

Maligne Hyperkalzämie

Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie

Die tumorinduzierte Hyperkalzämie gehört zu den häufigsten und schwerwiegendsten paraneoplastischen metabolischen Komplikationen eines meist fortgeschrittenen Tumorleidens. Entscheidend ist es, hyperkalzämieassoziierte Malignome zu erkennen und die pathophysiologischen Mechanismen sowie die breite Symptomkonstellation zu verstehen, um diese potenziell lebensbedrohliche Elektrolytentgleisung konsequent zu diagnostizieren und zu behandeln.

OLIVER SPERISEN, MATHIAS SCHMID, EDI MATHEIS, DONAT DÜRR

SZO 2016; 5: 24–29.



Oliver Sperisen

Schwere Hyperkalzämien gehen mit einer ausgeprägten klinischen Symptomatik einher und bedürfen folglich als onkologische Notfallsituation einer raschen Behandlung.

Epidemiologie

Eine Hyperkalzämie stellt sowohl in der ärztlichen Grundversorgung und in der Notaufnahme als auch im stationären Setting eine relativ häufige und internistisch relevante Elektrolytentgleisung dar (1, 2). Die Prävalenz für stationäre Patienten liegt bei 0,6 bis 1% (3). Die Differenzialdiagnose ist breit (4). Der primäre Hyperparathyroidismus und die tumorinduzierte Hyperkalzämie sind die zwei häufigsten Ursachen eines erhöhten Serumkalziumspiegels und machen gemeinsam einen Anteil von über 90% aller Hyperkalzämien aus (4, 5). Ein erhöhter Kalziumspiegel kompliziert den Krankheitsverlauf bei rund 3 bis 30% der Tumorpatienten, wobei eine abnehmende Inzidenz unter konsequentem Einsatz von Bisphosphonaten in der Therapie tumorinduzierter Knochenveränderungen zu beobachten ist (6, 7). Unter allen Krebsarten scheint das multiple Myelom mit der höchsten Hyperkalzämieprävalenz assoziiert zu sein (8–10).

Hinsichtlich der soliden Malignome sind Mamma- und Nierenkarzinome, vor Plattenepithelkarzinomen jeglichen Ursprungs, die häufigsten Verursacher einer Hyperkalzämie (10).

Kalziumhomöostase

Die akkurat geregelte Kalziumhomöostase basiert auf dem Zusammenspiel von ionisiertem Kalzium, Parathormon (PTH), 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) und mit untergeordneter Bedeutung dem Thyreokalzitonin. Zielgewebe dieser Hormone sind die intestinale Mukosa, die Nierentubuli und der Knochen. Hauptakteur in der Wahrung der Kalziumhomöostase ist das in den Nebenschilddrüsen gebildete Parathormon (PTH) (Abbildung 1).

Klinik

Die Symptome einer Hyperkalzämie sind oft unspezifischer Art, entwickeln sich sukzessive und können den Krankheitszeichen der zugrunde liegenden malignen Erkrankung respektive deren Behandlung ähnlich sehen und entsprechend verpasst werden (11) (Tabelle 1). Das Vorhandensein oder das Fehlen von Symptomen bei Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie ist abhängig sowohl vom Schweregrad der Hyperkalzämie als auch von deren zeitlicher Entwicklung (12).

Pathobiologie der tumorinduzierten Hyperkalzämie

Eine tumorinduzierte Hyperkalzämie basiert auf vier verschiedenen komplexen pathophysiologischen Mechanismen (Tabelle 2, Abbildung 1) (13). In der klaren Mehrzahl der Fälle liegt der Hyperkalzämie ein von Tumorzellen systemisch sezerniertes parathormonverwandtes (related) Peptid PTH-rP zugrunde (humorale Hyperkalzämie) (7). Als zweithäufigste Ursache bei extensivem ossärem malignem Befall ist der durch Tumorzellen initiierte osteolytische und kalziummobilisierende Prozess zu nennen (osteolytische Hyperkalzämie) (7).

ABSTRACT

Hypercalcemia of malignancy

Hypercalcemia is associated with both hematological malignancies and solid cancers. Four different complex pathophysiological mechanisms are responsible for the development of hypercalcemia of malignancy. Symptomatology is nonspecific and closely linked to the severity and rapidity of change of the serum calcium level. Therapy aims to lower serum calcium levels by increasing urinary calcium excretion, decreasing bone resorption and reducing intestinal absorption of calcium. From a clinical point of view, it is essential to recognize the underlying malignancy associated with hypercalcemia, to understand the basic pathogenesis, as well as to be aware of the broad spectrum of clinical symptoms, in order to diagnose and to provide appropriate treatment for this potentially life-threatening electrolyte imbalance.

Keywords: Hypercalcemia of malignancy, parathyroid hormone related peptide, calcitonin, bisphosphonates.

Weitere, doch viel seltenere Gründe für das Entstehen einer Hyperkalzämie sind eine extrarenale Synthese von Calcitriol via gesteigerte Aktivität der 1 α -Hydroxylase, wie sie gelegentlich beim Morbus Hodgkin und anderen Non-Hodgkin-Lymphomen zu finden ist (14), sowie (als Rarität) die übermässige ektope Produktion von PTH (15).

Humorale Hyperkalzämie bei Malignomen

Eine tumorassoziierte Bildung von PTH-rP ist in 80% einer malignen Hyperkalzämie ursächlich weitaus am häufigsten beteiligt (7). Vorzufinden ist die PTH-rP-assoziierte Hyperkalzämie üblicherweise bei Plattenepithelkarzinomen unterschiedlichen Ursprungs (Bronchuskarzinom, Tumoren im ORL-Bereich), ebenso beim Nierenzell- und Blasenkarzinom sowie beim Mamma- und Ovarialkarzinom, typischerweise mit minimaler oder fehlender ossärer Tumorlast (7). Das PTH-rP besitzt eine hochgradige Homologie mit der biologisch wirksamen aminoterminalen Peptidsequenz des PTH, wodurch die Bindung an den selbigen PTH/PTH-rP-Rezeptor Typ 1 möglich ist (16). Hierdurch wirkt PTH-rP ähnlich wie PTH selbst auf Osteoblasten mit vermehrter RANK-Liganden-Expression (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) und darauf folgender Osteoklastenaktivierung mit gesteigerter Knochenresorption respektive Kalziumfreisetzung. Des Weiteren erfolgt über PTH-rP die erhöhte tubulorenale Kalziumrückresorption (13). Hingegen scheint PTH-rP keinen wesentlichen Einfluss auf die Produktion von Calcitriol zu haben (16). Laboranalytisch ist die Serumkonzentration des intakten Parathormons deutlich supprimiert, so auch der Spiegel von Calcitriol.

Osteolytische Knocheninfiltration

Osteolytische Metastasen sind in rund 20% Verursacher einer tumorinduzierten Hyperkalzämie (7). Durch Tumorzellen induzierte lokale Osteolysen sind häufig bei soliden Tumoren mit extensiver ossärer Metastasierung, insbesondere beim Mammakarzinom und beim multiplen Myelom, zu finden (7). Der

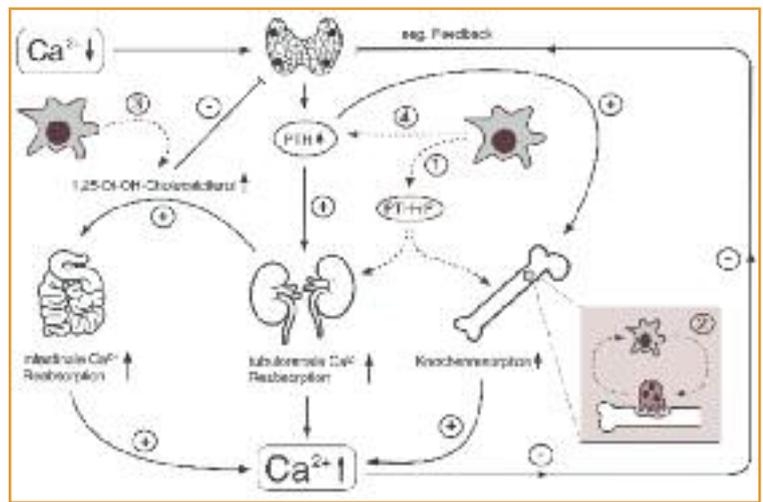


Abbildung 1: Kalziumhomöostase und maligne Hyperkalzämie (PTH-rP); 1) humoral induzierte Hyperkalzämie (PTH-rP); 2) osteolytische Knocheninfiltration; 3) extrarenale Synthese von 1,25(OH)₂D; 4) ektope PTH-Sekretion.

Tabelle 1: **Leitsymptome der Hyperkalzämie**

Gastrointestinale Störungen	Nausea, Anorexie, gastrointestinale Hypomotilität, Obstipation, Pankreatitis, peptische Ulzera
Renale Symptome	Polyurie, Polydipsie, nephrogener Diabetes insipidus, Niereninsuffizienz, Exsikkose, Nephrolithiasis, Nephrokalzinose
Neuropsychiatrische Veränderungen	Müdigkeit, Depression, Ängstlichkeit, Lethargie, kognitives Defizit, Muskelschwäche, Verwirrtheit, Bewusstseinsbeeinträchtigung bis zum Koma
Kardiale Symptomatik	QT-Zeit-Verkürzung im EKG, ventrikuläre Arrhythmien

Grad der Hyperkalzämie scheint mit dem Ausmass der Tumorlast zu korrelieren (17). Die bei osteolytischen Metastasen zu beobachtende Knochenzerstörung wird primär durch eine gesteigerte parakrine Mehrsekretion von multiplen osteoklastenaktivierenden Faktoren (u.a. PTH-rP, Zytokine, Chemokine), ausgehend von lokalen, im Knochen ansässigen Tumorzellen, vermittelt und ist folglich kein direkter Effekt der Tumorzelle selbst (7, 18, 19). Ferner werden im Rahmen des vermehrt knochendestruierenden Prozesses Wachstumsfaktoren aktiviert, welche im Sinne eines Circulus vitiosus die Tumorzellen zum Wachsen anregen und für eine weitere Zerstörung des Knochens sorgen (19) (Abbildung 1).

Tabelle 2: **Pathophysiologische Mechanismen der tumorinduzierten Hyperkalzämie (mod. nach [7])**

Mechanismus	Häufigkeit	Ossäre Metastasen	Verursacher	Typische Tumorentität
Humorale tumorinduzierte Hyperkalzämie	80%	selten	Zytokine, Chemokine, PTH-rP	Plattenepithelkarzinome (Bronchuskarzinom, Tumoren im ORL-Bereich, Ösophagus, Zervix), Nierenzell-/Blasenkarzinom, Mamma-/Ovarialkarzinom
Lokale osteolytische Hyperkalzämie	20%	häufig, extensiv	PTH-rP	Mammakarzinom, multiples Myelom, Lymphome
1,25(OH) ₂ D-abhängige Hyperkalzämie	< 1%	variabel	1,25(OH) ₂ D	Morbus Hodgkin, NHL
Ektope PTH-Sekretion	Rarität	variabel		u.a. SCLC

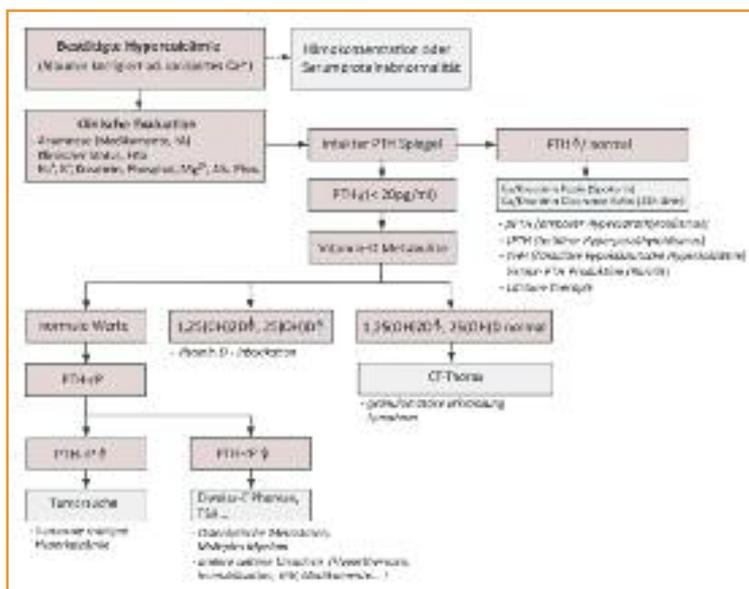


Abbildung 2: Algorithmus der Hyperkalzämiediagnostik

Diagnostik

Die Diagnostik der Hyperkalzämie basiert neben einer gründlichen Anamnese mit Berücksichtigung medikamentöser Ursachen (Vitamin-D-Überdosierung, Thiaziddiuretika, Lithium, Vitamin A, Antiöstrogene, Theophylline), klinischer Untersuchung und Elektrokardiogramm auf einer fundierten Laboranalyse (7, 20, 21) (Abbildung 2).

Üblicherweise liegt eine Hyperkalzämie vor bei einer Serumkalziumkonzentration $Ca^{2+}_{total} > 2,6$ mmol/l respektive einer Serumkonzentration des ionisierten (biologisch aktiven) Kalziums von $Ca^{2+}_{ion} > 1,3$ mmol/l. Ein erhöhter Kalziumwert sollte zur Bestätigung der Hyperkalzämie wiederholt gemessen und mit der aktuellen Serumalbuminkonzentration korrigiert werden. Optional kann – insbesondere bei Vorliegen einer relevanten Störung im Säure-Base-Haushalt, bei Zweifel an der Messung des totalen albuminkorrigierten Kalziums sowie bei vorliegendem kalziumbindendem Paraprotein (Pseudohyperkalzämie) – als sensitiver Test direkt das ionisierte Kalzium mittels Blutgasanalyse ermittelt werden.

Der primäre Ansatz im Rahmen der weiteren Laborevaluation bei bestätigter Hyperkalzämie besteht in der Differenzierung einer PTH-vermittelten Hyperkalzämie von einer Hyperkalzämie durch einen PTH-unabhängigen Mechanismus.

PTH-abhängige Hyperkalzämie

Epidemiologische Daten legen nahe, dass die Inzidenz eines primären Hyperparathyroidismus bei Krebspatienten höher zu liegen kommt als in der Allgemeinbevölkerung (22, 23). Demzufolge scheint es sinnvoll, gerade beim Patienten mit bekannter maligner Erkrankung, das intakte PTH im Rahmen der Hyperkalzämieabklärung routinemässig mitzubestimmen. Im Gegensatz zur tumorinduzierten Hyperkalzämie präsentiert sich beim primären Hyperparathyroidismus wegweisend ein asymptomatischer Patient mit subakut bis chronisch aufgetretener milder Hyperkalzämie und unangemessenem hochnor-

malen Serum-PTH-Spiegel (24). Als Rarität fundiert eine PTH-abhängige Hyperkalzämie auf einer ektopten PTH-Sekretion oder einer enthemmten PTH-Sekretion unter Lithiumtherapie.

PTH-unabhängige Hyperkalzämie

Die Konstellation mit supprimiertem PTH, erhöhtem PTH-rP, tiefem $1,25(OH)_2D$ und akut auftretender schwerer Hyperkalzämie ist kennzeichnend für die humorale tumorinduzierte Hyperkalzämie. In Fällen mit offensichtlicher maligner Erkrankung kann zu meist auf die Bestimmung des PTH-rP verzichtet werden (22). Ergänzend sei erwähnt, dass die wenigsten Kliniken eine In-house-Bestimmung des PTH-rP-Spiegels anbieten können. Eine entsprechende externe Laborbestimmung ist mit einer mehrtägigen Frist verbunden und ist folglich im Notfallsetting von untergeordneter Relevanz. Trotzdem kann das PTH-rP in der Differenzialdiagnose der unklaren Hyperkalzämie von praktischen Nutzen sein. So scheint ein deutlich erhöhter PTH-rP-Serumspiegel (> 12 pmol/l) als negativ prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine Bisphosphonattherapie zu deuten und weist generell auf eine schlechtere Prognose hin (25).

Eine Hyperkalzämie in Zusammenhang mit direkter ossärer Invasion ist charakterisiert durch ein erniedrigtes PTH, nicht nachweisbares PTH-rP, supprimiertes $1,25(OH)_2D$ und Serumphosphat im hochnormalen Bereich. Bei zunehmender, aber nicht offensichtlicher ossärer Beteiligung sind eine Serum- und Urin-Eiweisselektrophorese mit Immunfixation und freien Leichtketten im Serum sowie eine radiologische Skelettuntersuchung mit Frage nach myelomtypischen Osteolysen zu veranlassen (24).

Überdies muss differenzialdiagnostisch bei hyperkalzämischen Patienten mit supprimiertem PTH eine exzessive Menge an exogen zugeführtem Vitamin D in Erwägung gezogen werden. Als ausschlaggebendes Kriterium zur Unterscheidung von einer extrarenalen $1,25(OH)_2D$ -Überproduktion (granulomatöse Erkrankungen, Lymphome) finden sich bei der Vitamin-D-Intoxikation sowohl erhöhte Werte für $1,25(OH)_2D$ als auch für $25(OH)D$ (26).

Therapie

Die Behandlungspflichtigkeit der Hyperkalzämie basiert auf dem Vorhandensein charakteristischer Symptome und der Schwere beziehungsweise dem zeitlichen Auftreten der Kalziumerhöhung (13).

So bedürfen asymptotische Patienten mit länger bestehender leichter bis moderater Hyperkalzämie keiner umgehenden Notfalltherapie. Demgegenüber liegt bei ausgeprägter Symptomatik und/oder schwerer Hyperkalzämie ($> 3,5$ mmol/l), wie typischerweise bei tumorassoziiertem Hyperkalzämie anzutreffen, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand vor, welcher einer umgehenden Behandlung bedarf.

Tabelle 3: **Optionen der Therapie der tumorinduzierten Hyperkalzämie**

Intervention	Dosis	Mechanismus	Wirkeintritt	Wirkdauer	Bemerkung
Hydratierung NaCl 0,9%	initial 200-500 ml/h unter Aufrechterhaltung einer suffizienten Diurese (> 75 ml/h)	Wiederherstellung des Flüssigkeitsvolumens renale Kalziumexkretion ↑	schnell	-	cave Volumenüberladung Infusionsrate ↓ bei kardioreneraler Komorbidität
Calcitonin	4-8 IU/kg KG s.c. od. i.m. alle 6-12 Std.	osteoklastenvermittelte Knochenresorption ↓ renale Kalziumexkretion ↑	4-6 Std.	48 Std.	Tachyphylaxie
Bisphosphonate	Zoledronat (Zometa®) 4 mg i.v. über 15-30 min. (für Initialtherapie bei Kreatinin < 400 µg/l ohne Dosisanpassung) Pamidronat (Aredia®) 30-90 mg über 2-4 Std. i.v. Ca ²⁺ 2,6-3,0 mmol/l: 30 mg Ca ²⁺ 3-3,5 mmol/l: 6 mg Ca ²⁺ > 3,5 mmol/l: 90 mg	osteoklastenvermittelte Knochenresorption ↓	2-4 Tage	30-40 Tage 20 Tage	Zoledronat dem Pamidronat hinsichtlich Effektivität und Wirkdauer überlegen Beginn (< 48 Std.) nach Diagnosestellung ggf. wiederholbar > 7 Tage nach Erstgabe
Schleifendiuretika	Lasix® 20-40 mg i.v.	renale Kalziumexkretion ↑	innert Stunden		bei Volumenüberladung, cave Volumendepletion, Elektrolytstörungen
Glukokortikoide	initial Hydrocortison i.v. 200-300 mg/Tag für 3-5 Tage, + Erhaltung Prednison p.o. 10-30 mg/Tag oder Prednison 40-60 mg/Tag für 10 Tage	direkter tumorlytischer Effekt, intestinale Kalziumresorption ↓, Calcitriolsynthese ↓	2-5 Tage	> 1 Woche	bei extrarenaler Calcitriolüberproduktion (Lymphom, granulomatöse Erkrankungen)
Denosumab	Xgeva® 120 mg s.c.	osteoklastenvermittelte Knochenresorption ↓ via RANKL-Inhibierung	2-4 Tage	> 4 Wochen	off label use bei Bisphosphonat- Refraktären oder bei schwerer Niereninsuffizienz ggf. wiederholbar > 7 Tage nach Erstgabe
Hämodialyse	Dialysat mit niedriger Kalziumkonzentration		innert Stunden	-	bei oligurischem akutem Nierenschaden, schwerer Herzinsuffizienz, Ultima Ratio

Grundlegend umfasst die Therapie der tumorinduzierten Hyperkalzämie:

- ▲ die Hemmung der Kalziummobilisierung aus dem Knochengewebe
- ▲ die Förderung der renalen Kalziumexkretion
- ▲ (von geringerem Belang) die Verminderung der enteralen Kalziumresorption (24).

Selbstredend steht zur Erlangung einer längerfristigen Kontrolle primär die adäquate onkologische Therapie der zugrunde liegenden malignen Erkrankung im Vordergrund (26).

Förderung der renalen Kalziumexkretion

Patienten mit Hyperkalzämie sind in der Regel erheblich volumendepletiert. Entsprechend stellt die aggressive Rehydratation des exsikkierten Patienten mittels isotoner Kochsalzlösung die bedeutendste initiale Behandlungsmaßnahme dar. Der routinemässige Einsatz von Schleifendiuretika wie Furosemid wird generell (wegen der Gefahr der weiteren Volumendepletion und möglicher substituionspflichtiger Elektrolytstörungen) nicht empfohlen (27). Der Gebrauch von Furosemid sollte auf diejenigen Patienten beschränkt

werden, die unter intravenöser Hydratation Anzeichen einer Flüssigkeitsüberlastung entwickeln (27).

Hemmung der ossären Kalziummobilisation Calcitonin

Eine schwere und symptomatische Hyperkalzämie ist mit alleiniger intravenöser Hydratation nicht zu korrigieren (13). Hierbei bietet sich Calcitonin als effektive, schnell wirksame und nebenwirkungsarme therapeutische Option an (28). Calcitonin bewirkt vorrangig eine Hemmung der osteoklastenvermittelten Kalziummobilisation aus dem Knochen und in geringerem Masse die vermehrte renale Kalziumausscheidung (29). Im Gegensatz zur subkutanen und intramuskulären Verabreichung ist Calcitonin über den intranasalen Weg nicht effektiv (30). Wegen der Entwicklung einer Tachyphylaxie aufgrund der Downregulierung der Calcitoninrezeptoren ist die Dauer der Verabreichung typischerweise auf 48 Stunden beschränkt (28, 31). Konkommittierend verabreichte Glukokortikoide verbessern durch Hochregulierung der osteoklastären Zelloberflächenrezeptoren für Calcitonin die Wirkung von Calcitonin (32). Calcitonin

kann als «Art-Bridging» verstanden werden, bis die Effekte der Bisphosphonate zu greifen beginnen.

Bisphosphonate

Den Bisphosphonaten kommt im Rahmen der langfristigen Behandlungsstrategie eine entscheidende Bedeutung zu. Über den direkten Weg induzieren sie die osteoklastäre Apoptose und hemmen indirekt äusserst effizient die osteoklastenvermittelte Knochenresorption.

Der maximale Effekt der Bisphosphonate ist nach 2 bis 4 Tage zu erwarten, entsprechend sind diese Substanzen in der akuten Notfallbehandlung von untergeordneter Bedeutung, sollten aber innerhalb von 48 Stunden nach Diagnosestellung appliziert werden (26).

Als Bisphosphonat der Wahl mit hoher Ansprechrate von knapp 90% ist das *Zoledronat* zu nennen. Nach Angaben des Herstellers ist bei Patienten mit maligner Hyperkalzämie und einem Serumkreatinin < 400 µmol/l keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin > 400 µmol/l) sind intravenöse Bisphosphonate mit Bedacht zu verabreichen – mit Anpassung der Applikationsdauer sowie der Dosis. Ausser vermehrt zu erwartender renaler Toxizität scheint eine Dosisescalation bezüglich Wirksamkeit nicht effektiver zu sein. Eine erneute Gabe von *Zoledronat* kann bei persistierender Hyperkalzämie, eine adäquate Nierenfunktion vorausgesetzt, frühestens 7 Tage nach Erstgabe in Erwägung gezogen werden (26).

Ein in dieser Behandlungsindikation ebenso zugelassenes und häufig eingesetztes Bisphosphonat ist *Pamidronat*, es scheint im Vergleich zu *Zoledronat* etwas weniger renale Komplikationen aufzuweisen; es ist allerdings bei erhöhtem PTH-rP-Spiegel bezüglich Wirksamkeit und Ansprechdauer dem *Zoledronat* unterlegen (33).

Denosumab

Bei Patienten mit schwerer symptomatischer tumorinduzierter Hyperkalzämie, die auf Bisphosphonate refraktär sind oder bei denen Bisphosphonate aufgrund einer schweren Niereninsuffizienz kontraindiziert sind, stellt der RANK-Ligand-Inhibitor *Denosumab* eine mögliche therapeutische Option dar (34). Allerdings ist *Denosumab* in dieser Indikation nicht zugelassen (off label use). Die hypokalzämische Wirkung von *Denosumab* ist analog zu den Bisphosphonaten nach 2 bis 4 Tagen zu erwarten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Glukokortikoide

Eine exzessive Menge an exogenem zugeführtem Vitamin D sowie eine extrarenale Calcitriolüberproduktion, wie sie bei granulomatösen Erkrankungen und seltener bei Lymphomen zu beobachten ist, führt

vorrangig über den Mechanismus einer gesteigerten intestinalen Kalziumaufnahme zur Hyperkalzämie. Glukokortikoide inhibieren, abgesehen vom direkten tumorlytischen Effekt, die Calcitriolsynthese sowie in geringerem Ausmass die osteoklastäre Knochenresorption und reduzieren den Serumkalziumspiegel in der Regel innerhalb von 2 bis 5 Tagen (26).

Hämodialyse

Seit der Einführung der Bisphosphonate in der Therapie der malignen Hyperkalzämie ist die Hämodialyse zur effektiven Kalziumelimination nur noch selten erforderlich (24). Die Hämodialyse muss jedoch beim Patienten mit refraktärer schwerer Hyperkalzämie (Koma), oligurischem akutem Nierenschaden und/oder zugrunde liegender kardialer Einschränkung und entsprechend nicht durchführbarer suffizienter Hydrierung in Betracht gezogen werden (35). ▲

Dr. med. Oliver Sperisen

(Erstautor, Korrespondenzadresse)

E-Mail: oliver.sperisen@triemli.zuerich.ch

Prof. Dr. med. Mathias Schmid

Dr. med. Donat Dürr

Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie

Stadtspital Triemli, 8063 Zürich

und

Dr. med. Edi Matheis

Institut für Nephrologie

Stadtspital Waid, 8037 Zürich

Interessenkonflikte: keine.

Merkpunkte

- ▲ **Die tumorinduzierte Hyperkalzämie** ist eine häufige und schwerwiegende paraneoplastische Komplikation beim Patienten mit zumeist fortgeschrittener maligner Erkrankung und deutet generell auf eine schlechte Prognose hin.
- ▲ **Häufige zugrunde liegende Grunderkrankungen** sind das multiple Myelom, Mamma- und Nierenzellkarzinom sowie Plattenepithelkarzinome jeglichen Ursprungs.
- ▲ **Als wesentliche pathophysiologische Mechanismen** sind die PTH-rP-vermittelte humorale Hyperkalzämie und die direkte osteolytische Knocheninfiltration zu nennen.
- ▲ **Symptome einer Hyperkalzämie** sind oft unspezifischer Art, beeinträchtigt wird vornehmlich das neuropsychiatrische, gastrointestinale und renale System.
- ▲ **Die Behandlungspflichtigkeit** orientiert sich an der vorliegenden Symptomatik, dem Schweregrad sowie der zeitlichen Entwicklung der Hyperkalzämie.
- ▲ **Grundlegend basiert die Therapie** auf einer Förderung der renalen Kalziumexkretion, der Hemmung der ossären Kalziummobilisation sowie, von geringerem Belang, auf der Verminderung der enteralen Kalziumresorption. Die Behandlung fokussiert sich hauptsächlich auf eine aggressive Rehydratation und die Gabe von Bisphosphonaten. *Denosumab*, als Off-Label-Anwendung, hat sich als wirksam in der Therapie Bisphosphonat-refraktärer Hyperkalzämien erwiesen.

Quellen:

1. Lindner G, Felber R, Schwarz C, Marti G, Leichtle AB, Fiedler GM, et al.: Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *Am J Emerg Med.* 2013; 31(4): 657-660. doi: 10.1016/j.ajem.2012.11.010. PubMed PMID: 23246111.
2. Dalemo S, Eggertsen R, Hjerpe P, Jansson S, Almqvist EG, Bengtsson Bostrom K: Long-term follow-up of patients with elevated serum calcium concentrations in Swedish primary care. *Scand J Prim Health Care.* 2013; 31(4): 248-254. doi: 10.3109/02813432.2013.861152. PubMed PMID: 24299047; PubMed Central PMCID: PMC3860302.
3. Blind E, Raue F, Zisterer A, Kohl B, Ziegler R: Epidemiology of hypercalcemia. Significance of the determination of intact parathyroid hormone for differential diagnosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1990; 115(46): 1739-1745. doi: 10.1055/s-2008-1065219. PubMed PMID: 2226185.
4. Endres DB: Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem.* 2012; 45(12): 954-963. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.04.025. PubMed PMID: 22569596.
5. Lumachi F, Motta R, Cecchin D, Ave S, Camozzi V, Basso SM, et al.: Calcium metabolism & hypercalcemia in adults. *Curr Med Chem.* 2011; 18(23): 3529-3536. PubMed PMID: 21756230.
6. Basso U, Maruzzo M, Roma A, Camozzi V, Luisetto G, Lumachi F: Malignant hypercalcemia. *Curr Med Chem.* 2011; 18(23): 3462-3467. PubMed PMID: 21756237.
7. Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(4): 373-379. doi: 10.1056/NEJMcp042806. PubMed PMID: 15673803.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(1): 21-33. doi: 10.4065/78.1.21. PubMed PMID: 12528874.
9. Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH, Guinee VF: Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer.* 1993; 71(4): 1309-1312. PubMed PMID: 8382106.
10. Burt ME, Brennan MF: Incidence of hypercalcemia and malignant neoplasm. *Arch Surg.* 1980; 115(6): 704-707. PubMed PMID: 7387355.
11. Wagner J, Arora S: Oncologic metabolic emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2014; 32(3): 509-525. doi: 10.1016/j.emc.2014.04.003. PubMed PMID: 25060247.
12. Dellay B, Groth M: Emergency Management of Malignancy-Associated Hypercalcemia. *Adv Emerg Nurs J.* 2016; 38(1): 15-25. doi: 10.1097/TME.000000000000093. PubMed PMID: 26817427.
13. Mirrakhimov AE: Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci.* 2015; 7(11): 483-493. doi: 10.4103/1947-2714.170600. PubMed PMID: 26713296; PubMed Central PMCID: PMC3860303.
14. Seymour JF, Gagel RF, Hagemeister FB, Dimopoulos MA, Cabanillas F: Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med.* 1994; 121(9): 633-640. PubMed PMID: 7944070.
15. VanHouten JN, Yu N, Rimm D, Dotto J, Arnold A, Wysolmerski JJ, et al.: Hypercalcemia of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(2): 580-583. doi: 10.1210/jc.2005-2095. PubMed PMID: 16263810.
16. Wysolmerski JJ: Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 2947-2956. doi: 10.1210/jc.2012-2142. PubMed PMID: 22745236; PubMed Central PMCID: PMC3431578.
17. Rosner MH, Dalkin AC: Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(10): 1722-1729. doi: 10.2215/CJN.02470312. PubMed PMID: 22879438.
18. Reagan P, Pani A, Rosner MH: Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(1): 141-147. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.025. PubMed PMID: 24021907.
19. Roodman GD: Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004; 350(16): 1655-1664. doi: 10.1056/NEJMra030831. PubMed PMID: 15084698.
20. Hopfer O, Gawliczek A, Kiehl MG: Tumor-induced hypercalcemia. *Internist (Berl).* 2013; 54(9): 1043-1050. doi: 10.1007/s00108-013-3262-3. PubMed PMID: 23934479.
21. Legha SS, Powell K, Buzdar AU, Blumenschein GR: Tamoxifen-induced hypercalcemia in breast cancer. *Cancer.* 1981; 47(12): 2803-2806. PubMed PMID: 7260871.
22. Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe JG: Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. *Lancet.* 1992; 339(8786): 164-167. PubMed PMID: 1346019.
23. Burtis WJ, Wu TL, Insogna KL, Stewart AF: Humoral hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med.* 1988; 108(3): 454-7. PubMed PMID: 3277518.
24. Sternlicht H, Glezerman IG: Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 1779-1788. doi: 10.2147/TCRM.S83681. PubMed PMID: 26675713; PubMed Central PMCID: PMC3860303.
25. Gurney H, Grill V, Martin TJ: Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet.* 1993; 341(8861): 1611-1613. PubMed PMID: 8099988.
26. Goldner W: Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract.* 2016; 12(5): 426-432. doi: 10.1200/JOP.2016.011155. PubMed PMID: 27170690.
27. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I: Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med.* 2008; 149(4): 259-263. PubMed PMID: 18711156.
28. Vaughn CB, Vaitkevicius VK: The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. *Cancer.* 1974; 34(4): 1268-1271. PubMed PMID: 4472732.
29. Austin LA, Heath H: Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl. J Med.* 1981; 304(5): 269-278. doi: 10.1056/NEJM198101293040505. PubMed PMID: 7003392.
30. Dumon JC, Magritte A, Body JJ: Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int.* 1992; 51(1): 18-19. PubMed PMID: 1393770.
31. Wisneski LA: Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int.* 1990; 46 Suppl: S26-30. PubMed PMID: 2137363.
32. Wada S, Yasuda S, Nagai T, et al.: Regulation of calcitonin receptor by glucocorticoid in human osteoclast-like cells prepared in vitro using receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and macrophage colony-stimulating factor. *Endocrinology.* 2001; 142(4): 1471-1478. doi: 10.1210/endo.142.4.8085. PubMed PMID: 11250927.
33. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 558-567. PubMed PMID: 11208851.

34. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, Insogna K, Gucalp R, et al.: Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(9): 3144–3152. doi: 10.1210/jc.2014-1001. PubMed PMID: 24915117; PubMed Central PMCID: PMC4154084.

35. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK: Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron.* 1996; 72(3): 424–428. PubMed PMID: 8852491.