

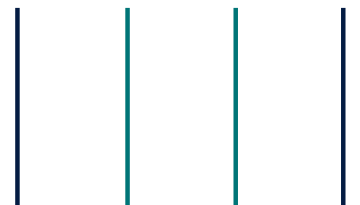


Sammenslutningen af Kræftafdelinger
Co-operative Cancer Departments

Hypomagnesiæmi

Symptombehandling

Juli 2011



HYPOMAGNESIÆMI

Definition

P-Mg \leq 0,67 mmol/l.

Baggrund

Magnesium deltager i energistofskiftet, indvirker på musklernes natrium-kalium pumpe, påvirker aktiviteten i calcium kanalerne, stabiliserer forskellige membranstrukturer, ligesom det medvirker ved transskriptionen og replikationen af DNA. Ekstracellulært magnesium medvirker ved regulationen af tonus i glatte muskelceller og påvirker også nerveledningshastigheden ¹. Magnesium findes i organismen langt overvejende i intracellulær-fasen og kun ca. 1% er extracellulært, heraf ca. 0.3% i blodet. Væsentligste magnesium-depoter er knogler og muskler.

På den onkologiske afdeling er *Cisplatin-behandling* langt den hyppigste årsag til hypomagnesiæmi idet mellem 50-75% af Cisplatin-behandlede patienter udvikler dette. Hypomagnesiæmi er ligeledes hyppigt rapporteret ved behandling med Cetuximab ².

Nyere dyre-studier tyder på at Cisplatin udover at være nephrotoksisk også påvirker tarmabsorptionen ³. Nephrotoksiciteten er velbeskrevet og optræder i form af en direkte skade mod det ascenderende ben af Henles slynge samt distale tubuli, hvor magnesium normalt reabsorberes, hvilket kan forårsage et øget renalt tab af magnesium ^{4;5}. Årsagen til den nedsatte tarmabsorption er ukendt men er i dyrestudier kvantitativt vigtigere end det renale tab, idet magnesiums tarmabsorption reduceres betydeligt under Cisplatin behandling. I dyrestudierne er reduktionen i intestinal absorption størst i dagene efter Cisplatin indgift, hvorefter det gradvis normaliseres. Den renale reabsorption af magnesium er lineært og inverst korreleret til tarmabsorptionen.

Symptomer

Væsentlige kliniske symptomer er *ventrikulære arrytmier* ("Torsade de Pointes") og *neuromuskulære forstyrrelser*, som kan medføre kramper, ligesom kvalme, opkastninger og træthed er tilskrevet hypomagnesiæmi ^{6;7}. Sidstnævnte symptomer kan ofte være svære at adskille fra bivirkningerne af kemoterapien.

Differentialdiagnoser

Såvel hypokaliæmi som hypocalcæmi er symptomatisk nært beslægtet med hypomagnesiæmi, hvilket bør indgå i terapeutiske overvejelser ved arrytmier/kramper. *Hypokaliæmi* ses ofte samtidig med hypomagnesiæmi formodentlig betinget af et renalt og intestinallyt tab af kalium forårsaget af Cisplatin. Hypokaliæmien kan være behandlings-refraktær såfremt hypomagnesiæmien ikke korrigeres først. *Hypocalcæmi* er korreleret til hypomagnesiæmi og kan normaliseres ved behandling af hypomagnesiæmien ⁸.

Behandling

Grænser for behandlingskrævende hypomagnesiæmi kan kun fastsættes arbitrært (se specielle forhold). Indtil bedre data foreligger kan følgende grænser dog tjene som udgangspunkt:

1) $P\text{-Mg} > 0,55\text{-}0,67 \text{ mmol/l} \Rightarrow$ peroral substitution.

Peroral substitution gives som *tbl. Mablet* x 3 idet dosisreduktion må accepteres ved GI-gener. Alternativt kan gives i.v. substitution med magnesiumsulfat 16 mmol tilsat 500 ml isotonisk glucose til indløb over 4 timer.

2) $P\text{-Mg} < 0,55 \text{ mmol/l} \Rightarrow$ i.v. substitution.

I.v. substitution gives som magnesiumsulfat 50 mmol tilsat 1000 ml glucose over 24 timer (100 ml/t de første 6 timer og 22 ml/t de næste 18 timer). Alternativt magnesiumsulfat 32 mmol tilsat 500 ml isotonisk glucose over 8 timer.

Baseret på dyre-studier synes i.v. substitution optimal på behandlingsdagen og i de efterfølgende 2-3 døgn hvor den renale reabsorption er maksimal. I samme periode synes peroral substitution overflødig idet den intestinale absorption er nær nul³. Peroral substitution bør frem for i.v. derimod anvendes i den resterende behandlingscyklus.

Forsigtighed bør udvises ved nyreinsufficiens. Ved svær hypomagnesiæmi ledsaget af hypokalæmi og/eller hypocalcæmi må kardiell monitorering overvejes.

Specielle forhold

Den kliniske betydning af Cisplatin-induceret hypomagnesiæmi og dermed substitution med magnesium under Cisplatin behandling er fortsat kontroversiel^{9;10}. Imod substitution taler at $P\text{-Mg}$ og patienternes magnesium-pool ikke er korrelerede i Cisplatin behandlede patienter lige som alvorlige kardielle bivirkninger synes yderst sjældne. *For* taler at nye dyre- og humane studier tyder på en mulig direkte korrelation mellem Mg depletion under Cisplatin behandling og Cisplatin-induceret nephrotoksicitet lige som flertallet af patienter har vist at udvikle intracellulær (muskulær) magnesium depletion under behandlingen¹¹⁻¹³.

Det bør derfor overvejes at give fast substitution med magnesium under Cisplatin behandlingen indtil yderligere viden er opnået på området¹⁴.

En særlig problemstilling udgøres af patienter med asymptomatisk hypomagnesiæmi efter afsluttet Cisplatin-kemoterapi. Her kan substitution formodentlig administreres konservativt.

Overlæge, Ph.D. Henrik Lajer
Rigshospitalet
Juli 2011

Reference List

- (1) Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treatment Reviews* 1999; 25(1):47-58.

- (2) Frampton JE. Spotlight on cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck. *BioDrugs* 2011; 25(2):129-133.
- (3) Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Christensen S, Jonassen T, Daugaard G. Magnesium and potassium homeostasis during cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55(3):231-236.
- (4) Daugaard G, Rossing N, Rorth M. Effects of cisplatin on different measures of glomerular function in the human kidney with special emphasis on high-dose. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21(2):163-167.
- (5) Daugaard G. Cisplatin nephrotoxicity: experimental and clinical studies. *Dan Med Bull* 1990; 37(1):1-12.
- (6) Bell DR, Woods RL, Levi JA. cis-Diamminedichloroplatinum-induced hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21(3):287-290.
- (7) Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med* 1990; 29(4):368-372.
- (8) Rude RK. Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22(2):377-395.
- (9) Saif MW. Management of hypomagnesemia in cancer patients receiving chemotherapy. *J Support Oncol* 2008; 6(5):243-248.
- (10) Wolf FI, Trapani V, Cittadini A, Maier JA. Hypomagnesaemia in oncologic patients: to treat or not to treat? *Magnes Res* 2009; 22(1):5-9.
- (11) Lajer H, Bundgaard H, Secher NH, Hansen HH, Kjeldsen K, Daugaard G. Severe intracellular magnesium and potassium depletion in patients after treatment with cisplatin. *Br J Cancer* 2003; 89(9):1633-1637.
- (12) Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Nielsen S, Frokiaer J, Ostergaard LF et al. Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56(5):535-542.
- (13) Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Wcislo K, Szczylik C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer* 2008; 44(17):2608-2614.
- (14) Hunter RJ, Pace MB, Burns KA, Burke CC, Gonzales DA, Webb NF et al. Evaluation of intervention to prevent hypomagnesemia in cervical cancer patients receiving combination cisplatin and radiation treatment. *Support Care Cancer* 2009; 17(9):1195-1201.