

Eine Ursache, die man kennen sollte

Persistierende Hypokalzämie

Félix Decker^a, dipl. Arzt; Enrico Russo^a, dipl. Arzt; Prof. Dr. med. Olivier Lamy^{a,b}Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne ; ^b Centre Interdisciplinaire des Maladies Osseuses (CIMO)

Fallbeschreibung

Ein 67-jähriger Patient wird wegen Unwohlseins ohne Bewusstseinsverlust sowie Abdominalschmerzen, bekannter und konstanter muskuloskelettaler Schmerzen und eines in liegender Position auftretenden Gefühls des «Schwarzsehens» ins Spital eingeliefert. Er ist hypoton, tachykard und afebril. Der Laborbefund zeigt ein Entzündungssyndrom und eine Cholestase. Aufgrund des Verdachts auf Sepsis wird eine thorakoabdominale Computertomographie (CT) durchgeführt. Diese ergibt multifokale osteoblastische Herde in sämtlichen Knochenstrukturen sowie eine bilaterale Lymphadenopathie iliakal-extern (Abb. 1), vereinbar mit einer Prostataneoplasie.

Osteoblastische Herde und inguinale Lymphknotenläsionen stellen die beiden häufigsten Formen von Prostatakarzinom-Metastasen dar [1, 2]. Das prostataspezifische Antigen liegt bei 167 µg/l (normal: <4,2 µg/l). Die Kalziumkonzentration im Blut ist normal.

Angeichts der zahlreichen Knochenmetastasen wird die Indikation für eine Behandlung mit Zoledronsäure gestellt. Vier Tage nach Therapiebeginn wird eine schwere Hypokalzämie festgestellt.

Frage 1

Welche weitere Untersuchung ist zu diesem Zeitpunkt am wenigsten relevant?

- Elektrolytprofil
- Bestimmung des Vitamin D
- Bestimmung des Parathormons (PTH)
- Bestimmung des Parathormon-verwandten Peptids (PTHrP)
- Blutgasanalyse

Das PTHrP («parathyroid hormone-related protein») wird von den Mesangialzellen freigesetzt und trägt zum Knochenwachstum bei, indem es auf einen gemeinsamen PTH-PTHrP-Rezeptor wirkt [3]. Bestimmte Tumoren – am häufigsten Mamma-, Nieren- und Plattenepithelkarzinom [4] – können eine Hypersekretion von PTHrP und somit eine Hyperkalzämie auslösen, was bei unserem Patienten nicht der Fall ist.

Das Elektrolytprofil muss bestimmt werden, um eine allfällige Hypomagnesiämie nachzuweisen, die zu einer verringerten Freisetzung von PTH führen kann [5]. Ausserdem gilt es, weitere Elektrolytstörungen auszuschliessen.

Vitamin D spielt eine zentrale Rolle im Kalzium- und Phosphathaushalt. Es wird in der Haut gebildet, in der Leber in das 25-OH-Vitamin D und in der Niere in das aktive 1,25-OH-Vitamin D umgewandelt. Labormedizinisch wird das – ungeachtet seiner Wirkung auf das PTH als «inaktiv» bezeichnete – 25-OH-Vit-

amin D gemessen, da seine Halbwertszeit länger als jene von 1,25-OH-Vitamin D ist (rund 15 Tage gegenüber rund 10 Stunden Halbwertszeit im Plasma). Das PTH aktiviert die Bildung von 1,25-OH-Vitamin D durch seine Wirkung auf die Niere. 1,25-OH-Vitamin D fördert die Aufnahme von Kalzium im Verdauungstrakt, verringert die Kalziumausscheidung über die Niere und regt die Bildung von Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) an. Die Wirkungen von 1,25-OH-Vitamin D werden durch negative Rückkopplung reguliert (Abb. 2).

Der Säure-Basen-Haushalt beeinflusst die Bindung des Kalzium-Albumin-Komplexes (wird im Rahmen der Bestimmung des Kalziumspiegels systematisch gemessen): Azidose verringert sie, Alkalose stärkt sie [6]. Die Messung des ionisierten Kalziums, das den freien Kalziumanteil repräsentiert und im Rahmen einer Blutgasanalyse bestimmt wird, ist der Goldstandard zur Diagnose einer Hypokalzämie.

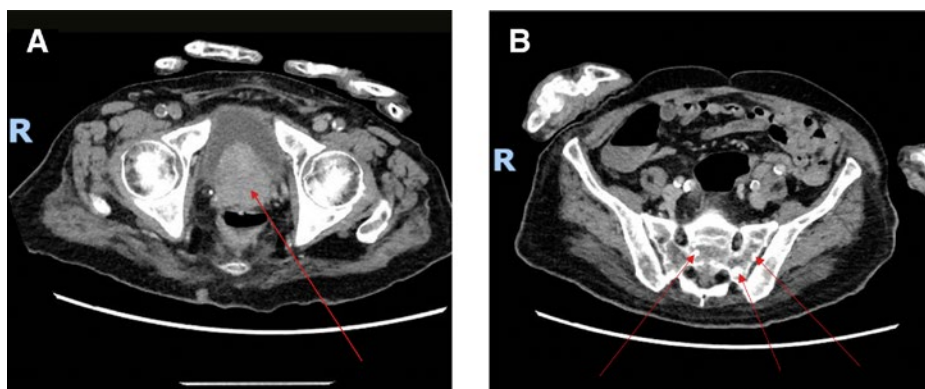


Abbildung 1: Computertomogramm, Axialschnitte: **A)** Vergrösserte Prostata (48 × 47 mm); **B)** multifokale osteoblastische Herde in sämtlichen Knochenstrukturen, vor allem am Achsenskelett.

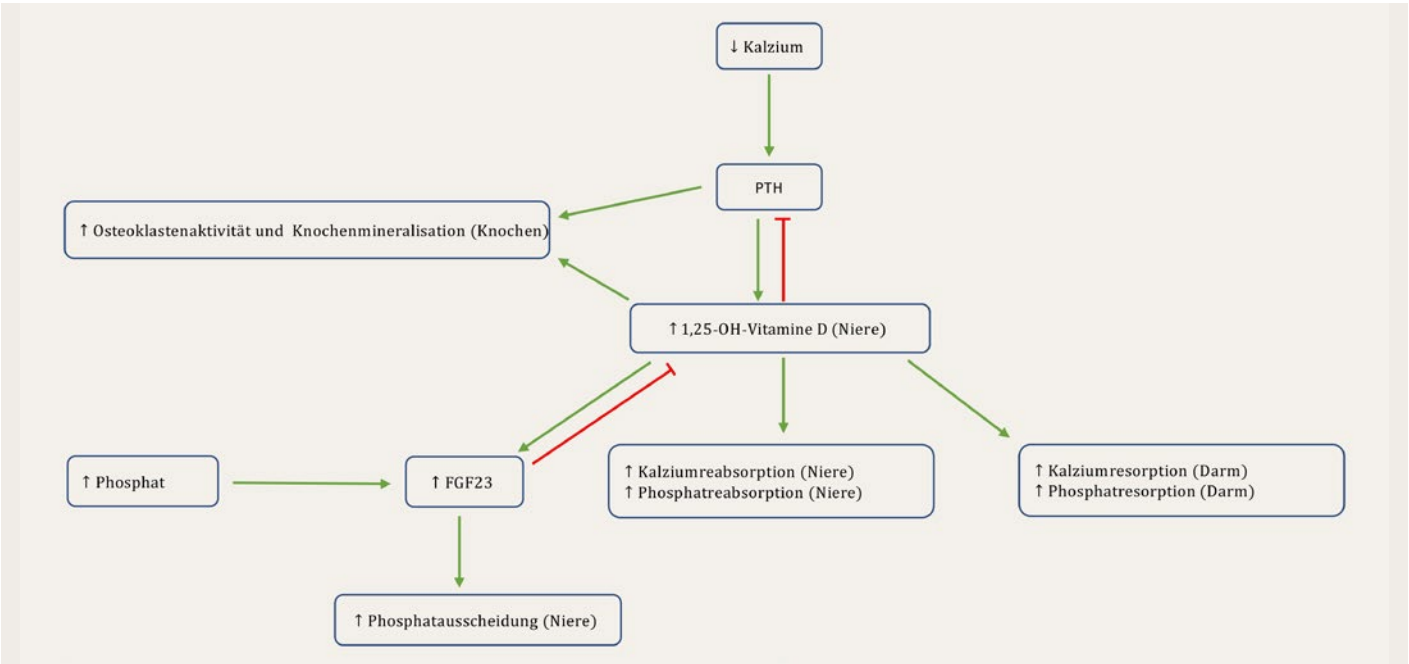


Abbildung 2: Physiologische Regulation des Kalzium- und Phosphatspiegels. FGF23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23; PTH: Parathormon.

Der PTH-Wert gibt Hinweise auf die Ätiologie der Hypokalzämie: Wenn er mit Hyperparathyreoidismus einhergeht, deutet dies auf eine starke Stimulation der PTH-Produktion als Reaktion auf verminderte Serumspiegel von Kalzium (und 25-OH-Vitamin D). Ein Hypoparathyreoidismus dagegen würde auf eine Dysfunktion der Nebenschilddrüse oder der PTH-Regulierung hinweisen (etwa Hypomagnesiämie).

Wir stellen eine Hypokalzämie mit stark verringertem 25-OH-Vitamin D fest sowie

einen sekundären Hyperparathyreoidismus und eine Hypophosphatämie (Tab. 1). Der Patient zeigt keine klinischen Anzeichen einer Hypokalzämie. Das QT-Intervall im Elektrokardiogramm beträgt 470 ms.

Frage 2

Welche Behandlung schlagen Sie angesichts der Ergebnisse vor?

a) Nur orale Kalziumsubstitution
b) Nur Calcitriol (1,25-OH-Vitamin D)
c) Orale und intravenöse Kalziumsubstitution

d) Orale und intravenöse Kalziumsubstitution + Calcitriol
e) Orale und intravenöse Kalziumsubstitution + Calcitriol + Magnesium

Die Behandlung hängt vom Schweregrad und der Ursache ab. Ein intravenöser Zugang wird gelegt bei klinischen Anzeichen, verlängertem QT-Intervall sowie – bei asymptomatischen Personen – bei einer Kalziumkonzentration im Blut von unter 1,9 mmol/l [7, 8]. Da die letzten beiden Faktoren bei unserem Patienten

Tabelle 1: Laborbefunde des Patienten vor und nach der Gabe von Zoledronsäure

	Wert vor der Gabe	Wert 4 Tage nach der Gabe	Referenzwert
Natrium [mmol/l]	144	137	135–145
Kalium [mmol/l]	3,5	3,3	3,5–4,6
Gesamtkalzium [mmol/l]	2,33	1,52	2,15–2,55
Korrigiertes Kalzium [mmol/l]	2,28	1,42	2,10–2,50
Ionisiertes Kalzium [mmol/l]	1,18	0,93	1,12–1,32
Magnesium [mmol/l]	0,67	0,7	0,65–1,10
Phosphat [mmol/l]	1,3	0,48	0,8–1,40
Kreatinin [μmol/l]	67	64	62–106
Albumin [g/l]	32	31	35–52
25-OH-Vitamin D [μg/l]	Nicht gemessen	<2,5	8,8–44,2
Parathormon [ng/l]	Nicht gemessen	327	10–70
pH	7,35	7,42	7,35–7,45

Was ist Ihre Diagnose?

vorliegen, erhält er eine intravenöse sowie orale Kalziumsubstitution. Aufgrund des stark verringerten 25-OH-Vitamin-D-Werts wird eine Dosis von 300 000 IE verabreicht. Zudem wird im Hinblick auf den positiven Effekt auf die Kalzium- und Phosphatkonzentration eine Calcitriol-Gabe (1,25-OH-Vitamin D) mit einer Initialdosis von 0,5 µg/Tag begonnen.

Hypomagnesiämie ist eine häufige Ursache von Hypokalzämie und sollte folglich behandelt werden. Ebenso wird eine Hypophosphatämie nachgewiesen (1,30 mmol/l im Erstbefund). Es handelt sich um eine «sehr häufige» Nebenwirkung (>1/10 laut Compendium). Darum wird eine Substitution begonnen.

Der günstige Verlauf erlaubt die Umstellung auf eine rein orale Substitution. In der Folge ergibt die Kontrolle der Elektrolytwerte erneut eine Hypomagnesiämie, dann eine Hypophosphatämie mit einer Hypokalzämie von bis zu 1,14 mmol/l, ungeachtet der Wiederaufnahme der intravenösen Substitution. Der Patient ist weiterhin klinisch unauffällig.

Frage 3

Was ist die Ursache dieser erneuten Verschlechterung der Kalziumwerte?

- a) Phosphatsubstitution
- b) Magnesiumsubstitution
- c) Vitamin-D-Substitution
- d) Rebound-Effekt nach Absetzen der intravenösen Substitution
- e) Onkologische Verschlechterung

Vermutet wird eine sekundäre Ursache infolge der Kalium-Phosphat-Infusion. Die massive Zufuhr von Serumphosphat verringert durch Komplexbildung den Kalziumplasmaspiegel. Die Phosphatmenge, die infundiert werden sollte, hängt vom Ausmass der Hypophosphatämie, dem Körpergewicht und der Nierenfunktion ab [9]. Auch die Infusionsgeschwindigkeit muss berücksichtigt werden, um die Kapazität der renalen Ausscheidung nicht zu überschreiten.

Zu beachten ist, dass eine medikamentöse Ursache stets in Betracht zu ziehen ist. Typische Beispiele für Auslöser iatrogenen Elektrolytstörungen sind Protonenpumpenhemmer und Glukokortikoide.

Die Entwicklung der Blutwerte des korrigierten Kalziums und des Phosphats des Patienten im Verlauf der Substitutionsperioden ist in Abbildung S1 im Online-Appendix des Artikels dargestellt.

Frage 4

Welcher Mechanismus beeinflusst diese lange Dauer der Hypokalzämie und Hypophosphatämie?

- a) Wiederholter Verschreibungsfehler

- b) Falsche Interpretation der Laborwerte, die zu wiederholten Messfehlern führt
- c) Arzneimittelwechselwirkung, die die Wirkung von Zoledronsäure verlängert
- d) Hungry-Bone-Syndrom
- e) Tumorlyse-Syndrom

Im Rahmen osteoblastischer Metastasen ist die Osteoblastenaktivität stimuliert und führt zum erhöhten Verbrauch von Mineralien, die an der Knochenbildung beteiligt sind. Man spricht vom «Hungry-Bone-Syndrom» [10]. Dessen häufigste Ursache ist eine Parathyreoidektomie. Der starke Abfall des PTH-Spiegels lässt das Gleichgewicht zugunsten der Osteoblastenaktivität kippen, was eine Hypokalzämie und Hypophosphatämie auslöst.

In unserem Fall ist das Phänomen mit der Aktivität der Zoledronsäure kombiniert. Der Wirkstoff wird alle drei bis vier Wochen verabreicht, die Halbwertszeit im Knochen beträgt allerdings mehrere Monate. Das Hungry-Bone-Syndrom zeigt sich durch die starke Erhöhung der Knochenumbaumarker, wobei der Knochenaufbaumarker «procollagen type 1 N-terminal propeptide» (P1NP) mit 1729 µg/l (nor-

mal: 15–78 µg/l) verhältnismässig weit stärker erhöht ist als der Knochenabbaumarker β-Crosslaps mit >6000 ng/l (normal: <573). Dies gibt dazu Anlass, das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Anwendung von Zoledronsäure sorgfältig abzuwägen, wenn gleichzeitig eine derart hohe Zahl osteoblastischer Metastasen vorliegt.

Diskussion

Iatrogene Hypokalzämie nach Anwendung von Bisphosphonaten – vor allem bei intravenöser Gabe – ist eine «häufige» unerwünschte Wirkung (weniger als 1/10, aber mehr als 1/100 Fälle laut Compendium). Meist ist sie vorübergehend und leicht bis mittelschwer. Vor Beginn einer Bisphosphonattherapie müssen daher alle Risikofaktoren für eine iatrogene Hypokalzämie abgeklärt werden (Tab. 2).

Auch wenn der Wirkmechanismus der Bisphosphonate noch nicht vollständig geklärt ist, fördern sie anscheinend die Knochenmineralisierung durch Stimulierung der Osteoblastenaktivität [11 12]. Unser Patient weist osteoblastische Metastasen auf, die eine gesteigerte Mineralisierung aufweisen, was zu einem hohen

Tabelle 2: Risikofaktoren für eine Hypokalzämie nach Anwendung von Bisphosphonaten

Vitamin-D-Mangel

Hypomagnesiämie

Osteoblastische Metastasen

Nierenfunktionsstörung

Mangelernährung, Malabsorption

Übersetzung und Nachdruck aus [14]: Kreutle V, Blum C, Meier C, Past M, Mueller B, Schuetz P, Borm K. Bisphosphonate induced hypocalcaemia – Report of six cases and review of the literature. Swiss Med Wkly. 2014;144:w13979. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13979>. ©2014 EMH Swiss Medical Publishers Ltd., published under a CC BY-NC-SA 4.0 license, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

Tabelle 3: Symptome und Zeichen einer Hypokalzämie

Symptome	Klinische Zeichen	Andere
Parästhesien an den Extremitäten (obere > untere) und/oder perioral	Chvostek-Zeichen (Beklopfen des Nervus facialis)	QT-Verlängerung im EKG
Muskelkrämpfe	Trousseau-Zeichen (Pflöchenstellung)	
Tetanie		
Verwirrtheit, Halluzinationen		
Epilepsie-Anfall		
Laryngospasmus, Bronchospasmus		

EKG: Elektrokardiogramm.

Kalziumverbrauch in den Knochen führt, was wiederum eine Hypokalzämie verursacht [12].

Was unsere Aufmerksamkeit besonders auf sich zieht, ist die Nichtmessbarkeit von 25-OH-Vitamin D ($<2,5 \mu\text{g/l}$, Idealwert rund 30). Dieser Mangel begünstigt daher die Bisphosphonatbedingte Hypokalzämie. Die Messung sowie die Substitution von Kalzium und Vitamin D sind darum vor der Behandlung mit Zoledronsäure unverzichtbar [13], sie werden aber nicht systematisch durchgeführt [14].

Unser Patient hat keine klinischen Hypokalzämiesymptome (Tab. 3) gezeigt und lediglich unspezifische Symptome wie Müdigkeit angegeben. Die Kalziumsubstitution sollte sorgfältig überwacht werden. Jedes primäre und sekundäre Element der Kalziumregulation sollte während der Substitution kontrolliert werden und alle Elektrolyte sind beteiligt.

Sehr wichtig ist zudem, die Therapietreue der Patientinnen und Patienten zu überprüfen. Das medizinische Team muss ausserdem die Handhabung einer intravenösen Infusion beherrschen, um eine Überdosierung oder unzureichende Behandlung zu vermeiden.

Die Anwendung hochdosierter Bisphosphonate muss also sorgfältig labormedizinisch überwacht werden. Zuvor ist unbedingt der Vitamin-D-Spiegel zu messen.

Antworten

Frage 1: d. Frage 2: e. Frage 3: a. Frage 4: d.

Korrespondenz

Félix Decker
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
decker.felix[at]gmail.com

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Verdankung

Die Autoren danken der Abteilung für Radiodiagnostik und interventionelle Radiologie des CHUV für das Bildmaterial und den Radiologie-Bericht.

Literatur

- 1 Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T. Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984;54(12):3078–84.
- 2 Jeffree GM, Price CH, Sissons HA. The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer*. 1975 Jul;32(1):87–107.
- 3 Kronenberg HM. PTHrP and skeletal development. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068(1):1–13.
- 4 Powell GJ, Southby J, Danks JA, Stillwell RG, Hayman JA, Henderson MA, et al. Localization of parathyroid hormone-related protein in breast cancer metastases: increased incidence in bone compared with other sites. *Cancer Res*. 1991;51(11):3059–61.

- 5 Chase LR, Slatopolsky E. Secretion and metabolic efficacy of parathyroid hormone in patients with severe hypomagnesemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974 Mar;38(3):363–71.
- 6 Goltzman D. Etiology of hypocalcemia in adults. *Up-to-date*. 2013;12–5.
- 7 Thakker RV. Hypocalcemia: Pathogenesis, differential diagnosis, and management. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th edition. American Society of Bone and Mineral Research; 2006;35:213.
- 8 Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336(7656):1298–302.
- 9 Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(6):635–42.
- 10 Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(4):250–5.
- 11 Breen TL, Shane E. Prolonged hypocalcemia after treatment with zoledronic acid in a patient with prostate cancer and vitamin D deficiency. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1531–2.
- 12 Ho JW. Bisphosphonate stimulation of osteoblasts and osteoblastic metastasis as a mechanism of hypocalcaemia. *Med Hypotheses*. 2012;78(3):377–9.
- 13 Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V, et al.; Panel Members; European Society for Medical Oncology. Prostate cancer: ESMO consensus conference guidelines 2012. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1141–62.
- 14 Kreutle V, Blum C, Meier C, Past M, Müller B, Schütz P, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia – report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2014 Jun;144(June):w13979.



Der Online-Appendix ist verfügbar unter:
<https://doi.org/10.4414/smf.2023.09142>.



Félix Decker, dipl. Arzt
Service de médecine interne,
Centre hospitalier universitaire vaudois
(CHUV), Lausanne