

Magnesiumhydroxide

A02AA04, juni 2025

Indicatie

Magnesiumhydroxide is geïndiceerd voor obstipatie, als osmotisch laxans. Dit betreft een off-label indicatie. Deze indicatie wordt hier besproken (2,3)

Magnesiumhydroxide is geregistreerd voor hyperaciditeit, zoals bij indigestie, zuurbranden, ulcus pepticum, gastritis en lichte reflux-oesofagitis.(1-3). Deze indicatie wordt hier niet besproken.

Magnesiumhydroxide is opgenomen in de START-NL criteria van 2020:

- Start laxeermiddel (bijvoorbeeld macrogol, lactulose, magnesiumhydroxide) bij gebruik van opioïd.(4)

Standpunt Ephor en samenvatting

Magnesiumhydroxide wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van obstipatie wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, bijwerkingenprofiel, praktijkervaring en het gebruiksgemak. Het interactiepotentieel en gebruiksgemak is minder gunstig dan dat van macrogol. In verband met het risico op hypermagnesiëmie adviseert Ephor het middel niet te gebruiken bij patiënten met eindstadium nierfalen.

Dosering: Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Gebruiksgemak:

Magnesiumhydroxide is beschikbaar als kauwtablet van 724 mg.(1) Voor een optimale laxerende werking moet de tablet juist niet gekauwd te worden. Dit is anders dan de instructies van de fabrikant, omdat het hier een off-label indicatie betreft. Tabletten mogen fijn gemaakt worden.(5)

Obstipatie

Inname van 1-2 kauwtabletten, 3 keer per dag.(1-3)

Stoppen van de medicatie:

Er is geen risico op onttrekking bij staken van de medicatie. Er is geen specifieke informatie over het stoppen met behandeling bij ouderen beschikbaar.

Ervaring: er zijn geen ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Effectiviteit:

Obstipatie

Magnesiumhydroxide bleek ten opzichte van volumevergroten laxeermiddelen in één gerandomiseerde cross-overstudie bij oudere patiënten met obstipatie (n=64) significant effectiever in het bevorderen van de stoelgangsfrequentie ($p<0,001$), verminderen van de behoefte aan extra laxeermiddel bisacodyl ($p<0,01$) en de consistentie van de ontlasting ($p<0,01$).⁽¹¹⁾ In een andere gerandomiseerde cross-overstudie bleek magnesiumhydroxide op deze eindpunten gelijkwaardig aan volumevergroten laxeermiddel met senna ⁽¹²⁾. In een observationele, interventie- en een multi-institutionele retrospectieve studie wordt aangetoond dat magnesiumoxide als profylaxe de incidentie van opioïd-geïnduceerde obstipatie (OIC) significant verlaagt.^(13,14,15) In de multi-institutionele retrospectieve studie was er een dosisafhankelijk effect boven 1000 mg magnesiumoxide per dag (=1446 mg

magnesiumhydroxide) en een significante negatieve correlatie tussen de incidentie van constipatie en het aantal gebruikte laxemiddelpreparaten ($r=-0,987$, $P=0,013$)(15).

Bijwerkingen:

De belangrijkste bijwerking van magnesiumhydroxide (Mghx) is diarree (vaak).(1-3)

Hypermagnesiëmie: Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) die 1000 mg magnesiumoxide (Mgox) (= 1450 mg Mghx) gebruikten, bereikte de mediane magnesiumconcentratie 1,2 mmol/L. (17) Een andere studie met een gemiddelde dosis van 1040 mg Mgox (= 1504 mg Mghx) liet zien dat een dosering boven 1000 mg Mgox per dag (1446 mg Mghx) in combinatie met chronische nierziekte graad 4 en het gelijktijdig gebruik van stimulerende laxantia het risico op hypermagnesiëmie ($\geq 1,0$ mmol/L) verhoogt.(18) De Mgox dosering en CKD graad 4 en een verlaagde creatinineklaring ($\leq 28,2$ mL/min) hadden ook los van elkaar een significante relatie met hypermagnesiëmie (serumwaarden zie uitgebreide tekst). (19) Serum-magnesiumwaarden tussen 2 en 2,5 mmol/L kunnen leiden tot complicaties zoals hypotensie, geleidingsstoornissen en bradycardie.(24)

Uit een retrospectieve cohortanalyse blijkt verder dat ouderen een significant verhoogde cumulatieve incidentie op heupfracturen hebben na een jaar gebruik van magnesiumoxide (16).

Interactiepotentieel: Het interactiepotentieel is groot met 10-20 relevante geneesmiddeleninteracties. (9)

Farmacokinetiek:

De laxerende werking van Magnesiumhydroxide treedt op binnen 2-8 uur en is gebaseerd op het osmotisch effect van magnesium in de dunne darm.

Ongeveer 15-30% van het in de maag gevormde magnesiumchloride wordt geabsorbeerd.(1,9) De eliminatie van magnesiumhydroxide verloopt via de nieren in de urine.(1) Ongeabsorbeerde magnesiumionen bereiken de dunne darm, waar ze neerslaan als slecht absorbeerbare magnesiumzouten. Deze zouten worden vervolgens via de feces uit het lichaam verwijderd.(9)

Er is geen verschil in werking tussen magnesiumoxide en magnesiumhydroxide. Na contact met water in de mond wordt magnesiumoxide omgezet in magnesiumhydroxide.

Uitgebreide tekst

Dosis

Magnesiumhydroxide is beschikbaar in de vorm van een kauwtablet van 724 mg, die voor de indicatie obstipatie bij voorkeur in zijn geheel moet worden doorgeslikt. (1)

Magnesiumhydroxide bevat 417 mg (= 17.1 mmol) magnesium per 1000 mg. Een kauwtablet magnesiumhydroxide 724 mg bevat 12.4 mmol magnesium. (10) 724 mg magnesiumhydroxide komt overeen met 500 mg magnesiumoxide. Er is geen verschil in werking tussen magnesiumoxide en magnesiumhydroxide. Na contact met water in de mond wordt magnesiumoxide omgezet in magnesiumhydroxide. Magnesiumoxide monopreparaat is niet beschikbaar op de Nederlandse markt.

Obstipatie

De aanbevolen dosis (oraal): 1 of 2 kauwtabletten van 724 mg per keer, 3x per dag.(1-3)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Er is geen dosis aanpassing nodig op basis van leeftijd.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Er is voorzichtigheid geboden bij een gestoorde nierfunctie, omdat nierinsufficiëntie kan leiden tot hypermagnesiëmie.(1) Bij een creatineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het dosisinterval niet nodig.(6)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij leverinsufficiëntie.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

De magnesiumhydroxide kauwtabletten zijn wit, bol met een breukstreep en een doorsnede van 12,5 mm.(1) Voor een optimale laxerende werking moet de tablet juist niet gekauwd te worden, dit is anders dan de instructies van de fabrikant, omdat het hier een off-label indicatie betreft. De tablet mag fijngemaakt worden.(5). De tabletten hebben een vieze, metaal-achtige smaak. De optimale doseerfrequentie is driemaal daags. (NB als antacidum (onlabel indicatie) moeten de tabletten wel goed gekauwd worden)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

De geneesmiddel inname is niet bestudeerd in ouderen

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen

Er is geen specifieke informatie over het stoppen van de medicatie bij ouderen beschikbaar. Er is geen risico op onttrekking bij staken van de medicatie.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Er zijn geen ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: meest recent beschikbare GIP-database)

Volgens de Stichting Farmaceutische Kerngetallen (SFK) gebruikten 281.963 patiënten magnesiumhydroxide in het afgelopen jaar.

Geneesmiddel is sinds 1992 op de markt in Nederland.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Obstipatie

Systematische reviews, meta-analyse

Er zijn geen systematische reviews of meta-analyses bij ouderen.

Placebo-gecontroleerde onderzoek

Er zijn geen placebo-gecontroleerde onderzoeken bij ouderen.

Actief gecontroleerde studies met gem. leeftijd >65 jaar

In een gerandomiseerd cross-over studie bij geriatrische patiënten (n=64, gem. leeftijd 81 jaar, 47 vrouwen) werd gemiddelde dosis van 25 ml magnesiumhydroxide dagelijks vergeleken met een gemiddelde dosis van 8,7 gram volumevergroter laxermiddel (weegbree 800 mg/g met sorbitol 190 mg/g.). Aan het einde van de achtste week werden de behandelingen omgedraaid. Magnesiumhydroxide was significant effectiever in het bevorderen van de stoelgangsfrequentie (13,2 versus 10,4 per 4 weken, $p < 0,001$), het verminderen van de behoefte voor extra laxermiddel bisacodyl (2,3 versus 3,3 per 4 weken, $p < 0,01$) en de consistentie van de stoelgang (1,0 versus 0,8 per 4 weken $p < 0,01$) was significant beter dan bij het volumevergroter laxermiddel.(11)

In een ander gerandomiseerd cross-over onderzoek bij oudere patiënten (n= 59, gem. leeftijd 81,2 jaar) werd het carry over effect op de stoelgang onderzocht bij magnesiumhydroxide en volumevergroter laxermiddel met cassiae senna. Voorafgaand aan de studie gebruikten patiënten gemiddeld 10 maanden 1,4 mmol/ml magnesiumhydroxide (n= 36) en gemiddeld 13 maanden 16,6 gram/dag volumevergroter laxermiddel met senna (52 mg vlozaad, 138 mg fructus cassiae angustifoliae en 70 mg/g atsulen) (n=23). De patiënten werden willekeurig ongeacht de voorafgaande behandeling, verdeeld in twee behandelgroepen. De ene groep startte met 20 ml (bevat 28 mmol magnesium) magnesiumhydroxide (= 1613 mg magnesiumhydroxide), terwijl de andere groep begon met een 9,0 gram volumevergroter laxermiddel (bevat 800 mg/g weegbreeschil en 190 mg/g sorbitol). Na acht weken wisselden de groepen van behandeling. Tijdens de laatste 4 weken van elke behandelperiode werd de frequentie van de ontlasting (aantal keer per 4 weken), behoefte aan extra bisacodyl (gegeven als de stoelgang interval langer dan 4 dagen uitbleef) en consistentie van de ontlasting (hard, normaal of los) beoordeeld. Er werd geen significant verschil op deze eindpunten gevonden tussen patiënten die langdurig met magnesiumhydroxide of volumevergroter laxermiddel met senna werden behandeld.(12)

Cohortstudies, case-control studies met gem. leeftijd >65 jaar

In een multicenter, prospectieve, observationele cohortstudie bij patiënten met opioïd-geïnduceerde obstipatie (OIC), met een gemiddelde morfine-equivalente dosering van 22 mg/dag en kanker (n = 220, gem. leeftijd 69 jaar, SD 11 jaar, 32% vrouw), werd de incidentie van OIC volgens de Rome IV-criteria gedurende twee weken gemeten. Magnesiumoxide was het meest gebruikte profylactische geneesmiddel (97, 46% in week 1 en 96, 46% in week 2) om obstipatie te voorkomen. De cumulatieve incidentie van OIC was lager bij patiënten die profylactische middelen gebruikten (48% (52 van de 109) [95% BI: 38,1%-57,5%]) in vergelijking met patiënten die geen profylactische therapie kregen (65% (67 van de 103) [95% BI: 55,0%-74,2%]).(13)

In een interventiestudie bij patiënten met kanker werd de profylactische behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie (OIC) onderzocht (voor de interventie n = 83, gem. leeftijd 66,1 jaar, 48,4% vrouwen). De prevalentie van profylactische behandeling was 56,7% (n = 47). De profylactische behandeling bestond bij de meeste patiënten uit magnesiumoxide (n=10/47) of een combinatie met pantethine (n=19/47). Uit een multivariate logistische regressieanalyse bleek dat het risico op obstipatie significant hoger was bij patiënten zonder profylactische behandeling (OR=5,25, 95% betrouwbaarheidsinterval [CI] 1,93–14,31, $p = 0,001$). Het aantal dagen met ontlasting in een week was significant hoger bij patiënten met een profylactische behandeling dan bij patiënten zonder profylactische behandeling (gemiddeld 5,6 dagen versus gemiddeld 3,9 dagen, $p = 0,005$). De incidentie van obstipatie was significant hoger bij patiënten zonder profylaxe in vergelijking met patiënten met profylaxe (56% versus 21%, $p = 0,0024$). (14)

In een multi-institutionele retrospectieve studie bij patiënten met kanker die werden behandeld met orale opioïden, werd de incidentie van door opioïden geïnduceerde bijwerkingen onderzocht bij patiënten die profylactische medicatie gebruikten (n=619, gemiddelde leeftijd 66,8 jaar, 230 vrouwen). Van deze patiënten werd 73,7% (n=456) behandeld met een laxans als profylaxe. Het meest voorgeschreven laxans was magnesiumoxide (62,1%) als tablet (43,2%), poeder (18,9%), of in combinatie met pantethine (14,3%). De dagelijkse dosis van de tabletvorm van magnesiumoxide was significant lager ($P < 0,001$) dan die van de poedervorm (1248 mg magnesiumoxide (= 1805 mg magnesiumhydroxide) versus 1812 mg (= 2620 mg magnesiumhydroxide). Bij 116 (58,9%) van de 197 patiënten die de tabletvorm kregen, was de dosering lager dan 1000 mg (= 1446 mg magnesiumhydroxide). Ongeacht het type formulering, was het preventieve effect van magnesiumoxide dosisafhankelijk, met een significant effect bij een dosis boven de 1000 mg per dag ($p = 0,016$ voor 1000- < 2000 mg magnesiumoxide en $p < 0,001$ voor $\geq 2,000$ mg magnesiumoxide). De incidentie van obstipatie was significant lager in de groep die laxantia gebruikten dan in de groep zonder laxantia (OR=0,432, 95% CI=0,300-0,622, $p < 0,001$). Ook was er een significante negatieve correlatie tussen de incidentie van constipatie en het aantal gebruikte laxatieve preparaten ($r = -0,987$, $P = 0,013$). (15)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend bij ouderen

Niet bekend bij ouderen.

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De laxerende werking treedt op binnen 2-8 uur. (2)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Systematisch reviews, meta-analyse

Er zijn geen systematische reviews of meta-analyses bij ouderen.

Placebo gecontroleerde studies

Er zijn geen placebo gecontroleerde studies bij ouderen.

Actief gecontroleerde studies met gem. leeftijd > 65 jaar

In een gerandomiseerd cross-overonderzoek onder geriatrische patiënten (n=64, gemiddelde leeftijd 81 jaar, 47 vrouwen) werd een dosis van 25 ml dagelijks magnesiumhydroxide vergeleken met een combinatie van 800 mg/g weegbree schil en 190 mg/g sorbitol gedurende 8 weken. Tijdens de studie ontwikkelden twee patiënten verhoogde serum-magnesiumwaarden (1,37 mmol/L [2,74 mEq/L] en 1,46 mmol/L [2,92 mEq/L]), hoewel zij geen symptomen van hypermagnesiëmie vertoonden. Het is niet bekend of deze twee patiënten een verminderde nierfunctie hadden. (11)

Cohortstudies, case-control studies met gem. Leeftijd > 65 jaar

In een populatie-gebaseerde retrospectieve cohortanalyse bij oudere patiënten is onderzocht of er een associatie is tussen magnesiumoxide en een heupfractuur (n=52.138). Deze patiënten werden onderverdeeld in een non-magnesiumoxide cohort (n=26.069, gem. leeftijd = 74,9 jaar, SD = 6,7, 48,1% vrouw) en een magnesiumoxide cohort (n=26.069, gem. leeftijd = 74,7 jaar, SD =

6, 48,2% vrouw) na propensity score matching. De non-magnesiumoxide cohort bestond uit patiënten die geen magnesiumoxide gebruikten, maar mogelijk wel andere laxeermiddelen hadden gebruikt. De follow-upduur was 4,8 jaar in het magnesiumoxide cohort met 1547 gevallen van een heupfractuur en 5,7 jaar in het non-magnesiumoxide cohort met 1107 gevallen van een heupfractuur. De gemiddelde duur van magnesiumoxidegebruik was 1 jaar. Gebruik van magnesiumoxide werd geïdentificeerd als een risicofactor voor heupfractuur in zowel univariate [crude HR, 1,68; 95% betrouwbaarheidsinterval [CI], 1,55–1,81; $p < 0,001$] als multivariate [adjusted HR (aHR), 1,66; 95% BI, 1,54–1,80; $p < 0,001$] Cox-proportionele hazardmodellen. De cumulatieve incidentie van heupfracturen was significant hoger in de magnesiumoxide cohort dan in de non-magnesiumoxide cohort (1,23 per 100 persoonsjaren versus 0,74 per 100 persoonsjaren, logrank test, $p < 0,001$). (16)

In een observationele studie onder 44 oudere patiënten met chronische obstipatie werd een mediane dosering van 1000 [1000-1500] mg magnesiumoxide (=1,45 [1,45-2,17] gram magnesiumhydroxide) onderzocht ($n = 23$, mediane leeftijd = 80 jaar, 65,2% vrouw) en vergeleken met een controlegroep ($n = 21$, mediane leeftijd = 80 jaar, 57,2% vrouw) om de correlatie tussen renale functie en serum-magnesiumconcentraties bij ouderen te beoordelen. Het gebruik van magnesiumoxide resulteerde in een significant hogere serum-magnesiumconcentratie (mediaan 2,4 mg/dL [2,2-2,6] (= 0,99 mmol/L [0,91-1,1]) in vergelijking met de controlegroep (mediaan 2,2 mg/dL [2,1-2,3] (gelijk aan 0,91 mmol/L [0,86-0,95])) ($p < 0,001$). Er was geen significant verband tussen leeftijd en serummagnesiumconcentratie ($r = 0,238$, $P = 0,274$). Daarnaast was er binnen de magnesiumoxidegroep een significant verschil in de mediane serum-magnesiumconcentraties tussen verschillende eGFR-categorieën ($p < 0,05$), waarbij de hoogste concentraties werd waargenomen in de G4-categorie (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) met een mediane serum magnesiumconcentratie van 3,0 mg/dL [2,9-3,1] (= 1,2 mmol/L [1,2-1,3]). Hoewel in de magnesiumoxidegroep gevallen van hypermagnesiëmie (>2,6 mg/dL (= >1,1 mmol/L)) werden gemeten, waren de incidentie van de symptomen niet significant verschillend ten opzichte van de controlegroep (17)

In een retrospectief cross-sectioneel onderzoek bij patiënten met 1040 ± 430 mg magnesiumoxide (overeenkomend met 1504 ± 622 mg magnesiumhydroxide) werd de serum-magnesiumconcentratie geëvalueerd ($n=193$, gem. leeftijd 73,2 jaar, SD 14,6, 93 vrouwen). Een hoge serum-magnesiumconcentratie werd gedefinieerd als $\geq 2,5$ mg/dl (gelijk aan $\geq 1,0$ mmol/L) en hypermagnesiëmie als $\geq 3,0$ mg/dl (gelijk aan $\geq 1,2$ mmol/L). Bij 32 patiënten (16,6%) werd een hoge serum-magnesiumconcentratie vastgesteld, en bij 10 patiënten (5,2%) werd hypermagnesiëmie vastgesteld. Chronische nierziekte (CKD) graad 4 (G1–3b (GFR ≥ 30)/G4,5 (GFR < 30)) ($p = 0,014$) en de magnesiumoxide dosering ($p = 0,009$) waren significant gerelateerd aan hypermagnesiëmie. Factoren die verband hielden met een hoge serum-magnesiumconcentratie waren onder andere een magnesiumoxidedosering >1.000 mg/dag (overeenkomend met >1446 mg/dag magnesiumhydroxide) ($p = 0,004$), CKD graad 4 ($p = 0,000$) en gelijktijdig gebruik van laxantia uit de groepen antrachinonen (zoals senna) en difenylmethanen (zoals bisacodyl en sodium picosulfate) ($p = 0,035$). De leeftijd was niet geassocieerd met hypermagnesiëmie of een hoge serum-magnesiumconcentratie. (18)

In een case-control studie bij patiënten met obstipatie die langdurig magnesiumoxide gebruiken werd een groep zonder hypermagnesiëmie ($n=140$, mediane leeftijd 82 jaar, 42,9% vrouw) vergeleken met een groep met hypermagnesiëmie ($n=35$, mediane leeftijd 83 jaar, 42,9% vrouw). Bij een serumspiegel van $\geq 2,6$ mg/dL (gelijk aan $\geq 1,1$ mmol/L) werden patiënten ingedeeld in de groep met hypermagnesiëmie. De multivariate analyse toonden aan dat een geschatte creatinine klaring (eCcr) $\leq 28,2$ mL/min (odds ratio [OR]: 15,7, 95% [CI]: 2,91–84,8, p

= 0,0014) een significante risicofactor was voor hypermagnesiëmie. Daarentegen was een magnesiumoxide dosering ≥ 900 mg/dag (= 1301 mg magnesiumhydroxide) (OR: 2,92, 95% CI: 0,94–9,09, $p = 0,065$) geen statistisch significante risicofactor, hoewel het wel een klinisch relevante risicofactor bleek te zijn. De incidentie van hypermagnesiëmie was 11,6% in de groep met een magnesiumoxide dosering ≥ 900 mg/dag en $eCcr > 28,2$ mL/min, 27,0% in de groep met een magnesiumoxide dosering < 900 mg/dag en $eCcr \leq 28,2$ mL/min, en steeg naar 53,1% in de groep met een dosering ≥ 900 mg/dag en $eCcr \leq 28,2$ mL/min. De resultaten toonden aan dat $eCcr$ een significante negatieve correlatie had met hypermagnesiëmie.(19)

Case report bij ouderen > 65 jaar

In een casusreeks bij patiënten met een verminderde nierfunctie werd hypermagnesiëmie gerapporteerd.(20)

In een case report van een 99-jarige man met dementie, obstipatie en hypertensie ontwikkelde hypotensie (SBD 70-80 mmHg) en bradycardie (hartslag van 30-40 slagen per minuut). Hij had dagelijks 3000 mg magnesiumoxide (= 4338 mg magnesiumhydroxide) ingenomen, verdeeld over drie doses, ter behandeling van obstipatie. De patiënt vertoonde tekenen van hypermagnesiëmie, met een serum magnesiumconcentratie van 5,1 mg/dL (= 2.1 mmol/L). Ook was er sprake van nierfunctiestoornis met een $eGFR$ waarde van 15,5 ml/min/ 1,73 m², anemie en een verhoogd niveau van brain natriuretic peptide (BNP), wijzend op hartfalen.(21)

Een 88-jarige bedlegerige vrouw met ernstige dementie en CKD-stadium 4 presenteerde zich met verminderde eetlust en toenemende lethargie gedurende drie dagen. Ze gebruikte al twee jaar 660 mg magnesiumoxide (= 954 mg magnesiumhydroxide) per dag voor obstipatie. Bij opname was ze suf, had ze een bloeddruk van 130/80 mmHg, een pols van 59 bpm, en een lichaamstemperatuur van 35,8 °C. Neurologisch onderzoek toonde hypoactieve achillespeesreflexen. Labonderzoek liet ernstige hypermagnesiëmie (6,9 mEq/L (=3,45 mmol/L), hyperkaliëmie (7,0 mEq/L), acute nierinsufficiëntie (serumcreatinine 5.27 mg/dL (= 465,97 μ mol/L); serum ureum 62 mg/dL, metabole acidose (pH 7,292; pCO_2 , 44.2 mmHg; bicarbonaat 19,5 mEq/L), en anemie (Hb 7,9 g/dL) zien. ECG toonde een sinusritme van 59 slagen per minuut met milde QT-verlenging (467 ms).(20)

Incidentie bijwerkingen:

Vaak (1-10%): diarree (1,2)

Zelden (0,1%-0,01%): Magnesiumverbindingen kunnen niersteenvorming induceren.

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)): Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75: evenwichtsstoornis, verminderd bewustzijn, slaperigheid, (orthostatische) hypotensie, trombose en cognitieve aandoening.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?
Niet bekend bij ouderen

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

In een retrospectief cohortonderzoek met magnesiumoxide bleek een verhoogde leeftijd (≥ 68 jaar) een risicofactor te zijn voor hypermagnesiëmie. In een univariate analyse was de odds ratio

2,548 [95% CI 1,498–4,330; $p < 0,001$]. In een multivariate analyse, ook gecorrigeerd voor de nierfunctie ($\text{eGFR} \leq 55.4 \text{ mL/min}$) was de odds ratio 1,710 [95% CI 0,937–3,123; $p = 0,081$] (22)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten:

Niet te verwachten op basis van het werkingsmechanisme.

Delier:

Niet van toepassing

Duizeligheid:

Niet van toepassing

Valneiging en/of motorische functie:

Osteomalacie is gemeld (1,2). Bij hypermagnesiëmie kunnen er spierverlammingen optreden.(1,2)

Sedatieve effecten:

Niet van toepassing

Orthostatische effecten:

Bij hypermagnesiëmie kan er hypotensie en bradycardie optreden. ($< 0,01\%$).

Invloed op voedselinname:

Diarree (1-10%). Buikpijn is gemeld. Bij hypermagnesiëmie kan er misselijkheid en braken optreden.(1,2)

Hemostase:

Niet van toepassing

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Bij hypermagnesiëmie kan er aritmie, hypotensie en bradycardie optreden.(1,2)

Cognitie:

Niet van toepassing

Invloed op rijvaardigheid:

De invloed van magnesiumhydroxide op de rijvaardigheid is niet bekend.(8). Een effect is echter niet waarschijnlijk.

Intoleranties en/of allergieën:

Niet bekend.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Relevante interacties

Antacida kunnen de absorptie van diverse geneesmiddelen verminderen door verandering van de darm passagesnelheid, door pH-verhoging van de maag of door een reactie met of absorptie aan de antacida. Gescheiden toediening wordt aanbevolen.(9)

De volgende gebruiksaanwijzingen worden gegeven:

- bisfosfonaten of rosuvastatine ten minste 2 uur vóór magnesiumhydroxide(9)
- cefuroxim, itraconazol capsule, ketoconazol, penicillamine, tetracyclines, thyreomimetica en triëntine ten minste 2 uur vóór of 4 uur na magnesiumhydroxide (9)
- chinolonen ten minste 2 uur vóór of 4 uur na magnesiumhydroxide of de therapie moet worden aangepast. Magnesiumhydroxide tijdelijk staken of bij zuurgerelateerde klachten vervangen door een secretieremmer, óf het chinolon vervangen(9)
- atazanavir of integraseremmers (uitgezonderd raltegravir tablet 600 mg, zie aldaar) ten minste 2 uur vóór of na magnesiumhydroxide(9)
- bepaalde tyrosinekinaseremmers (acalabrutinib, bosutinib, ceritinib, dacomitinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, neratinib, pazopanib, selpercatinib) en sotorasib ten minste 2 uur vóór of 4 uur na magnesiumhydroxide(9)
- ledipasvir of velpatasvir ten minste 4 uur vóór magnesiumhydroxide(9)
- ijzerzouten (gewoon preparaat) ten minste 2 uur vóór of 4 uur na magnesiumhydroxide(9)
- eltrombopag ten minste 2 uur vóór of 4 uur na magnesiumhydroxide(9)

De biologische beschikbaarheid van ulipristal als noodanticonceptie (Ellaone®) kan afnemen.(9)

Magnesiumhydroxide verhoogt de pH de urine, waardoor de werking van methenamine wordt tegengegaan. (9)

Niet beoordeelde interacties

De absorptie van allopurinol, atenolol, ciclosporine, isoniazide en thiamine kan afnemen.(9)

Magnesiumhydroxide kan de absorptie van glibenclamide laten toenemen.(9). In een onderzoek bij zeven gezonde vrijwilligers bleek magnesiumhydroxide de niet-microniseerde vorm van glibenclamide te verhogen, waarbij de Tmax, Cmax en AUC met wel 5-10 keer toenamen.(23)

Magnesiumhydroxide verhoogt de pH van de urine, waardoor de eliminatie van hoge doses salicylaten toenemen en de plasmaconcentratie verlaagd wordt. (1,2,9)

Bij combinatie met polystyreensulfonaatcalcium of -natrium kan een metabole alkalose ontstaan.(9)

Overige interacties

Geen

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 klinisch relevante geneesmiddeleninteracties. (9)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Overgevoeligheid.(3)

Voorzichtigheid is geboden bij

- langdurig gebruik en bij ernstige nierinsufficiëntie. Er kan hypermagnesiëmie in het lichaam ontstaan. Kenmerken hiervan zijn: spierzwakte, tremor, tetanie, ECG veranderingen, hartritmestoornissen, misselijkheid, braken, delier en coma.(1)

Hypotensie, geleidingsdefecten en bradycardie beginnen te verschijnen bij een plasma magnesiumconcentratie boven 4 tot 5 mEq/L (4,8 tot 6 mg/dL of 2 tot 2,5 mmol/L).(24)

Werkingsmechanisme en farmacokinetiek

Werkingsmechanisme:

Magnesiumhydroxide neutraliseert maagzuur door de pH in de maag te verhogen, waardoor de proteolytische activiteit van het maagsap afneemt.(2) Daarnaast werkt het als laxermiddel door een osmotisch effect uit te oefenen van slecht absorbeerbare stoffen die water in de darm aantrekken en vasthouden, met een betere peristaltiek als gevolg. Daarnaast stimuleren magnesiumzouten de vrijgifte van cholecystokinine in de darmwand, die tot de accumulatie van water en elektrolyten zorgt en de peristaltiek verder ondersteunt. De laxerende werking treedt op binnen 2-8 uur.

Na inname reageert magnesiumhydroxide met zoutzuur in de maag en wordt het omgezet naar oplosbaar magnesiumchloride.(9) Ongeveer 15-30% van het gevormde magnesiumchloride wordt geabsorbeerd.(1,9) De eliminatie van magnesiumhydroxide verloopt via de nieren in de urine.(1) Ongeabsorbeerde magnesiumionen bereiken de dunne darm, waar ze neerslaan als slecht absorbeerbare magnesiumzouten. Deze zouten worden vervolgens via de feces uit het lichaam verwijderd.(9)

Er is geen verschil in werking tussen magnesiumoxide en magnesiumhydroxide. Na contact met water in de mond wordt magnesiumoxide omgezet in magnesiumhydroxide. Magnesiumoxide monopreparaat is niet beschikbaar op de Nederlandse markt.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Er is geen single-dose PK-studie met magnesiumhydroxide uitgevoerd bij ouderen (>65 jaar). In een bestaande studie werd de farmacokinetiek van magnesiumhydroxide onderzocht bij 10 mannelijke volwassenen (n=10, gemiddelde leeftijd 22 jaar). De deelnemers kregen op de eerste dag geen toediening (baseline), op de tweede dag 3 tabletten van 360 mg magnesiumhydroxide, en op de derde dag een intraveneuze bolusinfusie van 2 gram magnesiumsulfaat (indexgeneesmiddel). De biologische beschikbaarheid magnesium was 14,9% (95% CI: 8,3–26,8), de bloedklaring 5,1 l/uur (95% CI: 2,1–17,0), het schijnbare distributievolume 60,2 l (95% CI: 35,6–102,0), de eliminatieconstante 0,08 per uur (95% CI: 0,05–0,14), en de halfwaardetijd 8,3 uur (95% CI: 4,8–14,1). De C_{max} bedroeg 0,11 mmol/l (95% CI: 0,07–0,14), en de AUC_[0–24] was 92,3 mmol/L x min (95% CI: 45,5–139,1). De magnesiumuitscheiding in de urine nam met 17,7% toe (95% CI: 8,9–35,0) ten opzichte van de baseline. Deze gegevens moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat de studiepopulatie niet ouderen betreft.(25)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet verricht

Is drug accumulatie (in bloed/weefsels) te verwachten, zo ja in welke mate?

De toediening van magnesiumoxide gedurende ≥36 dagen was een risicofactor voor hypermagnesiëmie.(22).

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

De biologische beschikbaarheid van magnesiumhydroxide varieert tussen 15% en 30% vanwege beperkte absorptie (1). De uitscheiding van geabsorbeerd magnesium verloopt via de nieren. Er is geen sprake van een hoge extractieratio in de lever.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Er is geen sprake van een nauwe therapeutische breedte en er is geen noodzaak voor therapeutisch drug monitoring of lab controle.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Er is geen specifieke informatie voor ouderen in de bijsluiter.

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) magnesiumhydroxide. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h52077_smpc.pdf [Accessed 6th January 2025]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddelttekst magnesiumhydroxide [Internet]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/magnesiumhydroxide> [Accessed 6th January 2025]
3. KNMP. Kennisbank. Magnesiumhydroxide [Internet]. Available from: https://kennisbank-knmp-nl.utrechtuniversity.idm.oclc.org/article/Informatorium_Medicamentorum/S939.html [Accessed 6th January 2025]
4. Ephor, KNMP, NHG. START-NL en STOP-NL 2020. [Internet]. Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-voor-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patie%CC%88ntenversie2020_0.pdf [Accessed 6th January 2025]
5. Magnesiumhydroxide kauwtablet 724 mg (Oralia VTGM) [Internet]. Available from: https://kennisbank-knmp-nl.utrechtuniversity.idm.oclc.org/article/oralia_vtgm/Handelsproductgroepen/963.html [Accessed 6th January 2025]
6. KNMP. Kennisbank. Nierfunctie: magnesiumverbindingen oraal [Internet]. Available from: https://kennisbank-knmp-nl.utrechtuniversity.idm.oclc.org/article/medisch_farmaceutische_beslisregels/protocol/7692-1.html [Accessed 6th January 2025]
7. Geneesmiddelen bij levercirrose. Osmotische laxantia [Internet]. Available from: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/osmotische-laxantia/> [Accessed 6th January 2025]
8. Instituut verantwoord medicijngebruik. Rij veilig met medicijnen. [Internet] Available from: <https://www.rijveiligmetmedicijnen.nl/> [Accessed 6th January 2025]
9. KNMP. Kennisbank. Maagdarmmiddelen [Internet]. Available from: https://kennisbank-knmp-nl.utrechtuniversity.idm.oclc.org/article/Informatorium_Medicamentorum/G507.html#G511 [Accessed 6th January 2025]
10. KNMP Kennisbank. Mineralen [Internet]. Available from: https://kennisbank-knmp-nl.utrechtuniversity.idm.oclc.org/article/Informatorium_Medicamentorum/G380.html#G549. [Accessed 27th April 2025].
11. Kinnunen O, Salokannel J. Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk-laxative. Ann Clin Res: 1987;19(5);321-3.
12. Kinnunen O, Salokannel J. The carry-over effect on the bowel habit in elderly long-term patients of long-term bulk-forming products containing stimulant laxative. Acta Med Scand. 1987;222(5);477-9.

13. Tokoro A, Imai H, Fumita S, Harada T, Noriyuki T, Gamoh M, et al. Incidence of opioid-induced constipation in Japanese patients with cancer pain: A prospective observational cohort study. *Cancer Med*. 2019 Aug;8(10);4883-4891.
14. Ishihara M, Iihara H, Okayasu S, Yasuda K, Matsuura K, Suzui M, et al. Pharmaceutical interventions facilitate premedication and prevent opioid-induced constipation and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010 Dec;18(12);1531-8.
15. Ishihara M, Ikeshue H, Matsunaga H, Suemaru K, Kitaichi K, Suetsugu K, et al. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin J Pain*. 2012 Jun;28(5);373-81.
16. Wu YY, Chang CL, Wang JH, Wei WT. Magnesium oxide and hip fracture in the elderly: a population-based retrospective cohort analysis. *Osteoporos Int*. 2020 Jul;31(7);1231-1238.
17. Horibata K, Tanoue A, Ito M, Takemura Y. Relationship between renal function and serum magnesium concentration in elderly outpatients treated with magnesium oxide. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 May;16(5);600-5.
18. Mori H, Suzuki H, Hirai Y, Okuzawa A, Kayashima A, Kubosawa Y, et al. Clinical features of hypermagnesemia in patients with functional constipation taking daily magnesium oxide. *J Clin Biochem Nutr*. 2019 Jul;65(1);76-81.
19. Ishii H, Sawada R, Shiomi M, Shibuya K. A case-control study showing low creatinine clearance and high magnesium intake as risk factors for hypermagnesemia in older individuals. *Magnes Res*. 2023 Jun 1;36(2);23-30.
20. Yamaguchi, H., Shimada, H., Yoshita, K., Tsubata, Y., Ikarashi, K., Morioka, T., Saito, N., Sakai, S., & Narita, I. (2019). Severe hypermagnesemia induced by magnesium oxide ingestion: a case series. *CEN Case Rep*. 2019 Feb;8(1);31-37.
21. Eiraku K, Uozumi Y, Hieda M, Maruyama T, Nomura H. A senile case of heart failure associated with hypermagnesemia induced by magnesium-containing laxative agent. *Geriatr Gerontol Int*. 2022 Oct;22(10);897-899.
22. Wakai E, Ikemura K, Sugimoto H, Iwamoto T, Okuda M. Risk factors for the development of hypermagnesemia in patients prescribed magnesium oxide: a retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci*. 2019 Feb 13;5;4.
23. Neuvonen PJ, Kivistö KT. The effects of magnesium hydroxide on the absorption and efficacy of two glibenclamide preparations. *Br J Clin Pharmacol*. 1991 Aug;32(2);215-20.
24. UpToDate. Hypermagnesemia: Causes, symptoms, and treatment [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hypermagnesemia-causes-symptoms-and-treatment?search=hypermagnesi%C3%ABmie&source=search_result&selectedTitle=1%7E120&usage_type=default&display_rank=1 [Accessed 20th January 2025]
25. Dolberg MKB, Nielsen LP, Dahl R. Pharmacokinetic profile of oral magnesium hydroxide. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Mar;120(3);264-269.