

# Malign Hiperkalsemi Tedavisi

Hale AKBAYLAR, Mehmet ALAKAVUKLAR  
D.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

## ÖZET

*Hiperkalsemi malign hastalıklarda sık ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu nedenle acil tedavisi gereklidir. Bu yazıda malign hiperkalsemi tedavisi gözden geçirilmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** Malign hiperkalsemi, tedavi.

## SUMMARY

*Hypercalcemia is a frequent and life-threatening complication of malignant diseases. It requires urgent treatment. In this article, the treatment of malignant hypercalcemia has been reviewed.*

**Key words:** Malignant hypercalcemia, treatment.

Malign hiperkalsemi (MH), kanserli hastaların yaklaşık olarak %10-20'sinde, özellikle hastalığın terminal döneminde izlenen bir sendromıdır(1). Hastanın hayatını tehdit eden bir klinik tablo olduğundan, acil tedavisi gereklidir. MH'nin hastalarda kötü proqnoza işaret ettiği bilinmektedir. 126 olguluk bir seride, MH'lı hastaların %50'si bir ay, %75'i ise üç ay içinde ölmüştür(2). Çoğu hekim bu nedenle hastayı tedavi etmekten kaçınımaktadır. Örneğin 219 olguluk bir seride, hastaların ancak %10'u kalsiyumu (Ca) düşümeye yönelik tedavi görmüştür(2). MH'deki klinik bulgular Tablo I'de izlenmektedir. Hastalığın ciddiyeti doğrudan serum Ca değerinin yüksekliğine bağlı değildir. Hastaların çoğunda MH patogenezindeki en önemli faktör, kemik rezorbsiyonundaki artıştır(3). Bu ya kemiği rezorbe edici faktörlerin salgılanmasına veya kemiğe di-

rekt malign invazyona bağlı olarak gelişir. Kemiği rezorbe edici faktörler arasında, prostoglandin (PG)'ler, PG uyarıcı faktörler, lenfokinler (interlokin-1), büyümeye faktörleri, vitamin D'ye benzer steroller ve paratiroid hormona benzer peptitler sayılabilir(4).

MH'de en iyi tedavi altta yatan nedene bağlısaida, hiperkalsemi daha önce tedavi görmüş ileri evre hastalarda gözlenir. Tedavinin amacı semptomları geri döndürmek ve ölümü engellemektir. Semptomların düzelmesi ise, serum Ca azalışıyla uyumludur. Bu nedenle, serum Ca değerinin düşürülmESİ tedavinin amacı olmuştur. Bu yaklaşımla Ca'un kemikten kaybı hızlanır, osteopeni artar. Bu da iskelet disfonksiyonuna yol açabilir. Ancak MH'nin acil tedavisinde bunun önemi yoktur. Pratik olarak Ca'ın artmış barsak emilimi

önemsenmez. Bu nedenle tedavide düşük Ca'lu diyeti gerek yoktur. Hastalarda immobilizasyon mümkün olsunca azaltılmalıdır. MH'li hastaların hemen hepsinde dehidratasyon bulunduğuundan, tedavideki ilk basamak rehidratasyondur. Bunun için serum fizyolojik infüzyon uygulanır(1,5,6). Günde  $m^2$  başına 3-6 litreye varan serum fizyolojik infüzyonu ile hem rehidratasyon hem de Na ile Ca'un geri emilimi engellendiginden, kalsiurezis sağlanır. Hipernatremi ve akciğer ödemini önlemek için, infüzyona güçlü kulp diüretikleri, örneğin furosemid eklenebilir. Furosemid Henle'nin çıkan kulbunda Ca geri emilimini de engeller. Günde 4-6 saatte bir, parenteral 40-80mg dozda uygulanır. Böyle bir tedaviyi 24-48 saat içinde yanıt alınamazsa, kemik rezorbsiyonunu engelleyen daha potent bir ilaç tedaviye eklenmelidir.

## KEMİK REZORBSİYONUNU ENGELLEYEN İLAÇLAR

Kalsitonin: Kısa sürede kemik rezorbsiyonunu engeller. Akut hipokalsemi yapıcı özelliğinde ise kalsiüretik etkisinin rolü vardır(6). Parenteral 5-8 MRCU/kg olarak uygulanır. Kalsitonin etkisinden kaçışı invitro olarak glikokortikoidlerin önlediği gösterildiğinden, iki ilaç genellikle kombine olarak kullanılır(1,6,7). Kalsitonin tek veya kombine olarak kullanıldığında, sıkılıkla ancak geçici olarak serum Ca düzeyini düşürür.

Glikokortikoid'ler: MH tedavisinde bugüne kadar en çok kullanılan ilaç grubudur(1,8). Özellikle osteoklast aktive edici faktöre bağlı kemik rezorbsiyonunu engellediklerinden multipl myeloma'ya bağlı MH'de etkilidirlər(8). Günlük 200-300mg dozda hidrokortizon ve eşdeğerleri şeklinde uygulanırlar. Ortalama tedavi süresi 7 gündür.

Mithramycin: Muhtemelen kemik hücrelerinde direkt sitotoksik etkiyle kemik rezorbsiyonunu engeller(8). 25-50 mikrogr/kg olarak tek dozda parenteral uygulanır(1). 24-48 saat içinde yanıt alınamazsa tedavi tekrarlanabilir(2). Üç günden sonraki etkisinde renal tubuler Ca geri emilimini azaltıcı özelliği rol oynar(6). Kemik iliği, böbrek ve karaciğerdeki toksik etkileriyle, tedavi sonrası izlenen rebound fenomeni en önemli dezavantajlarıdır. Halen ülkemizde yoktur.

PG sentetaz inhibitörleri: Bazı MH'erde PG'lerin patogenezdeki rolü üzerinde durularak, aspirin ve indomethacin gibi PG sentetaz inhibitörleri (siklooksigenaz enzimini inhibe edenler) tedavide denenmiştir. Örneğin indomethacin uygulanan 14 MH'li hastada, PGE<sub>2</sub> düzeyleri araştırılmıştır. Tedaviden önce 6 sonra ise 3 hastada PGE<sub>2</sub> düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu da bazı MH'erde PG düzeyinin arttığını, her PG düzeyi yüksek MH'li hastada bu ilaçların etkili olmadığını göstermektedir(9). Yine bir başka çalışmada 5 MH'li hastanın ancak birinde indomethacin'e incomplet yanıt almıştır(8).

Difosfonatlar: Osteoklastik kemik rezorbsiyonunu engelleyerek etki gösterirler(10). Bu grupta 3 ilaç yer almaktadır:

1-Pamidronate (3 amino 1 hydroxypropylidene-1,1-biphosphonate)

2- Clodronate (dichloro methylene biphosphonate)

3- Etidronate (Hidroxyethane biphosphonate)

Ayrıca Etidronate'in kemik mineralizasyonunu azaltıcı etkisi vardır(11,12). Gastrointestinal kanaldan emilimleri az olduğundan, ağızdan 5-50 kat yüksek dozda verilmeleri gereklidir.

Pamidronate (APD) MH tedavisinde volum replasmanı (5,13) ve mithramycin, glikokortikoid, kalsitonin kombinasyonundan daha etkilidir(6). 3 difosfonat bileşğini karşılaştıran bir çalışmada, pamidronate en etkili difosfonat olarak bulunmuştur(14). En önemli yan etkisi ilk 48-72 saat içinde izlenen ateş yükselmesidir.

Clodronate ise 12 MH'lı hastada IV 2,5mg/kg, ardından 5mg/kg dozda infüzyon şeklinde uygulanmış, 7 gün sonunda 11 hastada serum Ca düzeyleri normale inmişdir. İki hastada izlenen asyptomatik hipokalsemi dışında yan etki saptanmamıştır(15).

Etidronate da 12 MH'lı hastada IV 7,5mg/kg dozda uygulanmış, 7 gün sonunda hastaların hepsi normokalemik düzeyler sağlanmıştır(16). Yine aynı dozda Etidronate, 20 MH'lı hastada %0,9 NaCl infüzyonu ve 40mg Furosemid ile kombine, placebo karşılaştırmalı olarak denenmiştir. Plaschboya göre Etidronate grubunda, serum Ca düzeyinde anlamlı düşüş izlenmiştir(17). Tedaviye 3-7 gün süreyle devam edilir. Her iki çalışmada da yan etki görülmemiştir. Ancak bir başka çalışmada ise Etidronate ile tedavi edilen 2, clodronate ile tedavi edilen 1 hastada yan etki olarak böbrek yetmezliği rapor edilmiştir(18).

Bu grup ilaçlar hulen ülkemizde yoktur.

Gallium nitrate: Kemik rezorbsiyonunu engelleerek etki gösteren diğer bir ilaçtır. Kalsitoninle karşılaştırmalı bir çalışmada, MH tedavisinde daha etkili bulunmuştur(19). 200mg/m<sup>2</sup> dozda uygulanır. Nefrotoksiktir. Ülkemizde yoktur.

Oral ve intravenöz phosphate: İlk kez 1966 yılında MH tedavisinde denenmiştir. Hızlı IV infüzyonun yan etkileri nedeniyle oral uygulama tercih edilir. Başlangıçta günde 1gr elementer Pa eşdeğer olarak 4 ayrı dozda uygulanır. 72 saat içinde Ca düzeyinde anlamlı düşme sağlanamazsa, doz 2-3 günde bir 500mg artırılarak, maksimum 3gr'a kadar çıkarılır. Yapılan bir çalışmada oral

phosphate, mithramycin ve pamidronate'la beraber MH tedavisinde en etkili ilaçlar arasında yer almıştır(8).

Tedavide en son denenmekte olan ilaçlardan birisi de Amifostine (WR-2721)'dır. Geçici ve kısıtlı etkisi ile pek yararlı bulunmamıştır(20).

MH'lı hastalar tedavi açısından, hastanede acil tedavisi gereken hastalar ile ayaktan izlenebilecek hastalar olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. Tablo II'de bu gruptaki tedavi basamakları izlenmekte dir.

Tablo I. Malign hiperkalemideki klinik belirtiler

Genel:	Dehidratasyon, kilo kaybı, içtaşılık, kaşın, polifisi
Nöromusküler:	Yorgunluk, letargo, kas güçlüğü, hiporeflexi, konfüzyon, psikoz, kassımlar, bilinc bulanıklığı, konma
Gastrointestinal:	Balantı, koşma, konitipasyon, ileüs
Genitoanal:	Poşitif, böbrek yetmezliği
Kardiyak:	Bradikardi, P-R aralığında uzama, Q-T aralığında kısalma, geniş T dalgası, atrial ve ventriküler aritmiler.

Tablo II. Malign hiperkalemili hastalarda tedavi basamakları

	Ayaktan izlenen hastalar	Yatıldırarak izlenen hastalar
1. Basamak	Oral sıvının arttırılması Sıtotoksik kemoterapi	IV sıvı (%0,9 NaCl) Elektrolit replasmanı
2. Basamak	Oral phosphate Glikokortikoidler Non ster. anti-inflar	Kalsitonin Glikokortikoidler Etidronate
3. Basamak	Kalsitonin Mithramycin	Mithramycin Gallium nitrate Pamidronate
4. Basamak	Hastaneye yatırılması	Dializ

Semptomları olan ve serum Ca değerleri 12mg/dl'den yüksek olan hastalar yatırılarak izlenmelidir. Özellikle dehidrate ve bulantısı nedeniyle ağzdan sıvı alamayan hastalarda yatarılması gereklidir. Yatan hastalarda ilk tedavi IV hidrasyondur. Sıvı retansiyonunu önlemek için veya diürez yetersizse Furosemid verilebilir. Tedavinin ikinci basamağında, ilk seçenek ilaç kalsitonindir. Glikokortikoidler primer hastalığa etkiliyse denenebilir, IV Etidronate ise MH'nin hafif formlarında etkilidir. Yirmi dört saat süreyle uygulanan yoğun hidrasyona yanıt vermeyen ciddi hiperkalsemili hastalar ise mithramycin, gallium nitrate ve pamidronate gibi daha potent ilaçlarla tedavi edilmelidirler. Hastada böbrek yetmezliği, karaciğer hasarı ve trombositopeni yoksas mithramycin uygulanabilir. Progressif böbrek yetmezliği gelişen hastalar ise dialize adaydır.

Ayaktan izlenebilecek hastalara ağzdan sıvı alımı artırımı tavsiye edilir. Dehidratasyon riski nedeniyle diüretik verilmemelidir. 1-3gr günlük dozda oral phosphate iyi tolere edilir. Glikokortikoidler yine primer hastalığa etkiliyse denenebilir. Kalsitonin subkutan olarak 100-200U/gün dozunda, hafif hiperkalsemide yararlı olabilir. Etidronate ise uzun süreli yarar sağlanmaz. Son olarak mithramycin haftada 1-2 kez 10-25 mikrogr/kg dozda uygulanabilir. Ancak bu hastalar ilaçın yan etkileri açısından yakın olarak izlenmelidirler.

#### KAYNAKLAR

1. Singer F, Fernandez M. Therapy of hypercalcemia of malignancy. Am J Med 1987; 82: 34-41.
2. Raymond P, Warrell JR, Bockman RS. Metabolic emergencies-hypercalcemia. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer, principles and practice of oncology. Third edition Philadelphia: JB Lippincott Company 1989; 1986-95.
3. Harinck H, Bijvoet O, Plantingh A, Body J, Elte J, Sleeboom H, Wilders J, Neijt J. Role of bone and kidney in tumor-induced hypercalcemia and its treatment with biphosphonate and sodium chloride. Am J Med 1987; 82: 1133-42.
4. Ralston S. The pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. Lancet 1987; i: 1443-6.
5. Sleeboom H, Bijvoet O, Van Oosterom A, Gleed JH, O'Riordan JLH. Comparison of intravenous 3-amion-1-hydroxypropylidene-1, 1-biphosphonate and volume repletion in tumour induced hypercalcemia. Lancet 1983; ii: 239-43.
6. Ralston S, Gardner M, Dryburgh FJ, Jenkins A, Cowan R, Boyle I. Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin and corticosteroids/calcitonin in treatment of cancer-associated hypercalcemia. Lancet 1985; ii: 907-10.
7. Ralston S, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle I. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Ann Int Med 1990; 112: 499-504.
8. Mundy G, Wilkinson R, Heath D. Comparative study of available medical therapy for hypercalcemia of malignancy. Am J Med 1983; 74: 421-32.
9. Brenner D, Harvey H, Lipton A, Demers L. A study of prostaglandin E<sub>2</sub> parathormone and response to indometacin in patients with hypercalcemia of malignancy. Cancer 1982; 49: 556-61.
10. Kanis J, Penical R, Yates AJ, Urwin GH, Hamdy NA. Effects of diphosphonates in hypercalcemia due to neoplasia (letter). Lancet 1986; ii: 615-6.
11. Kanis J, Urwin GH, Gray RE, Beneton MN, Mc Closkey EV, Hamdy NA, Murray SA. Effect of intravenous etidronate disodium on skeletal and calcium metabolism. Am J Med 1987; 82: 55-70.
12. Garattini S, Guaitani A, Mantovani A. Effect of etidronate disodium on the interactions between malignancy and bone. Am J Med 1987; 82: 29-33.
13. Gurney H, Kefford R, Stuart Harris R. Renal phosphate threshold and response to pamidronate in humoral hypercalcemia of malignancy. Lancet 1989; i: 241-4.
14. Ralston S, Gallacher SJ, Patel U, Dryburgh FJ, Fraser WD, Cowan RA, Boyle IT. Comparison of three intravenous biphosphonates in cancer-associated hypercalcemia. Lancet 1989; i: 1180-2.
15. Jacobs TK, Siris E, Bilezikian JP, Baquiran D, Shane E, Canfield R. Hypercalcemia of malignancy: treatment with dichloromethylene diphosphonate. Ann Int Med 1981; 94: 312-6.
16. Jacobs TP, Gordon CA, Silverberg SJ, Shane E, Reich L, Clemens TL, Gundberg C. Neoplastic hypercalcemia: physiologic response to intravenous etidronate disodium. Am J Med 1987; 82: 42-50.
17. Hasling C, Charles P, Mosekilde L. Etidronate disodium in the management of malignancy-related hypercalcemia. Am J Med 1987; 82: 51-5.
18. Bonnemeux HM, Schifferli J, Montam JP. Renal failure associated with intravenous diphosphonates. Lancet 1983; i: 471.
19. Warrel R, Israel R, Frisone M, Synder T, Gaynor J, Bockman R. Gallium Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia. Ann Int Med 1988; 108: 669-74.
20. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. N Eng J Med 1992; 326: 1196-203.