebruikers [1]. PPI's worden bijvoorbeeld gebruikt bij gastro-oesofageale reflux, ulcus duodeni en het Zollinger-Ellisonssyndroom. Ze remmen irreversibel het enzym H⁺/K⁺-ATP-ase, de zogenaamde 'protonpomp', in de pariëtale cel in de maag. Dit enzym transporteert H⁺ naar het maaglumen [2-7].

De belangrijkste functie van de maag is de secretie van zoutzuur. Dit heeft een pH van 1,5-3,5, wat de omzetting van pepsinogeen naar proteolytische pepsine en zo de eiwitvertering faciliteert. Verder bevordert de lage pH de absorptie van diverse geneesmiddelen (bijvoorbeeld ketoconazol en levothyroxine), mineralen en vitamines [8]. PPI's verhogen – afhankelijk van type, dosering en inname-moment – de pH in de maag. Zo kan eenmaal daags 20 mg omeprazol tot acht uur na inname een pH groter dan 4 geven [9].

De bijwerkingen van PPI's zijn vaak mild. Het meest komen voor: hoofdpijn en gastro-intestinale klachten zoals buikpijn, diarree en misselijkheid/braken [3-7]. Bij langdurig gebruik komen geregeld nieuwe mogelijke bijwerkingen aan het licht, zoals een verhoogd fractuurrisico, gastro-intestinale infecties en vitamine- en mineraaldeficiënties [10-13]. Bijwerkingencentrum Lareb ontving tot nog toe

tachtig meldingen van hypomagnesiëmie, acht meldingen van vitamine B₁₂-deficiëntie en twee meldingen van ijzerdeficiëntie-anemie. Noemenswaardig zijn hypomagnesiëmie-meldingen, vaak reden voor ziekenhuisopname [14]. Dit artikel beschrijft vitamine- en mineraaldeficiënties bij langdurig PPI-gebruik.

Vitamine B₁₂

Vitamine B₁₂ (cobalamine) is een essentiële wateroplosbare vitamine, uitsluitend aanwezig in dierlijke producten zoals vlees, melkproducten, vis en eieren. Vitamine B₁₂ is gebonden aan eiwit. Voor splitsing is het enzym pepsine nodig. Vrij vitamine B₁₂ bindt aan een intrinsieke factor, die wordt afgegeven door de pariëtale cellen van de maag, om vervolgens geabsorbeerd te worden in het distale deel van het ileum [15]. Voor zowel splitsing als secretie van intrinsieke factor is een lage pH van het maagzuur nodig. Is die hoger dan wordt minder vitamine B₁₂ gesplitst van het eiwit, waardoor dit gezamenlijk wordt afgebroken in het maagzuur. Verder lijkt bij langdurig gebruik van PPI's minder intrinsieke factor beschikbaar voor binding van cobalamine voor absorptie. Mogelijk treedt bij chronische maagzuurremming ook overgroei van bacteriën op in delen van de dunne darm, waardoor de vitamine B₁₂-absorptie vermindert [10,12].

Een tekort aan deze vitamine kan leiden tot anemie, perifere neuropathie en/of geheugenproblematiek [16]. Juist bij patiënten met een verhoogd risico op cobalaminedeficiëntie, zoals ouderen, is het zinvol bij atypische klachten langdurig PPI-gebruik mee te nemen in de differentiaaldiagnose.

Magnesium

Hypomagnesiëmie is beschreven bij langdurig PPI-gebruik [10,11,17]. Symptomen hiervan zijn onder meer misselijk-

**PPI'S BEHOREN MET 1,8 MILJOEN
GEBRUIKERS TOT DE MEEST
VOORGESCHREVEN MIDDELEN**



Foto Cindy Reinders

PPI'S, ZOALS OMEPRAZOL, BEHOREN TOT DE MEEST VOORGESCHREVEN GENEESMIDDELEN IN NEDERLAND, MET IN 2013 RUIM 1,8 MILJOEN GEBRUIKERS.

heid, apathie en braken. Een daling van het magnesiumgehalte tot onder 0,5 mmol/l (0,7-1,0 mmol/l) kan de drempele potentiaal laten dalen, met als gevolg ernstige cerebrale, neuromusculaire en cardiale verschijnselen, zoals verwardheid, hartritme stoornissen en convulsies.

Deze symptomen kunnen sluipend optreden. Daardoor zijn ze lastig te herkennen als bijwerking. Waarschijnlijk is hypomagnesiëmie gevolg van gastro-intestinale malabsorptie.

Helemaal duidelijk is dit nog niet. Magnesiumresorptie in de darm wordt bepaald door passief paracellulair en actief transcellulair transport. Bij langdurig PPI-gebruik lijkt transcellulair transport minder plaats te vinden, mogelijk door disfunctie van het magnesiumkanaal TRPM-6 [10,11,17]. Bij de meeste patiënten verbetert de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en staken van de PPI. De productinformatie adviseert om bij langdurig gebruik en eventuele risicofactoren – zoals diuretica – periodieke controle van magnesiumspiegels te overwegen [3-7].

Calcium

Langdurig gebruik van PPI's, met name bij risicopatiënten zoals ouderen, is geassocieerd met een verhoogd risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen [10-12,18]. Mogelijk komt dit door verminderde calciumabsorptie; een zuur milieu zou nodig zijn om calcium vrij te maken uit voedsel. Verder verhoogt maagzuurremming de afgifte van gastrine, een maagzuurstimulerend hormoon. Daardoor geven de bijnieren meer parathyroïd hormoon af, wat indirect de botresorptie stimuleert [12].

Hypomagnesiëmie kan ook leiden tot hypocalciëmie en is daarbij ook geassocieerd met osteoporose. De literatuur is echter tegenstrijdig over de invloed van maagzuur op

LANGDURIG PPI-GEBRUIK LIJKT VERBAND TE HOUDEN MET IJZERDEFICIËNTIE

calciumabsorptie en de associatie tussen PPI's en verminderde botdichtheid en osteoporose [10,12].

IJzer

Maagzuur beïnvloedt de absorptie van ijzer. IJzer zit in voedsel als heemijzer (Fe^{2+}) en als non-heemijzer (Fe^{3+}). Maagzuur bevordert de dissociatie van ijzerzouten uit voedsel, zet non-heemijzer om in heemijzer, en faciliteert complexvorming met suikers en aminen, nodig voor absorptie in het duodenum.

In theorie lijkt langdurig gebruik van PPI's verband te houden met ijzerdeficiëntie. Er is hierover nog weinig literatuur [10,12,13]. IJzerdeficiëntie kan leiden tot anemie. Tekort aan ijzer wordt ook gelinkt aan nachtelijke beenkrampen en/of *restless legs syndrome* [19]. Mogelijk draagt vitamine C (ascorbinezuur) bij aan de ijzerabsorptie. Ascorbinezuur houdt via chelatie non-heemijzer in oplossing waardoor absorptie mogelijk is. Verhoging van de pH in de maag kan ascorbinezuur minder actief maken en zo de opname van non-heemijzer verminderen. Onduidelijk is de klinische relevantie hiervan [13]. ■

Tim Smeets is apotheker en dr. Linda Härmark is apotheker-epidemioloog. Beiden zijn werkzaam bij het Bijwerkingencentrum Lareb. Correspondentie kan gericht worden aan Tim Smeets, t.smeets@lareb.nl of 073-6469700.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

Casus: herstel na suppletie B_{12}

Een 47-jarige man gebruikte twaalf jaar lang eenmaal daags 40 mg pantoprazol voor een hernia diaphragmatica. Anderhalf jaar na het ontstaan van de klachten, meldde de huisarts bij Lareb reumatische spierpijn en een daling van vitamine B_{12} -spiegel. Verder werd vermeld dat de patiënt anderhalf jaar lang arbeidsongeschikt is geweest. Bij controle bleek de vitamine B_{12} -spiegel 112 pmol/l (deze moet liggen tussen 150 en 500 pmol/l). Eerst dacht de arts aan polymyalgia rheumatica, maar na dosisverlaging van de pantoprazol (driemaal per week) en suppletie van vitamine B_{12} , trad een duidelijk herstel op. Vervolgens was, na zes weken vitamine B_{12} -suppletie en dosisverlaging van de pantoprazol, de vitamine B_{12} -spiegel 317 pmol/l. De patiënt is hersteld [14].

Literatuur

- 1 GIP/Zorginstituut Nederland. [version date: 6-2-2015, access date: 21-5-2015] <https://www.gipdatabank.nl/>.
- 2 KNMP. Informatarium Medicamentorum. [version date: 2015, access date: 25-2-2015] <https://kennisbank.knmp.nl/>.
- 3 SmPC Losec. [version date: 27-8-2014, access date: 18-5-2015] <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h12438.pdf>.
- 4 SmPC Pantozol. [version date: 2-1-2013, access date: 18-5-2015] <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h18300.pdf>.
- 5 SmPC Prezal. [version date: 1-8-2012, access date: 18-5-2015] <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15420.pdf>.
- 6 SmPC Nexium. [version date: 13-8-2014, access date: 18-5-2015] <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h25387.pdf>.
- 7 SmPC Pariet. [version date: 19-12-2014, access date: 18-5-2015] <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h23210.pdf>.
- 8 Chu S, Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(6):587-93.
- 9 Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, Farrell CP, Bellows J, Wolov KR, et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discov Today* 2009;14(13-14):647-60.
- 10 Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4(3):125-33.
- 11 Corleto VD, Festa S, Di GE, Annibale B. Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21(1):3-8.
- 12 Masclee GM, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging* 2014;31(4):263-82.
- 13 McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol* 2009;104 Suppl 2:S5-S9
- 14 Lareb Database [version date: 2015, access date: 2015] <http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen?lang=nl>.
- 15 Farmacotherapeutisch Kompas. [version date: 2015, access date: 19-5-2015] <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/default.asp>.
- 16 De Merck Manual, online medisch handboek. [version date: 2015, access date: 21-5-2015] <http://www.merckmanual.nl/mmhenl/index.html>.
- 17 Doornebal J, Bijlsma R, Brouwer RM. [An unknown but potentially serious side effect of proton pump inhibitors: hypomagnesaemia]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A711.
- 18 Leontiadis GI, Moayyedi P. Proton pump inhibitors and risk of bone fractures. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014;12(4):414-23.
- 19 Smith HS, Dhingra R, Ryckewaert L, Bonner D. Proton pump inhibitors and pain. *Pain Physician* 2009;12(6):1013-23.