

# Protonenblocker-induzierte Tetanie

Stefanie Wonerow<sup>a</sup>, Verena Lammel<sup>b</sup>, Andreas Schöpf<sup>a</sup>, Matthias von Kietzell<sup>b</sup>, Paul-Josef Hangartner<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Geriatrie, Spital Altstätten

<sup>b</sup> Innere Medizin, Spital Altstätten

## Fallbeschreibung

Ein 80-jähriger Patient wird erstmals im Sommer 2011 wegen einer nach einem Türkeiurlaub aufgetretenen Diarrhoe und wegen fraglichen epileptischen Anfalls zugewiesen. Die Ehefrau berichtet, sie habe den Ehemann starr und mit Schaum vor dem Mund im Fernsehsessel vorgefunden, bevor er dann wieder zu sich gekommen sei. Bereits Monate zuvor seien ähnliche Episoden mit Steifheit, Parästhesien an den Fingern und Schmerzen in der gesamten Muskulatur aufgetreten. Bei unauffälligem EEG und Computertomogramm des Schädels wird der Patient nach Korrektur einer Hypokaliämie nach Hause entlassen. Die langjährige Medikation, die der Patient wegen einer koronaren Herzerkrankung mit Vorhofflimmern (Aspirin, Bisoprolol, Simvastatin) und einer Refluxkrankheit (Omeprazol 20 mg tgl.) einnimmt, wird belassen. Ein relevanter Alkoholkonsum liegt nicht vor. Die Familienanamnese ist unergiebig. Bereits zehn Tage später kommt es zur erneuten Spitalweisung auf die geriatrische Abteilung wegen Verdachts auf Demenz mit Delir. Diarrhoe, Verwirrtheit, Zittern und Apraxie sind zusätzliche Symptome. Laborchemisch werden eine Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypocalcämie festgestellt. Ein MRI des Kopfes ist unauffällig, im EEG findet sich rechts frontal ein epileptogener Fokus. Die nochmalige Anamnese ergibt einen unklaren Krampfanfall bereits im Jahr 2004, mit damals ebenfalls schwerer Elektrolytentgleisung von Kalium, Magnesium und Calcium. Diese Elektrolytstörungen wurden im Zentrumsspital durch das spezielle Ernährungsverhalten des Patienten mit mehreren Portionen Obst pro Tag und zusätzlich «Traubenkuren» mit chronisch häufigem Stuhlgang bis zu Diarrhoen erklärt. Obwohl sich nach dieser Episode der Stuhlgang normalisiert (weniger Obst) und der Patient eine intensive orale Elektrolytsubstitution mit Calcium, Vitamin D<sub>3</sub>, Kalium und Magnesium erhält, kommt es in den Nachkontrollen des Hausarztes nie zu einer völligen Normalisierung der Elektrolyte. Der Patient wünscht jedoch keine weiteren Abklärungen, da es ihm unter der Substitution gut gehe.

Im Februar 2012 kommt es zu einer weiteren Hospitalisation mit Zittern und tetanischen Krämpfen und den bekannten, schweren Elektrolytstörungen. Das Chvostek-Zeichen ist positiv. Der Patient hat die Elektrolytpräparate nicht mehr genommen und leidet seit Tagen wieder an Diarrhoe.

Die Blutgasanalyse zeigt eine respiratorische Alkalose mit einem pH-Wert von 7,56, einem pCO<sub>2</sub> von 26 mm Hg, einem pO<sub>2</sub> von 72 mm Hg und einem BE von 0,6 mmol/l.

Das ionisierte Calcium beträgt 0,8 mmol/l (Norm: 1,15–1,35 mmol/l), Kalium 2,6 mmol/l (Norm: 3,6–5,2 mmol/l) und Magnesium 0,16 mmol/l (Norm: 0,65–1,05 mmol/l). Serumphosphor und -chlorid sind im Normbereich. Das 25-Hydroxy-Vitamin-D ist mit 83 nmol/l im unteren Normbereich (Norm: 75–250 nmol/l), wohingegen das intakte Parathormon insbesondere in Bezug zur Schwere der Hypocalcämie deutlich erniedrigt ist (PTH intakt 13,1 ng/l, Norm: 15–65 ng/l). Es wird die Diagnose eines sekundären Hypoparathyreoidismus mit Hypocalcämie bei ursächlich schwerem Magnesiummangel gestellt. Nach Ersatz des Omeprazols durch Ranitidin kam es bei unserem Patienten in der Folge zu einer prompten Normalisierung der Elektrolyte und des Parathormons. Der Patient war unter Aspirin 100 mg und Ranitidin 150 mg täglich, Calcimagon-D3-forte alle zwei Tage und Mag-II-forte alle zwei Tage während neun Monaten nach Hospitalisation beschwerdefrei, die Laborwerte lagen im Normbereich. In den letzten drei Monaten hat der Patient auf Nachfrage nur noch jeden zweiten Tag Calcium- und Magnesiumpräparate aus dem Drogeriefachhandel in Eigenregie eingenommen. Dennoch sind das Serumkalium mit 4,2 mmol/l (Norm: 3,6–5,2 mmol/l), Calcium mit 2,5 mmol/l (Norm: 2,25–2,70 mmol/l) und Magnesium mit 0,9 mmol/l (Norm: 0,65–1,05 mmol/l) weiterhin im Normbereich und der Patient wohlauf.

## Diskussion

Protonenpumpenblocker (PPI) sind als effiziente Therapie der Refluxkrankheit und der gastroduodenalen Ulkuskrankheit etabliert. Das Nebenwirkungsprofil wird im klinischen Alltag meist als unbedeutend bzw. harmlos angesehen. In den letzten Jahren mehren sich jedoch Berichte von initial nicht bekannten unerwünschten Wirkungen. Fallkontrollstudien zeigen beispielsweise eine erhöhte Frakturrate der Hüfte, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren wie Osteoporose [1, 2]. Eine Metaanalyse von 2010 zeigt einen Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und erhöhtem Frakturrisiko, vor allem an der Wirbelsäule [3]. Ebenso konnte ein erhöhtes Pneumonierisiko nachgewiesen werden [4, 5]. In unserem Fall traten schwere Elektrolytentgleisungen auf, ausgelöst durch einen unter Omeprazol entstandenen Magnesiummangel, der zu einem Hypoparathyreoidismus und konsekutiver Hypocalcämie mit epileptischen Geschehen führte. In der Literatur wird über Patienten mit Parästhesien, Taubheitsgefühl, Halluzinationen und Tetanie unter Therapie mit Omeprazol berichtet [6–9]. Laborchemisch fanden sich, wie in unserem

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Fall, neben der Hypomagnesiämie und -calcämie eine therapieresistente Hypokaliämie und ein erniedrigtes bis normales Parathormon. Der Elektrolytmangel konnte erst durch das Absetzen des Omeprazols behoben werden, bei Wiederbeginn (ein Patient) kam es zum prompten Rückfall.

Auch für andere PPI sind in der Literatur – meist nach einer Therapiedauer von mehr als einem Jahr – schwere, z.T. letal verlaufende Hypomagnesiämien beschrieben. Es scheint sich somit um einen Klasseneffekt zu handeln [10]. Kennzeichnend für diese unerwünschte Wirkung ist die komplette Reversibilität nach Absetzen des PPI, jedoch auch das erneute Auftreten bei Reexposition [7], so dass bei zwingender Indikation auf einen Histaminantagonisten gewechselt werden muss.

Der Pathomechanismus der PPI-induzierten Hypomagnesiämie ist unklar. In Kurzzeittests wird weder die renale Elimination noch Resorption von Kalium, Magnesium und Calcium beeinflusst. Vermutlich wird bei einigen Individuen mit der konstanten Senkung der Magensaft-Azidität die Magnesium-Resorption gehemmt. Die Hypomagnesiämie führt zu einem Hypoparathyreoidismus bzw. zur Parathormonresistenz und damit zur Hypocalcämie [11]. Die Hypokaliämie bei Magnesiummangel scheint auf eine Umverteilung zugunsten des intrazellulären Kaliums durch Effekte des Magnesiums auf die Natrium-Kalium-ATPase verursacht zu sein und verschwindet nach Ausgleich des Magnesiummangels [12].

Diese relevante Nebenwirkung der PPI ist im klinischen Alltag zum Glück selten, insbesondere wenn man die Anwendungshäufigkeit der PPI bedenkt. Dennoch sollte bei einer unklaren Hypocalcämie und/oder Hypomagne-

siämie in Kombination mit einer Hypokaliämie an eine unerwünschte Wirkung eines PPI gedacht und auf einen Histaminantagonisten gewechselt werden.

---

#### Korrespondenz:

Dr. med. Stefanie Wonerow  
Spital Walenstadt  
Spitalstrasse 5  
CH-8880 Walenstadt  
[stefanie.wonerow\[at\]srrws.ch](mailto:stefanie.wonerow[at]srrws.ch)

---

#### Literatur

- 1 Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA*. 2006;296:2947–53.
- 2 Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton Pump Inhibitors and Histamine-2-Receptor Antagonists Are Associated With Hip Fractures Among at Risk Patients. *Gastroenterology*. 2010;139:93–101.
- 3 Kwok CS, Yeong JKY, Loke YK. Meta-analysis: Risk of Fractures with acid-suppressing medication. *Bone*. 2011;48:768–76.
- 4 Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and risk of pneumonia and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009;301:2120.
- 5 Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systemic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:310.
- 6 Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ*. 2008;337(7662):173–5.
- 7 Epstein M, Mc Garth S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2006;355:1834.
- 8 Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med*. 2009;151:755.
- 9 Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:338.
- 10 Hess MW, Hoenderop GJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:405–13.
- 11 Siegenthalers Differenzialdiagnose Innere Krankheiten, 19. Auflage, Thieme Verlag 2005.
- 12 Arzneimittelbrief 2008;42:89.