

Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-022-01428-5>
 Eingegangen: 19. August 2021
 Angenommen: 18. November 2021

© The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022

Redaktion

Berthold Koletzko, München
 Thomas Lücke, Bochum
 Ertan Mayatepek, Düsseldorf
 Norbert Wagner, Aachen
 Stefan Wirth, Wuppertal
 Fred Zepp, Mainz



Drei Jahre alter Junge mit ausgeprägter Hyperkalzämie im Rahmen einer chronischen Vitamin-D-Intoxikation

Annika Simon

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Helios Klinikum Erfurt, Erfurt, Deutschland

Zusammenfassung

Es wird über einen 3 Jahre alten Jungen mit einer ausgeprägten Hyperkalzämie im Rahmen einer Vitamin-D-Intoxikation berichtet. Die Eltern hatten ein frei verkäufliches hochdosiertes Vitamin-D-Präparat im Internet bestellt und dem Jungen ohne Beachtung der Dosierempfehlung verabreicht. Bei refraktärer Hyperkalzämie erfolgte der einmalige Einsatz eines Bisphosphonats. Hierunter stabilisierte sich das Serumkalzium, und der Junge konnte beschwerdefrei entlassen werden.

Schlüsselwörter

Nahrungsergänzungsmittel · Vitamin D · Bisphosphonat · Nephrokalzinose · Metabolische Alkalose

Anamnese

Ein 3 Jahre alter Junge stellte sich zur U7a bei der niedergelassenen Kinderärztin vor. Durch die Kollegin erfolgte bei Apathie des Kindes, klinischen Zeichen des Volumensmangels mit Gewichtsverlust sowie anamnestisch Polydipsie/Polyurie die sofortige Einweisung in unsere Klinik. Die Eltern berichteten von seit einigen Tagen bestehender Lethargie, Appetitlosigkeit, gelegentlichem Erbrechen sowie einer akuten Obstipation. Der Junge sei bisher gesund gewesen und ist ungeimpft.

Klinischer Befund

Zur Aufnahme sahen wir den Jungen fieberfrei, aber lethargisch, dystroph, muskulär hypoton und mit trockenen Lippen. Die Untersuchung von Cor, Pulmo und Abdomen ergab keine wegweisenden Auffälligkeiten, das Hautkolorit war blass, ohne Exanthem oder Petechien. Es bestan-

den keine meningitischen Zeichen. Vitalparameter: Temperatur 36,7°C, Herzfrequenz 113/min, RR 103/64 mm Hg, S_pO_2 96 %. Auxilologische Daten: *Gewicht* 9,7 kg (< 1 P., –3,24z), *Länge* 90 cm (4 P., –1,70z), *BMI* 12 kg/m² (< 1 P., –3,88z).

Diagnostik

Tab. 1 gibt einen Überblick über die Laborwerte bei Aufnahme. Es zeigten sich eine ausgeprägte Hyperkalzämie sowie eine metabolische Alkalose und eine erhöhte Lipase. Die Entzündungsparameter waren nur mäßig erhöht, der Blutzucker normwertig. Der Junge schied reichlich gering konzentrierten Urin aus, ein Urinstatus verblieb ohne pathologischen Befund, jedoch zeigte sich eine erniedrigte Kalziumausscheidung im Spontanurin. Im erneuten ausführlichen Gespräch mit den Eltern gaben diese auf Nachfrage an, dem Jungen mehrmals wöchentlich ein im Internet (Onlineshop Amazon.de) erworbe-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Laborwerte bei Aufnahme		
Laborparameter	Gemessener Wert	Referenzbereich
Kalzium (mmol/l)	5,36	2,20–2,70
Natrium (mmol/l)	134	134–143
Kalium (mmol/l)	3,33	3,30–4,60
Phosphat (mmol/l)	0,76	0,81–1,45
Lipase (µmol/s)	4,82	0,22–1,00
25-OH-Vitamin D total (nmol/l)	> 250	Zielbereich > 50
Parathormon (ng/l)	3,83	15–65
AP (µmol/s)	2,00	2,37–5,59
Leukozyten (Gpt/l)	12,8	4,50–11,50
CRP (mg/l)	14,9	< 5,0
<i>Blutgasanalyse</i>		
pH-Wert (venös)	7,527	7,32–7,43
pCO ₂ (kPa)	5,0	4,3–6,0
Basenüberschuss (mmol/l)	8,1	–3,2–+1,8
Hydrogenkarbonat stand. (mmol/l)	31,5	22,2–28,3
<i>Urin</i>		
Kalzium/Spontanurin (mmol/l)	1,55	2,5–7,5
Quotient Urin-Kalzium/Kreatinin (mmol/mmol)	2,58	14–492
Normwerte für übriges Blutbild, Albumin, Bilirubin, ALAT, ASAT, γ-GT, LDH, CK, Ammoniak, Glucose		

nes Vitamin-D-Präparat (Nature Love Vitamin D3, Tauron Ventures GmbH, Monheim am Rhein, Deutschland) zu verabreichen. Dieses Nahrungsergänzungsmittel enthält 5000 IE Cholecalciferol/Trpf. Der Junge hatte seit etwa 3 Monaten mehrmals wöchentlich eine nahezu vollständig gefüllte Pipette erhalten, zeitweise aufgrund des angenehmen Geschmacks auch noch einen Nachschlag. Auf dem Präparat selbst ist eine Dosierempfehlung von 1 Trpf. alle 5 Tage für einen Erwachsenen angegeben.

Diagnose

Bei unserem Patienten liegt eine Hyperkalzämie, bedingt durch eine Vitamin-D-Intoxikation, vor. Der nachbestimmte Vitamin-D-Spiegel liegt bei > 250 nmol/l. Zudem ist das Parathormon stark erniedrigt. Die **Infobox 1** enthält eine Zusammenfassung der Symptome bei Hyperkalzämie.

Therapie und Verlauf

Es ist retrospektiv nicht exakt zu eruieren, wie viel Vitamin D pro Woche verabreicht wurde, da das Präparat nicht tropfenweise angewendet wurde.

In **Infobox 2** sind die Therapieempfehlungen einer Hyperkalzämie zusammengefasst. Unser Patient erhielt nach Feststellung der Intoxikation zunächst eine Infusionstherapie (0,9%ige NaCl-Lösung) mit 200 % des Tagesbedarfs an Flüssigkeit. Es wurde zudem Furosemid zur forcierten Diurese verabreicht. Zwischenzeitlich wurde hierunter eine i.v.-Kalium-Substitution notwendig. Es erfolgte zudem die einmalige Gabe von Prednisolon. Um ein adäquates Monitoring zu gewährleisten, erfolgte die Verlegung auf unsere Kinderintensivstation.

Im weiteren Verlauf ergab die Umfeldagnostik neben der akuten Obstipation eine Nephrokalzinose Typ 2a (**Abb. 1**), EKG-Auffälligkeiten (QRS-Verbreiterung, QT-Zeit Verkürzung; **Abb. 2**) sowie erhöhte Blutdruckwerte (einmalig maximal 161/87 mm Hg). Es fand sich trotz laborchemisch erhöhter Lipase kein klinisches oder sonographisches Korrelat einer Pankreatitis. Klinisch besserte sich die Vigilanz des kleinen Patienten rasch, eine zunächst langsame Reduktion des Serumkalziumwerts unter der Volumentherapie zeigte im Verlauf wieder einen Anstieg. Bei refraktärer Hyperkalzämie verabreichten wir am 5. stationären Tag einmalig Zole-

Infobox 1

Symptome bei Hyperkalzämie. (Nach Nicolai [3])

- Appetitlosigkeit
- Übelkeit
- Polyurie
- Nephrokalzinose/-lithiasis
- Art. Hypertonus
- Lethargie bis zum Koma

Infobox 2

Therapie bei Hyperkalzämie. (Nach Nicolai [3])

1. Hydratation mit 0,9%iger NaCl-Lösung (150–250 % des normalen Tagesbedarfs an Flüssigkeit)
2. Forcierte Diurese mit Furosemid
3. Prednisolon 2 mg/kgKG und Tag (hemmt Osteoklasten sowie die intestinale Absorption)

Bei unzureichendem Erfolg oben genannter Maßnahmen:

4. Bisphosphonate
5. Kalzitinin
6. Evtl. Austauschtransfusion oder Dialyse erwägen

dronsäure (nach Fachinformation dosiert: 0,05 mg/kgKG) i.v. Die Gabe wurde unter Prämedikation mit Paracetamol und Dimetinden gut toleriert, es kam einmalig zu Temperaturen bis 38,5 °C bei subjektivem Wohlbefinden des Patienten. Im Anschluss folgte eine rasche Normalisierung des Serumkalziums. Es kam im Verlauf jedoch zu einem deutlichen Anstieg der Lipase (maximal 15 µmol/s) bei weiterhin bestehender Beschwerdefreiheit. Zur Entlassung nach insgesamt 10 Tagen stationärem Aufenthalt hatten sich die EKG-Auffälligkeiten zurückgebildet. Der Patient konnte in gutem Allgemeinzustand in die Häuslichkeit entlassen werden.

15 Tage nach der stationären Aufnahme stellte sich der Junge nochmals zur Laborkontrolle vor, das Serumkalzium befand sich weiter im Normbereich, auch die Lipase war bereits rückläufig. Es wurden Gewichtskontrollen sowie Verlaufskontrollen der Nierenultraschalluntersuchung über die niedergelassene Kinderärztin vereinbart.

Diskussion

Vitamin D als fettlösliches Steroidhormon spielt eine wesentliche Rolle in der Regulierung des Kalziumspiegels sowie des



Abb. 1 ◀ Sonographie der rechten Niere, Nephrokalzinose Typ 2a

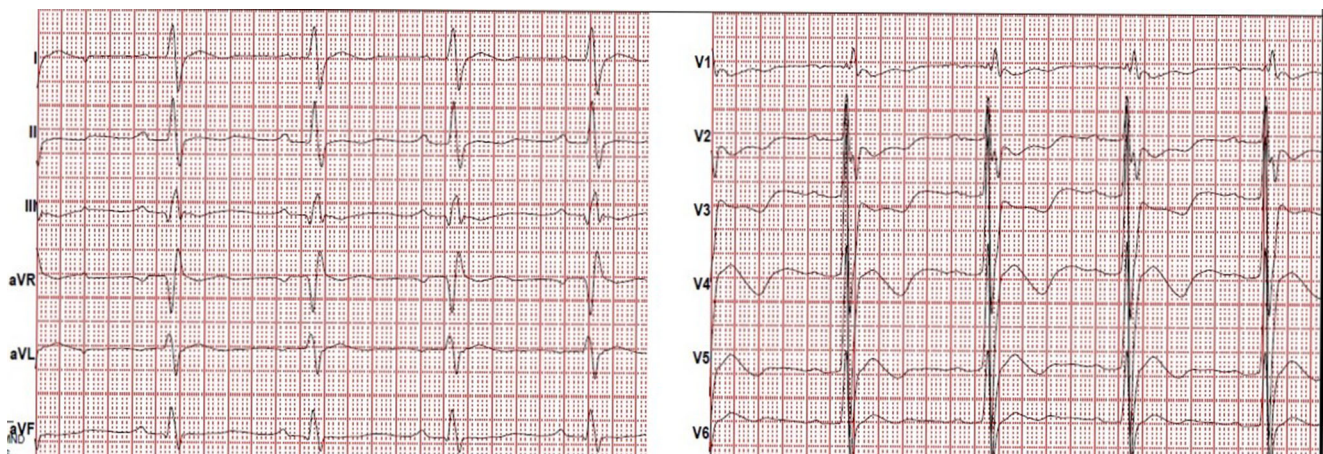


Abb. 2 ▲ EKG-Befund zur Aufnahme, Steiltyp, Sinusrhythmus mit HF 99/min, PQ 135 ms, QRS 95 ms (verlängert), QT 300 ms, QTc 378 ms (verkürzt), Knoten im QRS-Komplex in V₁ und V₂, kompletter Rechtsschenkelblock, keine Hypertrophiezeichen, keine Erregungsrückbildungsstörungen

Knochenaufbau. Ein Großteil des benötigten Vitamin D kann unser Körper selbst synthetisieren, ein weiterer Anteil wird mit der Nahrung aufgenommen.

Insbesondere Kinder aus Risikogruppen sollten eine orale Supplementierung mit Vitamin D₃ erhalten. Zu einer Risikogruppe zählen neben Kindern mit chronischen Erkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz, Malabsorption/-resorption) auch Kinder mit Migrationshintergrund, hier sind insbesondere Kinder mit pigmentierter Haut oder schlechter Ernährungssituation aufgrund der Fluchtsituation zu beachten [5, 6].

Nach dem zweiten erlebten Frühsommer wird bei gesunden Kindern davon ausgegangen, dass die Eigensynthese sowie Zufuhr über die Nahrung ausreichen. Eine gemeinsame Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

(DGKJ) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) kommt zu der Schlussfolgerung, dass eine prophylaktische Vitamin-D-Substitution bei Kindern jenseits des 2. Lebensjahres nicht empfohlen werden kann [5].

Im Allgemeinen besitzt Vitamin D eine hohe therapeutische Breite, sodass Angaben zur Höchstdosierung, die bei chronischer Einnahme zu einer Intoxikation führt, in der Literatur nicht sicher zu finden sind. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat die täglich tolerierbare Gesamtzufuhrmenge für gesunde Kinder ab dem ersten bis zum 10. Lebensjahr auf 2000 IE/Tag (50 µg/Tag) festgelegt [7]. Hierbei gilt zu beachten, dass zur Therapie einer nachgewiesenen Vitamin-D-Mangel-Rachitis über Monate deutlich

höhere Mengen verabreicht werden müssen [6].

Vitamin D werden neben seiner Wirkung auf den Knochenstoffwechsel noch viele weitere gesundheitsfördernde Effekte nachgesagt.

Insbesondere im letzten Jahr wurden wiederholt positive Effekte einer (hochdosierten) Vitamin-D-Einnahme in Bezug auf die Schwere einer SARS-CoV-2-Infektion postuliert. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat eine Stellungnahme veröffentlicht, in welcher die fehlende wissenschaftliche Belegbarkeit dieses Zusammenhanges sowie die Gefahr der Überdosierung von Vitamin D thematisiert werden [2].

Vitamin D ist in Deutschland sowohl als apothekenpflichtiges Arzneimittel als auch frei verkäuflich als Nahrungsergänzungsmittel in verschiedensten Konzentrationen

erhältlich. Insbesondere bei Einkäufen in Online-Shops ohne persönliche Beratung der Eltern besteht das Risiko einer Fehldosierung.

Bei unserem Patienten bestanden durch die lang anhaltende Überdosierung des Vitamin D eine Hyperkalzämie sowie eine metabolische Alkalose.

Die metabolische Alkalose lässt sich im Rahmen des in der Literatur sog. Kalzium-Alkali-Syndroms beschreiben. Schon Kalzium als Alkali bedingt einen alkalischen pH-Wert. Die metabolische Alkalose erhöht die Kalziumaffinität von Kalziumkanälen und somit die Kalziumresorption in der Niere, sodass der hohe Kalziumspiegel im Serum sowie die Alkalose weiterunterhalten werden. Zudem besteht durch die hyperkalzämieinduzierte Polyurie ein intravasaler Volumenmangel, welcher eine erhöhte Bikarbonatresorption stimuliert. Somit entsteht ein gewisser Circulus vitiosus [4]. Bei unserem Patienten wurde zur stationären Aufnahme das Kalzium im Urin bestimmt, dieses war durch die erhöhte Kalziumresorption erniedrigt.

Im Falle einer Vitamin-D-Intoxikation mit refraktärer Hyperkalzämie kann schon eine einmalige Gabe eines Bisphosphonats den Kalziumspiegel langfristig senken. Bisphosphonate sind in der Behandlung tumorbedingter Hyperkalzämien etabliert. Sie hemmen die Funktion der knochenabbauenden Osteoklasten. Eine in unserem Fall gewünschte Nebenwirkung dieses Medikaments ist die Senkung des Blutkalziumspiegels. Diese beruht auf dem weiterhin stattfindenden Knochenaufbau mit Einbau von Kalzium in die Knochensubstanz. Neben häufigen Nebenwirkungen wie Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Unwohlsein sind Bisphosphonate i. Allg. gut verträglich [1]. In der Kinderheilkunde bestehen gute Erfahrungen mit Bisphosphonaten in der Behandlung der Osteoporose und Osteogenesis imperfecta, auch gibt es inzwischen zahlreiche Fallberichte zur Anwendung im Rahmen einer Hyperkalzämie. Zu diskutieren bleibt die Wahl des konkreten Präparats. In unserem Fall wurde die auf der Station sofort verfügbare Zoledronsäure eingesetzt. Es wird darauf hingewiesen, dass andere Bisphosphonate (z. B. Pamidronsäure) eine kürzere Halbwertszeit haben und in Falle einer einmaligen Gabe zur Senkung des Kalzi-

Three-year-old boy with significant hypercalcemia in the context of vitamin D intoxication

This article reports the case of a 3-year-old boy who was presented with a significant hypercalcemia caused by vitamin D toxicity. The parents had bought over the counter high-dose vitamin D drops online and administered the drops without following the dosage recommendation. The refractory hypercalcemia was treated with one dose of a bisphosphonate, which quickly caused a stabilization of serum calcium levels. The boy could be discharged free of complaints.

Keywords

Dietary supplements · Vitamin D · Bisphosphonate · Nephrocalcinosis · Metabolic alkalosis

umspiegels vermutlich auch ausreichende Wirkung zeigen. Ebenfalls ist bei erstmaliger Gabe möglicherweise eine geringere Dosierung (Zoledronsäure 0,02 mg/kgKG) zunächst ausreichend, mögliche Nebenwirkungen könnten so reduziert werden. Erneut notwendige Gaben könnten anschließend mit 0,05 mg/kgKG erfolgen. Zusammenfassend sollte bei einer ausgeprägten Hyperkalzämie nach Vitamin-D-Überdosierung rasch die wirksame und gut verträgliche Therapie mit einem Bisphosphonat angewendet werden.

Fazit für die Praxis

- Bei ungewöhnlichen Symptomen gezielt auch nach frei verkäuflichen Nahrungsergänzungsmitteln fragen, diese können u. U. deutlich höher dosiert sein als die apothekenpflichtigen Präparate.
- Eltern sollten aufgeklärt werden, dass eine ungezielte Substitution von vermeintlich gesunden Vitaminen zu einer Intoxikation führen kann.
- Auch bei isolierten Symptomen wie z. B. einer Nephrokalzinose nach der genauen Dosierung der Vitamin-D-Substitution fragen.
- Im Falle einer refraktären Hyperkalzämie als Folge einer Vitamin-D-Intoxikation führt schon eine einmalige Gabe von Zoledronsäure zur Normalisierung der Serumkalziumwerte.

Korrespondenzadresse

Dr. Annika Simon

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Helios Klinikum Erfurt
Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt, Deutschland
annika.simon@helios-gesundheit.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Simon gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Aktories (2013) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier, S 699–710. ISBN 978-3-437-42523-3.
2. DGE e. V. (2021) Zum Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Zufuhr bzw. dem Vitamin-D-Status und dem Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion sowie der Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung – ein Überblick über die aktuelle Studienlage (Stand 11. Januar 2021)
3. Nicolai (2021) Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin. Springer, Berlin Heidelberg, S 169–171. ISBN 978-3-662-61596-6.
4. Patel AM, Goldfarb S (2010) Got calcium? Welcome to the calcium-alkali syndrome. J Am Soc Nephrol 21(9):1440–1443
5. Reinehr S et al (2018) Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres. Monatsschr Kinderheilkd 166(9):814
6. S1-Leitlinie 174–007: Vitamin-D-Mangel-Rachitis, Stand: 31. März 2016 (in Überarbeitung)
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2012) Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal 10(7):2813. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2813>