

Nutzen oder Schaden für Patienten mit Multipler Sklerose?

# Nebenwirkung einer nicht evidenzbasierten MS-Therapie

Dr. med. Nina Lutz<sup>a</sup>, Dr. med. Peter Steffen<sup>b</sup>, Dr. med. Luzia Nigg<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Klinik für Innere Medizin Kantonsspital Winterthur; <sup>b</sup>Hausarzt, Winterthur; <sup>c</sup>Klinik für Nephrologie Kantonsspital Winterthur

## Hintergrund

Als maximale Tagesdosis von Vitamin D werden in unseren Breitengraden 100 µg/d respektive 4000 IU/d angegeben, was auch bei jahrelanger Einnahme als sicher gilt [1]. Höhere Dosen können bei Patienten mit Malabsorption nötig sein, bedürfen aber einer engmaschigen Kontrolle, um eine Toxizität zu vermeiden.

Die Symptome einer akuten Intoxikation beruhen auf der Hyperkalzämie und betreffen mehrere Organsysteme. Sie reichen von Verwirrung, Polyurie, Polydipsie, Appetitlosigkeit, Verstopfung bis zu Muskelschwäche und Herzrhythmusstörungen. Renale Komplikationen wie akute/chronische Niereninsuffizienz, Nephrokalzinose und Nephrolithiasis können auftreten.

Eine Vitamin-D-Intoxikation ist meist auf eine inadäquate Zufuhr von Vitamin-D-Präparaten zurückzuführen [2, 3]. Selten liegt eine fehlerhafte Zubereitung von mit Vitamin D angereicherten Nahrungsmitteln zugrunde (nur einzelne Fallberichte). Eine Toxizität alleine aufgrund einer erhöhten Sonnenstrahlenexposition kommt aufgrund einer lichtabhängigen Konversion zu inaktiven Metaboliten nicht vor [4].

Seit mehreren Jahren wird vor allem im Ausland ein vom brasilianischen Neurologen Cicero G. Coimbra entwickeltes Behandlungsprotokoll mit Ultrahochdosen-Vitamin-D bei Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose angewandt. Grundlage hierfür ist die Annahme, dass bei Autoimmunerkrankungen eine genetisch bedingte Vitamin-D-Resistenz vorliegt und die immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D vermindert wird. Durch eine Hochdosis-Therapie soll diese Resistenz überwunden und die Krankheit positiv beeinflusst werden. Kontrolliert wird die Therapie durch repetitive Messungen des Parathormons als Marker für die Vitamin-D-Resistenz. Zudem werden eine kalziumarme Diät und eine Trinkmenge von mindestens 2,5 Liter am Tag empfohlen, um Nebenwirkungen zu vermindern. Über die Wirkung und Sicherheit einer Therapie mit 35 000 IE Vitamin-D<sub>3</sub> täglich über sechs Monate wurde bisher nur in einer Pilotstudie ohne Kontrollgruppe bei neun Patienten mit Psoriasis und 16 Patienten mit Vitiligo berichtet [5].



Nina Lutz

## Fallbericht

### Anamnese

Ein 39-jähriger Patient wurde im November 2017 vom Hausarzt ins Spital überwiesen mit einer symptomatischen Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz nach mehrmonatiger Einnahme von Vitamin D in einer Dosis von 100 000 IU/d. Beim Patienten wurde 2011 eine primär progrediente Multiple Sklerose diagnostiziert mit Symptombeginn ungefähr 2008. Im Rahmen dieser Erkrankung wurde im April 2017 eine Hochdosis-Vitamin-D-Therapie gemäss «Coimbra-Protokoll» begonnen. Sie wurde er von einem Protokollarzt in Deutschland betreut.

Zusätzlich ist der Patient Träger des MEN-1-Gens, und er wird deswegen regelmässig endokrinologisch kontrolliert. In diesem Rahmen hatte er bisher leicht erhöhte Parathormon (PTH)-Werte, jedoch immer normale Serumkalziumwerte, so dass eine Parathyreoidektomie noch nicht nötig war.

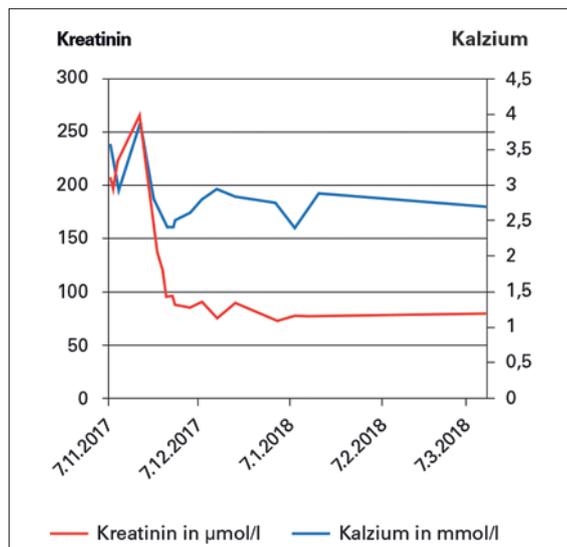
Als Symptome beklagte der Patient eine Polyurie, zunehmende Müdigkeit mit erhöhtem Schlafbedarf und leichte Obstipation.

Initial nach Feststellen der Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz durch den Hausarzt wurde ein ambulanter Therapieversuch mit gesteigerter Flüssigkeitseinnahme, Bouillon sowie Schleifendiuretika versucht. Bei persistierend hohem Kalzium sowie steigendem Kreatinin erfolgte die Zuweisung zur stationären Behandlung.

### Befunde bei Spitaleintritt

Im Status fand sich beim Patienten ein spastisch ataktisches Gangbild bei beinbetonter Tetraparese im Rahmen der Multiplen Sklerose. Ansonsten liessen sich keine somatischen Auffälligkeiten objektivieren.

Wie bereits beim Hausarzt fand sich ein erhöhter Kalziumwert von 3,0 mmol/l (albuminkorrigiert, Norm 2,1–2,55 mmol/l) bei einem maximalen hausärztlichen Vorwert von 3,87 mmol/l, das ionisierte Kalzium war 1,45 mmol/l (Norm 1,1–1,3 mmol), das Kreatinin lag bei 185 µmol/l (maximaler Vorwert beim Hausarzt 266 µmol/l). Das 25-OH-Vitamin-D war mit 1742 nmol/l



**Abbildung 1:** Verlauf der Konzentration von Kreatinin (linke Skala) und Kalzium (rechte Skala).

(Norm bis 125 nmol/l, respektive 50 µg/l) im toxischen Bereich. Das Phosphat lag mit 0,8 mmol/l (Norm 0,74–1,52 mmol/l) im Referenzbereich. Das PTH war nicht supprimiert und betrug 96 ng/l (Norm 15–68 ng/l) (Abb. 1).

Im Urin imponierte eine deutliche Hyperkalziurie mit einer Kalzium/Kreatinin-Ratio von 0,64 mmol/mmol (Norm 0,01–0,57 mmol/mmol).

Sonographisch zeigten sich bei Spitaleintritt normal grosse Nieren ohne Nephrolithiasis, ohne Abflusshindernis und ohne Zeichen der medullären Nephrocalcinose.

### Diagnose

In der Zusammenschau gingen wir von einer Vitamin-D-Intoxikation aus mit konsekutiver Hyperkalzämie, die durch die daraus resultierende Dehydratation im Rahmen des Hyperkalzämie-induzierten Diabetes insipidus renalis sowie möglicherweise auch durch intratubuläre Ausfällung von Kalziumoxalat- und Kalziumphosphatkristallen zur akuten Niereninsuffizienz AKI 2 nach KDIGO («kidney disease: improving global outcome») führte. Der Hausarzt hatte in seiner ersten Sonographie auch eine medulläre Nephrokalzinose festgestellt, die wir bei Spitaleintritt nicht mehr fanden. Die erhöhte PTH-Konzentration wurde als leichter primärer Hyperparathyreoidismus bei bekannter MEN-1-Mutation interpretiert. Auf Grund dieser genetischen Erkrankung bestand kein supprimiertes PTH, wie es sonst bei einer Hyperkalzämie diesen Ausmasses auf Grund einer Vitamin-D-Überdosierung zu erwarten gewesen wäre. Auf eine Bestimmung des PTHrP (zum Ausschluss einer paraneoplastischen Genese)

oder des 1,25-OH-Vitamin-D3 (Nachweis einer vermehrten Umwandlung in die aktive Form des Vitamin D wie es bei granulomatösen Erkrankungen beispielsweise der Sarkoidose vorkommt) wurde aufgrund der klaren Anamnese einer exzessiven Vitamin-D-Einnahme verzichtet.

### Therapie und Verlauf

Wir initiierten eine intravenöse Hydrierung mit isotoner Kochsalzlösung (2000 ml/d) und zusätzlich peroraler Zufuhr von kalziumarmem Wasser sowie eine Therapie mit Calcitonin und Zolendronat. Durch die Ernährungsberatung wurde eine kalziumarme Kost verordnet. Auf die Gabe von Kortikosteroiden wurde zur Vermeidung einer Steroid-Myopathie bei MS-bedingter vorbestehender Muskelschwäche verzichtet. Schleifendiuretika wurden bei fehlenden Hinweisen für eine Hypervolämie nicht gegeben. Unter den eingeleiteten Massnahmen konnte ein rascher Rückgang des Kalziums und ein Abfall des Serumkreatinins in den Labornormbereich erreicht werden. Ebenso kam es formal zu einer Normalisierung der eGFR nach CKD-EPI («chronic kidney disease epidemiology collaboration») innerhalb von sechs Wochen. Da der Patient im Rahmen seiner MS eine reduzierte Muskelmasse hat und die kreatininbasierte eGFR-Berechnung deshalb potentiell einen zu hohen Wert angibt, gingen wir zu diesem Zeitpunkt von einem leichten, persistierenden eGFR-Verlust aus, da das Kreatininurniveau noch nicht erreicht war. Zur besseren Einschätzung der realen eGFR wäre eine Berechnung nach Cystatin C allenfalls hilfreich gewesen. Glücklicherweise zeigten die Verlaufsmessungen beim Hausarzt 14 Monate nach der Hospitalisation eine vollständig auf die Vorwerte normalisierte eGFR, bei einem Kreatinin von 59 µmol/l.

Als Nebenwirkung der Kalziumsenkung trat für den Patienten eine stark schmerzhafte Zunahme der Muskelpastik auf, welche sowohl auf die Medikamente (Calcitonin, Bisphosphonat) als auch auf die Kalziumsenkung selber zurückzuführen waren.

Eine auffallende Polyurie zu Beginn der Hospitalisation von etwa 5 Litern am Tag sahen wir durch die Hyperkalziurie bedingt. Sie normalisierte sich nach Rückgang des Serum-Kalziums, des Kalzium/Kreatinin-Quotienten im Urin sowie nach Reduktion der Flüssigkeitszufuhr rasch.

Nach Erreichen einer Normokalzämie wurde die Betreuung durch den Hausarzt übernommen. Im Verlauf zeigte sich ein erneuter Anstieg des Kalziums bis maximal 2,94 mmol/l. Dies war aufgrund der langen Halbwertszeit des Vitamin D zu erwarten. Eine erneute Zolendronatgabe durch den Hausarzt erfolgte Ende Dezember 2017, einen Monat nach der ersten Gabe.

**Tabelle 1:** Therapieoptionen der Hyperkalzämie.

	Wirkungseintritt	Wirkmechanismus	Einschränkungen
Isotone NaCl-Lösung	Nach wenigen Stunden	Steigerung der Kalzium-Ausscheidung über Nieren durch Erhöhung des tubulären Flusses. Korrektur der Volumendepletion	Gefahr der Hypervolämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und schwerer Niereninsuffizienz
Schleifendiuretika	Nach wenigen Stunden	Hemmung der tubulären Kalzium-Rückresorption durch Hemmung des NKCC2-Kanals in der Henlé Schleife	Nur bei Patienten mit Hypervolämie unter Gabe von isotoner NaCl-Lösung Potentielle Nebenwirkungen: Elektrolytstörung, Verschlimmerung der Dehydratation
Bisphosphonate i.v.	Nach 2–4 Tagen	Hemmung der Kalzium-Freisetzung aus Knochen Stärkere kalziumsenkende Wirkung als isotone NaCl-Lösung und Calcitonin	Kontraindikation bei Niereninsuffizienz mit eGFR < 30 ml/min. Nebenwirkungen: akute Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom und Kieferosteonekrosen (jedoch selten bei kurzer Anwendungszeit)
RANK-Liganden Denosumab s.c.	Nach 4–10 Tagen	Hemmung der Kalzium-Freisetzung aus Knochen	«Off-label-use». Einsatz bei eGFR < 30 ml/min. oder bei therapierefraktärer Hyperkalzämie unter Bisphosphonaten
Calcitonin i.m.	Nach 4–6 Stunden	Hemmung der Kalzium-Freisetzung aus Knochen, Steigerung der renalen Kalzium-Ausscheidung	Tachyphylaxie, maximal 48 Stunden geben
Glukokortikoide	Nach 2–5 Tagen	Hemmung der 1 $\alpha$ -Hydroxylase-Aktivität, verminderte Kalziumresorption. Gute Wirkung vor allem bei granulomatösen Erkrankungen/Lymphomen mit vermehrter Bildung von 1,25-(OH)-Vitamin-D	Steroidnebenwirkungen
Kalzimimetika	Nach 2–3 Tagen	Senkung des PTH durch erhöhte Kalzium-Sensitivität des Kalzium-sensing-Rezeptors der Nebenschilddrüse	Zulassung nur bei Nebenschilddrüsen-Karzinom und sekundärem Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, sonst «off-label-use»
Hämodialyse Peritonealdialyse	Nach wenigen Stunden Peritonealdialyse braucht etwas länger	Extrakorporelle Elimination von Kalzium	Nur bei sehr schwerer Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz, wenn nicht genügend Volumen gegeben werden kann oder sehr schwerer, symptomatischer Hyperkalzämie, die auf andere Massnahmen nicht anspricht. Nebenwirkung: katheterassoziierte Komplikationen

Vier Monate nach der initialen Messung lag das 25-OH-Vitamin-D bei 283 nmol/l. In den aktuellsten hausärztlichen Messungen vom Mai 2019 zeigte sich die Konzentration normalisiert, lag mit 138 nmol/l aber immer noch im oberen Normbereich (N: 50–150 nmol/l). Das Serum-Kalzium lag ebenso im Referenzbereich.

## Diskussion

Eine Vitamin-D-Intoxikation ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation und praktisch immer auf eine zu hohe Zufuhr von Vitamin-D-Präparaten zurückzuführen.

Normalerweise ist die Leber der Vitamin-D-Speicher im Körper. Bei sehr hoher Zufuhr von Vitamin D wird ein Grossteil des überschüssigen Vitamin D im Fettgewebe gespeichert. Bei gesättigtem Fettspeicher nach mehrmonatiger Einnahme wie im beschriebenen Fall muss von einer sehr viel längeren Halbwertszeit als der sonst üblichen zwei bis drei Wochen ausgegangen werden. Dies erklärt den erneuten Anstieg des Serum-Kalziums nach Spitalaustritt und auch den sehr langsa-

men Abfall des Vitamin-D-Spiegels über viele Monate nach der Hospitalisation.

Vitamin D hat im Gegensatz zum 1,25(OH)-Vitamin-D nur eine geringe Affinität zum Vitamin-D-Rezeptor. Bei sehr hohen Serumspiegeln kann es aber über die direkte Aktivierung des Vitamin-D-Rezeptors und durch Verdrängung des 1,25(OH)-Vitamin-D vom Vitamin D bindenden Protein zur Hyperkalzämie führen [3]. In Tabelle 1 haben wir die therapeutischen Optionen zur Behandlung einer Hyperkalzämie zusammengefasst. Darin nicht enthalten sind die Behandlung der Ursache der Hyperkalzämie sowie eine tiefe perorale Kalziumzufuhr.

Möglicherweise hat die MEN 1-Mutation mit primärem Hyperparathyreoidismus bei unserem Patienten zum Schweregrad der Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz beigetragen, auch wenn vor Therapiebeginn mit Vitamin D das Serum-Kalzium normal war.

Neuere Therapieansätze wie das «Coimbra-Protokoll» bei der MS müssen aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen kritisch betrachtet werden. Eine engmaschige Überwachung der Elektrolyte und Nierenfunktion ist unabdingbar. Idealerweise sollte eine

Korrespondenz:  
Dr. med. Nina Lutz  
Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
nina.lutz[at]usz.ch

solche Therapie in grösser angelegten, randomisierten Studien geprüft werden.

Der Patient hat gewünscht, dass wir hier noch seinen Standpunkt darlegen. Er hat viel Kontakt mit anderen MS-Patienten und weiss aus Erfahrungsberichten, dass Ocrelizumab, die einzige evidenzbasierte und in der

Schweiz zugelassene Therapie für die primär progrediente MS, auch mit potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet ist. Er möchte erwähnen, dass er über «social media» von MS-Patienten weiss, welche die hochdosierte Vitamin-D-Therapie durchführten und subjektiv betreffend Symptomen profitierten. Sie hatten keine ähnlich schwerwiegenden Nebenwirkungen wie er selber. Unser Patient hat eine deutliche Verbesserung seiner muskulären Symptome unter der Therapie mit hochdosiertem Vitamin D verspürt, konnte besser gehen und sein Fitnesstraining regelmässig durchführen.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Toxinfo Suisse; 2017.
- 2 Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Gadpayle AK. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: An institutional experience and review. *Nutrition*. 2017;34:76–81.
- 3 Wani M, Wani I, Banday K, Ashraf M. The other side of vitamin D therapy: a case series of acute kidney injury due to malpractice-related vitamin D intoxication. *Clin Nephrol*. 2016;86(11): 236–41.
- 4 [www.uptodate.org](http://www.uptodate.org); 2018.
- 5 Finamor D, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):222–34.
- 6 Frei A, Kistler AD. Zu viel D(es Guten). *Swiss Med Forum*. 2018;18(43):885–8.
- 7 Beglinger C, Kim MJ, Tsinalis D, Enzler-Tschudy A, Jung K et al. Wenn YouTube alles besser weiss... *Swiss Med Forum*. 2018;18(39):796–9.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Eine Ultrahochdosistherapie mit Vitamin D über mehrere Monate kann zu einer langanhaltenden Vitamin-D-Intoxikation mit persistierender Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz führen (weitere Fallbesprechungen in [6, 7]).
- Bei Patienten mit neu aufgetretener Polyurie, Polydypsie, mit starker Müdigkeit, kognitiven Veränderungen und gastrointestinalen Beschwerden wie Nausea und Obstipation ist differentialdiagnostisch an eine Hyperkalzämie und als Folge an eine Niereninsuffizienz zu denken.
- Bei unklarer Hyperkalzämie empfehlen wir, den Patienten nach Einnahme sehr hoher Mengen von Vitamin D zu fragen, da diese Therapie aktuell in Büchern und «social media» beworben wird und gehäuft ohne ärztliche Verschreibung erfolgt.
- MS-Patienten und anderen Patienten mit Autoimmunerkrankungen sollte von einer Ultrahochdosis-Vitamin-D-Therapie abgeraten werden, denn für ihren Nutzen fehlt die Evidenz, und es besteht die Gefahr einer akuten, potentiell aber auch chronischen Niereninsuffizienz.
- Falls ein Patient entgegen ärztlichem Rat eine Hochdosis-Vitamin-D-Therapie durchführt, sind engmaschige Kontrollen des Serum-Kalziums und der Kalziurie wichtig, ebenso die Aufklärung über Symptome der Hyperkalzämie wie Polyurie, Durst, Müdigkeit und Obstipation.