

デノスマブによる低カルシウム血症発生の 危険因子に関する薬剤疫学的検討

荒木良介*, 計良貴之, 持田理菜, 塚田泰隆, 山岡 結, 田中恒明
大和市立病院薬剤科

Pharmacoepidemiologic Investigation of the Risk Factors Associated with Hypocalcemia Induced by Denosumab

Ryosuke Araki*, Takayuki Keira, Rina Mochida,
Yasutaka Tsukada, Yu Yamaoka and Tsuneaki Tanaka
Department of Pharmacy Yamato Municipal Hospital

〔 Received January 27, 2015 〕
〔 Accepted June 4, 2015 〕

Denosumab was shown to be superior to zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in advanced cancer patients with bone metastasis. However, hypocalcemia has been reported as a serious adverse effect after the administration of denosumab. Various risk factors associated with hypocalcemia induced by denosumab have not yet been clarified. To clarify the risk factors associated with hypocalcemia induced by denosumab, we retrospectively reviewed the records of 57 patients who had received denosumab at Yamato Municipal Hospital between May 2012 and April 2014. They were divided into hypocalcemia ($n = 13$) and non-hypocalcemia ($n = 44$) groups according to the serum calcium level. A comparison of the patient backgrounds in the two groups revealed significant differences in the breast cancer and administration of proton pump inhibitors (PPIs). Multiple logistic regression analysis showed that the administration of PPIs (odds ratio: 7.59, 95% confidence interval: 1.30-44.42, $P = 0.025$) was significantly related to hypocalcemia induced by denosumab. Therefore, the administration of PPIs may be the principal cause of development in hypocalcemia induced by denosumab and they should be used with caution.

Key words — denosumab, hypocalcemia, proton pump inhibitors, pharmacoepidemiologic investigation, risk factor

緒 言

近年、がん罹患率の増加と治療成績の向上による生存期間の延長に伴い、骨転移を有するがん患者は増加傾向にある。骨転移は、しばしば疼痛や骨折等の重大な骨関連事象 (skeletal-related event: SRE) を引き起こし、患者の quality of life を著しく低下させることが知られている。そのため、SRE を制御することは臨床的に重要である。¹⁾

これまでの骨転移患者の治療には、全身的な抗悪性腫瘍薬による治療に加えてビスホスホネート製剤の1つであるゾレドロン酸が汎用されてい

た。²⁾ しかしながら、ゾレドロン酸は患者の腎機能により投与量を調節する必要があり、投与後に発熱や一過性の骨痛が出現することが報告されている。³⁾

一方、骨転移に伴う破骨細胞の活性化による骨破壊の亢進において、破骨細胞分化因子 (receptor activator of nuclear factor κ B ligand: RANKL) は中心的な役割を果たす。⁴⁾ デノスマブはRANKLを特異的に阻害し、破骨細胞による骨吸収を抑制することから、現在では多発性骨髄腫や固形がん骨転移に伴う骨病変を有する多くの患者に使用されている。デノスマブとゾレドロン酸の有効性と安

*〒242-8602 神奈川県大和市深見西8-3-6

全性を比較した3つの第Ⅲ相試験の併合解析⁵⁾において、デノスマブはゾレドロン酸と比較して初回SRE発生リスクを17%、初回および初回以降のSRE発生リスクを18%低下させることが示された。その一方で、デノスマブの低カルシウム (calcium: Ca) 血症の発生率はゾレドロン酸よりも発生頻度が高く、死亡に至った例も報告されている。そのため、今日ではデノスマブを投与する際は、高Ca血症でない限りCaとビタミン (vitamin: V) Dの経口摂取が推薦されている。⁶⁾

デノスマブによる低Ca血症の発生に関する危険因子については、これまでに重篤な腎機能障害との関連性を示唆する報告^{7,8)}が幾つかあるものの、その危険因子は未だ十分に解明されていない。そこで、本研究ではデノスマブによる低Ca血症の危険因子を薬剤疫学的に特定することを試みた。

方 法

1. 対象患者

本研究は、当院の倫理委員会の承認を得て当院で実施した。2012年5月1日～2014年4月30日の24カ月間に当院でデノスマブを投与された患者を対象とした。このうち、デノスマブ初回投与前後1カ月以内に血清Ca値が測定されていない患者、デノスマブ初回投与前6カ月以内に血清Ca値が8.5 mg/dL未満であった患者、デノスマブ初回投与から3カ月以内に死亡した患者、および副甲状腺機能低下症患者を除外した患者を解析対象とした。

2. 調査方法

デノスマブ初回投与から3カ月以内に血清Ca値が8.5 mg/dL未満となった患者を低Ca血症と定義した。なお、血清アルブミン (albumin: Alb) 値が4.0 g/dL未満の場合には、実測の血清Ca値の代わりに、以下のPayneの式⁹⁾により補正した血清Ca値を用いた〔血清補正Ca値 (mg/dL) = 血清Ca値 (mg/dL) - 血清Alb値 (g/dL) + 4〕。

患者を低Ca血症群と非低Ca血症群に分類し、2群間の患者背景と処方薬剤歴を比較した。患者背景は、デノスマブ初回投与時の年齢、性別、血

清Alb値、血清Ca値、血清クレアチニン (creatinine: Cr) 値、腎機能、基礎疾患および原発がん (患者数5名未満は対象外) について調査した。腎機能は推算糸球体ろ過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) を指標とし、以下の日本人のGFR推定式¹⁰⁾により算出した〔eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × 血清Cr (mg/dL)^{-1.094} × 年齢^{-0.287} (女性の場合 × 0.739)〕。また、これまでに重度腎機能障害患者がデノスマブの低Ca血症発生に関する危険因子であることが報告されていることから、⁷⁾腎機能を日本腎臓学会編集の慢性腎臓病診療ガイドに基づき、eGFR別に重度腎機能低下患者 (eGFR < 30 mL/min/1.73m²) とそれ以外の患者 (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²) に分類した。

患者の処方薬剤歴は、デノスマブ初回投与時から3カ月間、または低Ca血症発生まで継続して処方されている薬剤 (患者数5名未満は対象外) を調査した。また、Ca製剤とVD製剤の予防投与歴については、両製剤とも処方されている患者と両製剤とも処方されていない患者に分類した。

3. 統計学的解析

2群間における量的データの比較は、Mann-WhitneyのU検定またはStudentのt検定を用いた。質的データの比較についてはFisherの正確確率検定を用いた。多重ロジスティック回帰分析は強制投入法を用いて因数の選択を行った。P < 0.05を有意差有りとした。統計解析はStatView-J版5.0 (SAS Institute: Cary, NC) を使用した。

結 果

1. 低Ca血症群と非低Ca血症群の分類

調査期間中に当院でデノスマブを投与された患者は87名であった。このうち、デノスマブ初回投与前後1カ月以内に血清Ca値が測定されていない患者24名、デノスマブ初回投与前6カ月以内に血清Ca値が8.5 mg/dL未満であった患者1名、およびデノスマブ初回投与から3カ月以内に死亡した患者5名を除外した57名 (男性25名、女性32名) の患者を解析対象とした。なお、副甲状腺機能低下症の患者はいなかった。解析対象

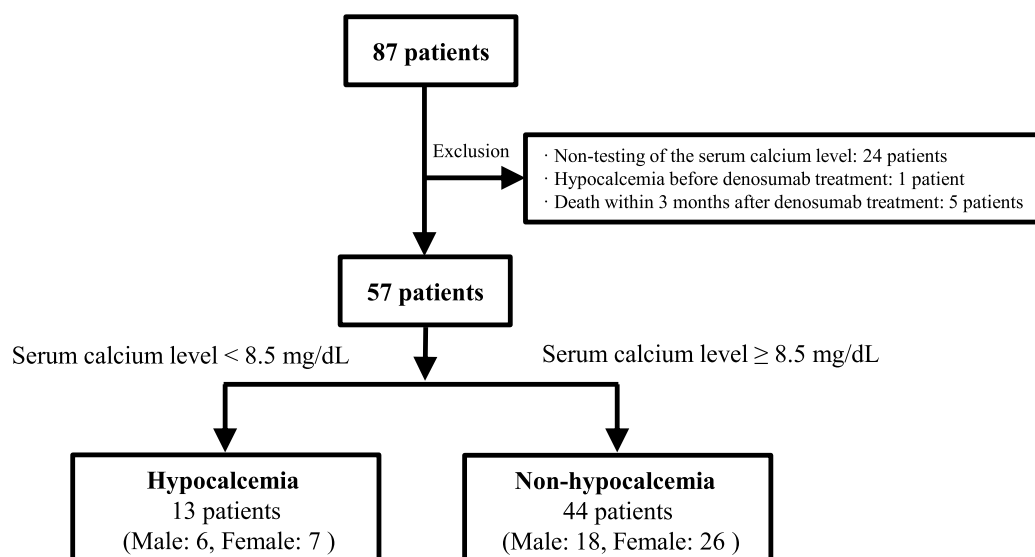


Fig 1 Classification of hypocalcemia and non-hypocalcemia groups according to the serum calcium level

となった患者のうち、デノスマブ初回投与から3ヵ月間に血清Ca値が8.5 mg/dL未満となった患者13名を低Ca血症群、それ以外の患者44名を非低Ca血症群の2群に分類した (Fig 1)。

2. 低Ca血症群と非低Ca血症群の患者背景の比較

Table 1とTable 2において、2群間の患者背景と処方薬剤をそれぞれ比較した。2群間で重度腎機能障害 (eGFR < 30 mL/min/1.73m²) の患者割合に有意な差は認められなかった。また、Ca製剤とVD製剤の予防投与を受けた患者割合も2群間で差は認められなかった。有意差は乳がん患者 ($P = 0.042$) とプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitors: PPIs) の服用 ($P = 0.002$) の2因子で認められた。

3. 多変量解析

多重ロジスティック回帰分析は、低Ca血症と非低Ca血症を従属変数とし、2群間の患者背景と処方薬剤から有意差があった「乳がん患者」と「PPIsの服用」の2因子に加え、これまでデノスマブによる低Ca血症との関連性が報告されている「重度腎機能障害」、「CaとVDの予防投与」、「ゾレドロン酸の投与歴」の3因子を加えた計5因子を独立変数として行った。その結果、「PPIsの服用」(オッズ比: 7.59, 95%信頼区間: 1.30-44.42,

$P = 0.025$) が、低Ca血症に有意に関連していた (Table 3)。

考 察

本研究は、デノスマブによる低Ca血症発生の危険因子を同定するために、まず低Ca血症群と非低Ca血症群間における患者の腎機能、およびCa製剤とVD製剤の予防投与状況について比較した。その結果、重度腎機能障害 (eGFR < 30 mL/min/1.73m²) の患者割合と予防投与を受けた患者割合は低Ca血症群と非低Ca血症群間で有意な差は認められなかった (Table 1, 2)。しかしながら、重度腎機能障害患者5名のうち低Ca血症が認められなかった3名中2名はCa製剤とVD製剤の両製剤を服用していたが、低Ca血症を発生した2名には予防投与歴がなかった。Blockら⁷⁾は、血清Ca値が7.5 mg/dL未満に低下した患者はいずれもCa製剤とVD製剤を予防的に摂取していなかったため、重度腎機能障害患者で低Ca血症の発生頻度が高くなったことを報告している。本研究結果もBlockらと同様に、Ca製剤とVD製剤を服用していない重度腎機能障害患者は低Ca血症を発生しやすい傾向が示された。

一方、eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m² の患者 (52名) において、Ca製剤とVD製剤の予防投与を受けた患者は、低Ca血症群と非低Ca血症群でそれ

Table 1 Comparison of patient backgrounds between hypocalcemia and non-hypocalcemia groups

Patient backgrounds	Overall (n = 57)	Hypocalcemia group (n = 13)	Non-hypocalcemia group (n = 44)	P value
Age (years)	67.0 (52-80)	68.0 (52-80)	67.0 (53-79)	0.441 ^{b)}
Gender (male / female)	24 / 33	6 / 7	18 / 26	0.759 ^{a)}
Serum albumin (g/dL)	3.7 (1.9-4.9)	3.6 (2.7-4.9)	3.8 (1.9-4.6)	0.886 ^{b)}
Serum calcium (mg/dL)	9.5 (8.6-17.0)	9.5 (8.6-17.0)	9.6 (8.6-14.6)	0.627 ^{b)}
Serum creatinine (mg/dL)	0.8 (0.3-7.9)	0.9 (0.5-4.5)	0.7 (0.3-7.9)	0.287 ^{b)}
eGFR (mL/min/1.73m ²)	65.4 (5.9-160.8)	50.9 (11.3-102.4)	66.8 (5.9-160.8)	0.287 ^{b)}
eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²	52	11	41	0.319 ^{a)}
eGFR < 30 mL/min/1.73m ²	5	2	3	
Underlying diseases				
Ischemic heart disease	10	0	10	0.096 ^{a)}
Hypertension	18	4	14	1.000 ^{a)}
Regurgitant esophagitis	35	11	24	0.060 ^{a)}
Gastroduodenal ulcer	38	8	30	0.735 ^{a)}
Liver disease	8	2	6	1.000 ^{a)}
Insomnia	10	3	7	0.680 ^{a)}
Constipation	35	8	27	1.000 ^{a)}
Osteoporosis	15	3	12	1.000 ^{a)}
Heart failure	6	2	4	0.611 ^{a)}
Renal failure	8	2	6	1.000 ^{a)}
Anemia	10	3	7	0.680 ^{a)}
Diabetes mellitus	9	1	8	0.668 ^{a)}
Cancer type				
Multiple myeloma	11	5	6	0.120 ^{a)}
Breast cancer	19	1	18	0.042 ^{a)} *
Lung cancer	17	6	11	0.176 ^{a)}

eGFR: estimated glomerular filtration rate. Age, serum albumin, serum calcium, serum creatinine, and eGFR indicate medians (ranges). Other data indicate number of patients. Statistical analyses were applied to a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney *U*-test. * Significantly different from non-hypocalcemia group ($P < 0.05$).

Table 2 Comparison of taken drugs between hypocalcemia and non-hypocalcemia groups

Drugs	Overall (n = 57)	Hypocalcemia group (n = 13)	Non-hypocalcemia group (n = 44)	P value
Opioids	15	4	11	0.727 ^{a)}
NSAIDs including low-dose aspirin	21	7	14	0.195 ^{a)}
Acetaminophen	11	4	7	0.251 ^{a)}
Proton pump inhibitors	21	10	11	0.002 ^{a)} *
Saline laxative (magnesium oxide)	17	5	12	0.499 ^{a)}
Stimulant laxatives	10	4	6	0.213 ^{a)}
Antibiotics	7	3	4	0.333 ^{a)}
Antiviral drug (acyclovir)	5	2	3	0.072 ^{a)}
Calcium channel blockers	8	2	6	1.000 ^{a)}
Angiotensin II receptor blockers	5	2	3	0.319 ^{a)}
Benzodiazepines	8	3	5	0.365 ^{a)}
Anticancer drugs	17	6	11	0.176 ^{a)}
Prophylactic administration of Ca and VD				
Prophylactic administration	24	7	17	0.357 ^{a)}
No prophylactic administration	27	4	23	0.216 ^{a)}
Others (administration of either Ca or VD)	6	2	4	0.611 ^{a)}
Dose of Ca (mg/day)	540 ± 111	547 ± 99	537 ± 116	0.857 ^{b)}
Dose of natural VD ₃ (IU/day)	400 ± 0	400 ± 0	400 ± 0	–
Dose of active VD ₃ (μg/day)	0.72 ± 0.20	0.75 ± 0.25	0.70 ± 0.20	0.770 ^{b)}
Pretreatment with zoledronic acid	18	2	16	0.191 ^{a)}

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ca: calcium. V: vitamin. Dose of Ca, natural VD₃ and active VD₃ indicate averages ± standard deviations. Other data indicate number of patients. Statistical analysis was applied to a) Fisher's exact test, b) Student's *t*-test. * Significantly different from non-hypocalcemia group ($P < 0.05$).

Table 3 Multiple logistic regression analysis for the risk factors related to hypocalcemia

Factors	Odds ratio	95% CI	P value
Prophylactic administration of Ca and VD	1.74	0.49-8.48	0.460
eGFR < 30 mL/min/1.73m ²	1.75	0.18-16.95	0.630
Pretreatment with zoledronic acid	0.43	0.06-2.81	0.374
Breast cancer	0.60	0.05-7.82	0.693
Proton pump inhibitors	7.59	1.30-44.42	0.025

CI: confidence interval, eGFR: estimated glomerular filtration rate, Ca: calcium, V: vitamin.

ぞれ 11 名中 7 名と 41 名中 15 名であり、2 群間でこれらの患者割合に差は認められなかった。また、予防投与を受けた全患者のうち、低 Ca 血症群における Ca 製剤と VD 製剤の予防投与量の 1 日平均投与量は、それぞれ 547 mg と 400 IU（活性型 VD₃ 製剤は 0.75 µg）であったのに対し、非低 Ca 血症群での予防投与量の平均はそれぞれ 537 mg と 400 IU（活性型 VD₃ 製剤は 0.70 µg）であり、両群間でこれらの投与量に差は認められなかった（Table 2）。デノスマブの添付文書では、低 Ca 血症の発生を軽減するために毎日少なくとも 500 mg 以上の Ca 製剤と 400 IU 以上の VD 製剤を投与することを推奨している。また、national comprehensive cancer network: NCCN の task force report¹¹⁾ では、がん患者の bone health を考慮するにあたり、症状に応じて Ca 製剤と VD 製剤をそれぞれ 2000 mg/day と 2000 IU/day まで摂取することを推奨している。一方、本研究において予防投与を受けた患者 24 名のうち 7 名は、Ca 製剤の 1 日投与量が 500 mg 未満であった。また、NCCN では患者個々の 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) 濃度に応じて VD 製剤の推奨摂取量を設定しているが、本研究の対象患者における VD 製剤の予防投与量は 400 IU/day と必要最低量であったことから、患者によっては低 Ca 血症を予防するために十分な VD 製剤が投与されていなかった可能性がある。本邦では血清 25(OH)D 濃度の測定が健康保険不適用という現状であるため、対象患者の血清 25(OH)D 濃度は測定されておらず検証できなかったが、これらの原因により低 Ca 血症群と非低 Ca 血症群の 2 群間で予防投与を受けた患者割合に差が認められなかったものと考ええる。

低 Ca 血症群と非低 Ca 血症群の 2 群間比較の結果、「乳がん患者」（Table 1）と「PPIs の服用」

（Table 2）に有意差が認められた。さらに、多重ロジスティック回帰分析により交絡因子を調整後も「PPIs の服用」が低 Ca 血症発症の独立因子として示唆された（Table 3）。しかしながら、本解析結果ではオッズ比の 95% 信頼区間が 1.30-44.42 と広い値を示した。これは、本研究の対象患者数が少ないことに加え、解析に用いた危険因子の予測範囲が「PPIs の服用」の有無に限定される離散的なデータであることから、解析結果の表現に限界があるためと考える。

今回見出された「PPIs の服用」による低 Ca 血症の発生機序は、PPIs の強力な胃酸分泌抑制作用により酸性状態で可溶化する Ca の吸収が低下する機序¹²⁻¹⁵⁾と、PPIs の長期服用により発生する低マグネシウム（magnesium: Mg）血症から副甲状腺ホルモンの分泌障害が誘発され、二次的に低 Ca 血症に至る機序¹⁶⁻²⁴⁾が考えられる。本研究において PPIs を服用していた患者は 57 名中 21 名（36.8%）であった。また、低 Ca 血症の発生を認めた PPIs 服用患者（10 名）が低 Ca 血症を発生するまでに PPIs を服用していた期間は 202 日間（中央値）であり、そのうち 6 名が PPIs を 3 カ月以上長期間服用していた。PPIs は非ステロイド性抗炎症薬を服用時の上部消化管粘膜傷害の予防に対して保険適応があることから、がん性疼痛を有する多くの患者が長期間服用している薬剤の 1 つであるが、最近では PPIs を長期間（3 カ月以上）服用している患者の中で入院を要するような低 Mg 血症を呈することが数例報告され、米国 FDA が注意喚起を行っている。従って、本研究の対象患者においても、PPIs の長期間服用による低 Mg 血症を介し、二次的に低 Ca 血症を発生しやすい状態にあった可能性が考えられる。しかしながら、今回の対象患者は日常的に血清 Mg 値を測定して

いないため、我々はこの仮説を検証することができなかった。デノスマブによる低 Ca 血症の発生と PPIs の長期服用による低 Mg 血症との関連性を検証するためには前向き研究が必要である。

多変量解析の結果、「乳がん患者」はデノスマブによる低 Ca 血症発生の独立因子として成り得なかった。本解析では、19 名の乳がん患者全員が PPIs を服用していなかった。また、低 Ca 血症を認めた 1 名の乳がん患者は、重度腎機能障害であることに加え、Ca 製剤と VD 製剤の予防投与を受けていなかった。そのため、「乳がん患者」は独立因子として同定されなかったものと考えられる。

我々の結果が臨床薬学の実践に寄与するためには、未だ幾つかの検証すべき点が残されている。本研究は 1 施設の検討であり対象患者が少数であることに加え、解析対象患者には外来患者も含まれているため、服薬アドヒアランスを正確に把握できていない。さらに、PPIs 以外の胃酸分泌抑制薬、例えば H₂ 受容体拮抗薬等も低 Ca 血症との関連が考えられるが、これら薬剤については患者数が 5 名未満と少数であったため検討できなかった。

以上の検証すべき点があるものの、我々は本研究においてデノスマブによる低 Ca 血症の発生と PPIs の服用に関連性がある可能性を示し得た。PPIs を服用しているデノスマブ投与患者は、血清 Ca 値の推移をより厳重にモニターする必要がある。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Coleman RE, Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity, *Clin Cancer Res*, 2006, **12**, 6243-6249.
- 2) Berenson JR, Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases, *Oncologist*, 2005, **10**, 52-65.
- 3) Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL,

Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS, D'Agati VD, Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate, *Kidney Int*, 2003, **64**, 281-289.

- 4) Morony S, Warmington K, Adamu S, Asuncion F, Geng Z, Grisanti M, Tan HL, Capparelli C, Starnes C, Weimann B, Dunstan CR, Kostenuik PJ, The inhibition of RANKL causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy, *Endocrinology*, 2005, **146**, 3235-3243.
- 5) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilyskyy B, Charu V, Beuzebec P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S, Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials, *Eur J Cancer*, 2012, **48**, 3082-3092.
- 6) Buonerba C, Caraglia M, Malgieri S, Perri F, Bosso D, Federico P, Ferro M, Rizzo M, Palmieri G, Di Lorenzo G, Calcitriol: a better option than vitamin D in denosumab-treated patients with kidney failure? *Expert Opin Biol Ther*, 2013, **13**, 149-151.
- 7) Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D, A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment, *J Bone Miner Res*, 2012, **27**, 1471-1479.
- 8) Okada N, Kawazoe K, Teraoka K, Kujime T, Abe M, Shinohara Y, Minakuchi K, Identification of the risk factors associated with hypocalcemia induced by denosumab, *Biol Pharm Bull*, 2013, **36**, 1622-1626.
- 9) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR, Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins, *Br Med J*, 1973, **4**, 643-646.
- 10) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan, *Am J Kidney Dis*, 2009, **53**, 982-992.
- 11) Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar R, Litsas G, McKay R, Podoloff DA, Srinivas S, Van Poznak CH, NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care, *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, **11**, Suppl 3, 1-50.
- 12) Insogna KL, The effect of proton pump-inhibiting

- drugs on mineral metabolism, *Am J Gastroenterol*, 2009, **104**, Suppl 2, S2-S4.
- 13) Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonfiglioli F, Zoli M, Mazzella G, Adverse effects of proton pump inhibitors, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, **24**, 193-201.
- 14) Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC, Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture, *JAMA*, 2006, **296**, 2947-2953.
- 15) Chonan O, Takahashi R, Yasui H, Watanuki M, Effect of L-lactic acid on calcium absorption in rats fed omeprazole, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1998, **44**, 473-481.
- 16) Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW, Hypomagnesium induced by several proton-pump inhibitors, *Ann Intern Med*, 2009, **151**, 755-756.
- 17) Cundy T, Dissanayake A, Severe hypomagnesemia in long-term users of proton-pump inhibitors, *Clin Endocrinol*, 2008, **69**, 338-341.
- 18) Epstein M, McGrath S, Law F, Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism, *N Engl J Med*, 2006, **355**, 1834-1836.
- 19) Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R, A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia, *Am J Kidney Dis*, 2010, **56**, 112-116.
- 20) Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB, Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors—a review, *Neth J Med*, 2009, **67**, 169-172.
- 21) Metz DC, Sostek MB, Ruzsniowski P, Forsmark CE, Monyak J, Pisegna JR, Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion, *Am J Gastroenterol*, 2007, **102**, 2648-2654.
- 22) Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW, Omeprazole and refractory hypomagnesemia, *BMJ*, 2008, **337**, 173-175.
- 23) Mackay JD, Bladon PT, Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series, *QJM*, 2010, **103**, 387-395.
- 24) Rude RK, Oldham SB, Singer FR, Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1976, **5**, 209-224.