

Behandlungspfade „Onkologisches Zentrum“
Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam

Tumor-assoziierte Hypercalciämie

Stand: November 2019

Autoren: PD Dr. Hemmati 04.11.2019	Überprüft: PD Dr. Badakhshi 06.11.2019	Freigabe: Prof. Dr. Maschmeyer 27.11.2019
--	--	---

Diagnostik und Therapie der Hypercalciämie

Tumor-assoziierte Hypercalciämie:

- bis 30% aller Patienten mit Malignom, Prävalenz 1,5-2,7%
- Vorkommen v.a. in fortgeschrittenem Stadium
- Prädiktor für eine ungünstiger Prognose
- Mortalität 6,8% (1990: bis 50%)

- Einteilung der Tumor-assoziierten Hypercalciämie:

laborchemisch basierend auf dem korr. $\text{Ca}^{2+}_{\text{Serum}}$: mild, moderat, schwer¹

	Mild (korr. $\text{Ca}^{2+}_{\text{Serum}}$: 2,6-2,99 mmol/l)	Moderat (korr. $\text{Ca}^{2+}_{\text{Serum}}$: 3,0-3,5 mmol/l)	Schwer (korr. $\text{Ca}^{2+}_{\text{Serum}}$: >3,5 mmol/l)
Kardiovaskulär	QT-Verkürzung ST-Senkung PR und QRS-Verlängerung	QT-Verkürzung ST-Senkung PR und QRS-Verlängerung	Arrhythmie Ventrikuläre Tachykardie Asystolie
Gastrointestinal	Anorexie, Obstipation	Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust	Pankreatitis, GI-Ulzera
Renal	Polyurie	Dehydratation	Akutes Nierenversagen
Neurologisch	Agitiertheit, Depression, Fatigue	Desorientiertheit, Hyporeflexie	Lethargie, Koma
Muskuloskeletal	-	Muskelschwäche	Muskelschwäche

¹ $\text{Calcium}_{\text{korrigiert}} [\text{mmol/l}] = \text{Calcium}_{\text{gemessen}} [\text{mmol/l}] - 0,025 \times \text{Albumin} [\text{g/l}] + 1$

Autoren: PD Dr. Hemmati 04.11.2019	Überprüft: PD Dr. Badakhshi 06.11.2019	Freigabe: Prof. Dr. Maschmeyer 27.11.2019
--	--	---

Diagnostik und Therapie der Hypercalciämie

Ursachen der Tumor-assoziierten Hypercalciämie:

- PTHrP Produktion: 80% (historische Daten, Burtis et al., NEJM 1990)
- lokalisierte Osteolysen (Knochenmetastasen): 15%
- Zytokine (IL-1, IL-3, IL-6, TGF α/β , Prostaglandin $_E$, MIP1 α): 1-2%
- 1,25(OH) $_2$ Vitamin D: 2%
- PTH: 1%
- sonstige: 1-2%

Malignome als Ursachen einer Tumor-assoziierten Hypercalciämie:

Tumorerkrankung	Häufigkeit
Lungentumore	25%
Mammakarzinom	20%
Multiples Myelom	10%
Kopf-Hals-Tumore	8%
Urogenitale Tumore	8%
Ösophaguskarzinom	6%
Gynäkologische Tumore	5%
Lymphome	5%
Sonstige	12%

Autoren:
PD Dr. Hemmati
04.11.2019

Überprüft:
PD Dr. Badakhshi
06.11.2019

Freigabe:
Prof. Dr. Maschmeyer
27.11.2019

Goldner, J Oncology Practice (2016)
Feldner et al., J Adv Pract Oncol (2018)
Balmelli et al., Swiss Medical Forum (2016)

Diagnostik und Therapie der Hypercalciämie

Patientengruppe

Alle Patienten mit Hypercalciämie:
korrigiertes $\text{Ca}^{2+}_{\text{Serum}} > 2,6 \text{ mmol/l}^1$

Diagnostik

1. Wiederholung der Messung
2. Bestimmung von ionisiertem Calcium mittels Blutgasanalyse
3. Allg. Anamnese
4. Medikamentenanamnese
5. Begleiterkrankungen
6. EKG

Entscheidung

Milde/moderate² oder schwere³ Hypercalciämie

Maßnahme

Milde/moderate Hypercalciämie

Laborbestimmung

- Serum-Phosphat
- Kreatinin/GFR
- PTH, PTHrP
- 25(OH)-Vitamin D, 1,25(OH)-Vitamin D
- Serum-Elektrophorese, Leichtkettenbestimmung in Serum/Urin, Immunfixation in Serum/Urin (außer bei bekanntem Myelom)
- Skelettbildgebung (Computertomographie, Szintigraphie)

Anschließend Therapiebeginn

Schwere Hypercalciämie

Umgehender Therapiebeginn

Laborbestimmung

- Serum-Phosphat
- Kreatinin/GFR
- PTH, PTHrP
- 25(OH)-Vitamin D, 1,25(OH)-Vitamin D
- Skelettbildgebung (s. oben)
- Serum-Elektrophorese, Leichtkettenbestimmung in Serum/Urin, Immunfixation in Serum/Urin (s. oben)

Kontaktaufnahme

- Nephrologie: Dialyse?
- Endokrinologie: differenzielle Therapieentscheidung?
- Intensivmedizin: Überwachung?
- Kardiologie: Funktionsdiagnostik?
- Hämatologie/Onkologie: Grunderkrankung?

Weitere Maßnahmen erforderlich?

¹ $\text{Calcium}_{\text{korrigiert}} [\text{mmol/l}] = \text{Calcium}_{\text{gemessen}} [\text{mmol/l}] - 0,025 \times \text{Albumin} [\text{g/l}] + 1$

² milde Hypercalciämie: korr. $\text{Ca}_{\text{Serum}} 2,6-2,99 \text{ mmol/l}$, moderarte Hypercalciämie: korr. $\text{Ca}_{\text{Serum}} 3,0-3,5 \text{ mmol/l}$

³ schwere Hypercalciämie: korr. $\text{Ca}_{\text{Serum}} > 3,5 \text{ mmol/l}$

Abkürzungen:

PTH = Parathormon, PTHrP = Parathormon-related Peptide
GFR = glomeruläre Filtrationsrate, EKG = Elektrokardiographie

Diagnostik und Therapie der Hypercalciämie

Intervention ¹	Dosis und/oder Erläuterung
Hydratation und Calciurese <ul style="list-style-type: none"> - Volumensubstitution - Schleifendiuretika 	Kristalloide (z.B. Jonosteril) 1000 ml i.v. über 1 Stunde, dann i.v. 200-500 ml/Stunde abhängig vom kardiovas-kulären und renalen Status. Bei Unklarheit bzgl. Wahl der Infusionslösung: Rücksprache mit Nephrologie. Furosemid 20-40 mg i.v. nur bei klinischer Überwässerung (Dyspnoe, pulm. Rasselgeräusche, Stauung, Ergüsse)
Erstlinientherapie <ul style="list-style-type: none"> - Bisphosphonate² - Denosumab² 	Pamidronat 60-90 mg i.v., bei Bedarf Wiederholung nach 1 Woche, dann alle 3-4 Wochen oder Zoledronat 4 mg i.v., bei Bedarf Wiederholung nach 1 Woche, dann alle 3-4 Wochen 120 mg s.c. 1x wöchentlich für 4 Wochen, dann monatlich Die Auswahl erfolgt abhängig von der Nierenfunktion
Zweitlinientherapie <ul style="list-style-type: none"> - Glukokortikoide - Calcitonin² 	Hydrocortison 200-300 mg/Tag i.v. oder Prednisolon 1-2 mg/kg/Tag i.v. für 3 bis 5 Tage ³ 4 IU/kg s.c. Körpergewicht alle 12 Stunden
Supportive Maßnahmen <ul style="list-style-type: none"> - Unterbindung einer exogenen Calciumzufuhr - Absetzen bzw. Vermeiden von Sedativa - Hämodialyse mit Ca²⁺-freiem Dialysat - Tumorspezifische Therapie - Therapieverzicht 	Kalzium-haltige Infusionen (z.B. Vollelektrolytlösungen) und Lebensmittel (z.B. Milch u.a.) V.a. bei Bewusstseinsstörungen Bei schwerer Nieren- und/oder Herzinsuffizienz Eine gezielte tumorspezifische Therapie zur Kontrolle der Grunderkrankung sollte so rasch wie möglich begonnen werden Bei Tumorpatienten in terminaler Situation ohne Option der Therapie der Grunderkrankung zu erwägen
Phosphatsubstitution	Bei Phosphat <0,97 mmol/l

¹ Literatur: Feldenzer et al., J Adv Pract Oncology (2016), Malagnone & Campen, J Adv Pract Oncology (2016), Mirakhimov, North Am J Medical Sciences (2015)

² Bisphosphonate, Denosumab: langsamer Wirkungseintritt, Calcitonin: schneller Wirkungseintritt, Tachyphylaxie

² eine Wirkung ist vor allem bei Steroid-sensibler Grunderkrankung (z.B. Myelom oder malignem Lymphom) zu erwarten

Diagnostik und Therapie der Hypercalciämie

Ätiologie	PTH	PTHrP	1,25(OH) ₂ Vitamin D	25(OH)Vitamin D	Phosphat
PTHrP-vermittelt	niedrig	hoch	niedrig oder normal	variabel	niedrig
1,25(OH) ₂ Vitamin D-vermittelt	niedrig	niedrig	hoch	niedrig oder normal	niedrig
PTH vermittelt	hoch	niedrig	hoch	niedrig oder normal	niedrig
Vitamin D Intoxikation	niedrig	niedrig	hoch	hoch	normal oder hoch

Interpretation der Laborbefunde je nach spezifischer Ursache einer Tumor-bedingten Hypercalciämie

Autoren: PD Dr. Hemmati 04.11.2019	Überprüft: PD Dr. Badakhshi 06.11.2019	Freigabe: Prof. Dr. Maschmeyer 27.11.2019
--	--	---