

Enzephalopathie, Hypokaliämie und Hypokalzämie als weitere Folgen

Cetuximab-induzierte Hypomagnesiämie

Tugce Türkmen, dipl. Ärztin; Dr. med. Christina Schneider Taverna; Prof. Dr. med. Martin Krause

Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen

Hintergrund

Magnesium ist ein Mineral mit zentralen Funktionen in der Regulation anderer Elektrolyte und zahlreicher Enzyme unseres Stoffwechsels. Es ist auch mitverantwortlich für die Aktivierung von Thiamin (Vitamin B1) und spielt dadurch eine wichtige Rolle bei der Funktionsfähigkeit des Nervensystems. Wir berichten von einer Patientin mit Kolonkarzinom, die während der Therapie mit Cetuximab eine schwere Hypomagnesiämie und eindruckliche enzephalopathische Symptome entwickelte, die sich nach Gabe von Magnesium und Thiamin rasch vollständig erholten.

Fallbericht

Anamnese

Bei dieser 75-jährigen Patientin wurde ein Adenokarzinom des Colon sigmoideum pT3 pN2b cM0 diagnostiziert. Nach Rektosigmoidresektion mit Anlage einer Sigmoidostomie erfolgte eine adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX4. Ein erstes Rezidiv mit einer solitären Metastase in der rechten Adnexe wurde zwei Jahre später operativ entfernt. Ein zweites Rezidiv in links supraklavikulären Lymphknoten wurde weitere vier Jahre später bestrahlt. Beim dritten Rezidiv nochmals drei Jahre später mit supraklavikulären und axillären Lymphknotenmetastasen links entschied man sich für eine Systemtherapie. Die Mutationsanalyse des Tumors zeigte einen KRAS-Wildtyp, dies ist prädiktiv für ein Ansprechen auf eine Immuntherapie mit anti-epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Antikörpern.

Es wurde eine Therapie mit Leucovorin/Irinotecan/Fluorouracil (FOLFIRI) in Kombination mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab begonnen. Bei klinisch gutem Therapieansprechen kam es in den folgenden drei Monaten zu progredienter Nausea, Dysgeusie, Abdominalschmerzen und einem Gewichtsverlust von fünf Kilogramm, Durchfall bestand nicht. Wegen erschwelter Nahrungsaufnahme wurde die Patientin hospitalisiert. Ihre Medikamentenliste umfasste – neben der

Chemo-/Immuntherapie – 5 mg Perindopril, 1,25 mg Indapamid, Eplerenon 25 mg für eine arterielle Hypertonie sowie 12,5 mg Bisoprolol und 2× 5 mg Apixaban wegen Vorhofflimmerns.

Status

Die Patientin präsentierte sich in reduziertem Allgemeinzustand. Sie war orientiert, 88 kg, 159 cm (Body-Mass-Index 34,8 kg/m²), Blutdruck 130/95 mm Hg, Puls 67 /min, 36,6 °C, 94% SpO₂. Die klinische Untersuchung war bis auf ein fahles Hautkolorit, eine Lymphknotenvergrößerung links supraclaviculär, thorakale Venektasien und ein Lymphödem des linken Armes unauffällig.

Diagnostik

Die Laborbefunde ergaben: Hämoglobin 112 g/l (120–160 g/l); Natrium: 136 mmol/l (136–145 mmol/l), Kalium 2,9 mmol/l (3,4–5,0 mmol/l), Kalzium 1,27 mmol/l (2,1–2,6 mmol/l), Phosphat 1,32 mmol/l (0,87–1,45 mmol/l), Albumin 32 g/l (32–46 g/l), Kreatinin 122 µmol/l (44–80 µmol/l).

Therapie und Verlauf

Therapeutisch erfolgte initial ein Flüssigkeits- und Kaliumersatz. Den erniedrigten Kalziumspiegel erklärten wir mit dem vorliegenden Vitamin-D-Mangel, das 25-OH-Vitamin-D betrug 20 nmol/l (25–140 nmol/l). Das Parathormon war mit 10,8 pmol/l (<6,9 pmol/l) nur wenig erhöht. Kalzium/Vitamin D3 wurden verabreicht. Wegen persistierender Nausea wurde eine Gastroskopie durchgeführt, die mehrere Ulcera duodeni zeigte, weshalb eine säureblockierende Therapie mit Pantoprazol (40 mg p.o.) begonnen wurde.

Innerhalb einer Woche kam es zu einer progredienten Schwäche, und es fielen Persönlichkeitsveränderungen, Desorientierung, Wortfindungs- und Sehstörungen sowie eine Apathie auf. Es bestanden Parästhesien, Myoklonien und eine Gangunsicherheit. Die Reflexe waren schwach und die Kraft allgemein reduziert. Weder die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels noch das Elektroenzephalogramm (EEG) liessen



Tugce Türkmen

eine Ursache für die akute zerebrale Symptomatik erkennen, insbesondere konnten Metastasen oder eine Blutung ausgeschlossen werden.

Im Labor persistierten trotz Substitution die Hypokaliämie (2,8 mmol/l) und Hypokalzämie sowie eine (zuvor nicht bestimmte) ausgeprägte Hypomagnesiämie (0,17 mmol/l [Norm 0,7–1,05 mmol/l]). Das Elektrokardiogramm (EKG) zeigte das vorbekannte Vorhofflimmern ohne neue Pathologien. Zusätzlich zum Kalium- und Kalziumersatz wurde nun Magnesium peroral substituiert.

Differentialdiagnostisch dachten wir bei einem Gewichtsverlust von neun Kilogramm in zwei Monaten (10% des Körpergewichts) sowie bei Fehl- und Mangelernährung an die Möglichkeit eines «Refeeding»-Syndroms mit konsekutiver Wernicke-Enzephalopathie. Probatorisch verabreichten wir Thiamin i.v. über drei Tage. Ein Thiaminspiegel wurde nicht bestimmt. Innerhalb von 24 Stunden klarte die Patientin auf, und eine Woche später waren die meisten enzephalopathischen Symptome verschwunden.

Eine Normalisierung der Elektrolyte stellte sich trotz Substitution nur langsam ein. Der Magnesiumspiegel war bei Entlassung immer noch tief. Nach Wiederaufnahme der Antikörpertherapie mit gleichzeitiger Magnesium- und Thiaminsupplementation wurde die renale fraktionierte Magnesiumexkretion bestimmt, sie war mit 42% sehr hoch ($[\text{Urin}_{\text{Mg}} \times \text{Plasma}_{\text{Kreatinin}}] / [\text{Plasma}_{\text{Mg}} \times \text{Urin}_{\text{Kreatinin}} \times 0,7] \times 100$; Norm = <4%), was auf einen übermässigen renalen Magnesiumverlust schliessen liess.

Diskussion

Bei dieser 75-jährigen Patientin mit metastasiertem Kolonkarzinom entwickelten sich unter einer anti-EGFR-Therapie mit Cetuximab innerhalb weniger Tage schwere enzephalopathische Symptome, für deren Entstehen wir die Hypomagnesiämie als möglichen Trigger ansehen. Dabei scheint der tiefe Magnesiumspiegel nicht per se für die Enzephalopathie verantwortlich zu sein, da sich eine rasche klinische Besserung einstellte, ohne dass sich der Magnesiumspiegel wesentlich erholt hatte. Aus der Tatsache, dass die intravenöse Thiaminsubstitution innert weniger Tage zu einer markanten Restitution führte, schliessen wir, dass entweder ein wahrer Vitamin-B1-Mangel oder aber ein funktioneller B1-Mangel vorgelegen hat. Das heisst, entweder waren die Thiaminreserven infolge der vorangegangenen Nahrungskarenz tatsächlich gering und wurden durch die Wiederaufnahme der Ernährung noch verstärkt («Refeeding»-Effekt), oder vorhandenes Thiamin konnte aufgrund des Magnesi-

ummangels nicht aktiviert werden [1] und stand daher dem Nervensystem nicht in ausreichender Menge zur Verfügung.

Als charakteristische Folge der Hypomagnesiämie fanden sich tiefe Kalium- und Kalziumspiegel, die sich erst mit Korrektur des Magnesiums allmählich normalisierten. Tiefe Magnesiumspiegel führen zur Inhibition der tubulären Natrium/Kalium-Pumpe mit renalem Kaliumverlust [2]. Ein Elektrolytverlust unter chemotherapieassoziiertes Diarrhoe spielte hier keine Rolle.

Die schwere Hypokalzämie war durch den vorliegenden Vitamin-D-Mangel nur teilweise erklärt. Normalerweise kann ein sekundärer Hyperparathyreoidismus die Kalziumwerte im Plasma annähernd korrigieren. Wir postulieren, dass dies nur ungenügend möglich war, da eine Hypomagnesiämie typischerweise die Parathormon-(PTH-)Sekretion inhibiert. Kardiale Symptome wie Rhythmusstörungen oder Veränderungen im EKG fanden wir nicht.

Wie ist es zu dieser eindrücklichen Hypomagnesiämie gekommen? Wir gehen davon aus, dass einerseits die verminderte Nahrungsaufnahme die Einnahme des Tagesbedarfs von 320–420 mg Magnesium [3] verunmöglicht hat. Andererseits, und aetiologisch relevanter, lag ein erhöhter renaler Verlust vor. Hierfür kamen drei Medikamente der Patientin in Frage: Indapamid, der Protonenpumpenblocker (PPI) und der anti-EGFR-Antikörper Cetuximab. Der renale Magnesiumverlust durch Indapamid ist nur gering und scheint unbedeutend [3]. Unter PPI wird eine Hypomagnesiämie nur nach langdauernder und hochdosierter Anwendung beobachtet [4]. Die PPI-Therapie wurde bei der Patientin erst im Spital begonnen, weshalb der PPI hier kausal wohl keine Bedeutung hat.

Als hauptverantwortliches Medikament für die schwere anhaltende Hypomagnesiämie sehen wir das Cetuximab an. Obwohl der Mechanismus des Magnesiumverlustes durch Cetuximab nicht vollständig geklärt ist, ist von Bedeutung, dass im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife in hoher Dichte EGF-Rezeptoren vorliegen, welche die Magnesiumausscheidung regulieren [5, 6]. Durch die Blockade der EGF-Rezeptoren wird die Aktivierung der intrazellulär gelegenen, rezeptorgebundenen Tyrosinkinase (TRPM6) unterbunden, was zu einer – möglicherweise nur partiell reversiblen – reduzierten Rückresorption respektive zu vermehrtem renalen Verlust von Magnesium führt [6].

Die Hypomagnesiämie stellt einen Klassen-Effekt der anti-EGFR-Antikörper dar: Sie wird bei rund 30% der Patienten unter Cetuximabmedikation gefunden [6]. Schwere Symptome wie bei unserer Patientin sind selten. Ein ähnlicher Fall unter Cetuximab mit Hypo-

Korrespondenz:
Tugce Türkmen, dipl. Ärztin
Departement für
Innere Medizin
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
tugce.tuerkmen[at]kssg.ch

magnesiämie und Bewusstseinsverlust wurde in der Literatur beschrieben [7]. Obwohl eine perorale Magnesiumsubstitution in der Regel nicht ausreicht, um die renalen Verluste zu kompensieren [8], bleibt der tiefe Magnesiumserumspiegel in der Regel asymptomatisch, und die Cetuximabtherapie kann fortgeführt werden.

Aktuell wird die Patientin unter täglicher peroraler Substitution mit 60 mmol Magnesium und 100 mg

Thiamin mit Cetuximab in regulärer Dosierung weiterbehandelt. Darunter hat sich der Magnesiumspiegel bei 0,45 mmol/l eingependelt, bei aktuell weiterhin erhöhter Magnesiumexkretionsfraktion von 65% und die Patientin blieb weiterhin asymptomatisch.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Lonsdale D. Thiamine and magnesium deficiencies: keys to disease. *Med Hypotheses*. 2015;84(2):129–34.
- 2 Chou-Long H, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *JASN*. 2007;18(10):2649–52.
- 3 Kelepouris E, Agus ZS. Hypomagnesemia: renal magnesium handling. *Semin Nephrol*. 1998;18(1):58–73.
- 4 Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and Hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. Baltimore (MD). 2019;98(44):e17788.
- 5 Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8(5):387–94.
- 6 Schlingmann KP, Gudermann T. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. *J Physiol*. 2005;566(2):301–8.
- 7 Fukui T, Suzuki K, Tamaki S, Abe I, Endo Y, Ishikawa H, et al. Temporary loss of consciousness during cetuximab treatment of a patient with metastatic colon cancer: a case report. *Surg Case Rep*. 2019;5(1):145.
- 8 Fakhri MG, Wilding G, Lombardo J. Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2006;6(2):152–6.

Das Wichtigste für die Praxis

- Während der Therapie mit anti-EGFR-Antikörpern (Cetuximab oder Panitumumab) kann sich ein renaler Magnesiumverlust entwickeln, der einen Klasseneffekt dieser Medikamentengruppe darstellt.
- Diese Hypomagnesiämien sind häufig, verlaufen aber meist asymptomatisch.
- Sehr ausgeprägte Hypomagnesiämien können mit schweren Elektrolytstörungen und enzephalopathischen Symptomen einhergehen.
- Die enzephalopathischen Symptome sind teilweise durch einen Thiaminmangel erklärt, da Magnesium ein bedeutender Co-Faktor für die Wirksamkeit von Thiamin ist.
- Während einer Cetuximab-Therapie werden regelmässige Messungen des Magnesiums und eine frühzeitige Substitution empfohlen.