

# Denosumab normaliserede plasmacalcium ved malignitetsbetinget hyperkalcæmi

Louise Størling<sup>1</sup>, Gerda Elisabeth Villadsen<sup>2</sup>, Klaus Krogh<sup>2</sup> & Peter Vestergaard<sup>1,3,4</sup>

## KASUISTIK

1) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital  
 2) Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital  
 3) Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet  
 4) Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger  
 2014;176:V07130454

Malignitetsassocieret hyperkalcæmi (MAH) forekommer hos 25% af alle kræftpatienter [1]. I 80% af tilfældene er hyperkalcæmien forårsaget af tumorproduktion af parathyroideahormon (PTH)-relateret protein (PTHrP) [1]. PTHrP øger calciumniveauet ved at stimulere osteoblaster til at producere receptoraktivator af nukleærfaktor- $\kappa$ -ligand (RANKL), der efterfølgende fører til osteoklastaktivering og osteolyse.

MAH og hyperkalcæmisk krise behandles normalt med bisfosfonater på grund af deres antiresorptive effekter. Man har påvist, at bisfosfonater er mindre effektive, hvis hyperkalcæmien er PTHrP-medieret [2]. Denosumab er et humant monoklonalt antistof, som forhindrer RANKL i at binde til dets receptor og dermed inhiberer denosumab osteoklastudvikling, -aktivering og -overlevelse.

## SYGEHISTORIE

En 48-årig tidligere rask kvinde henvendte sig til egen læge i juni 2010 med træthed, vægttab, nattesved, kvalme, tørst og polyuri. Ved den objektive undersøgelse blev der afsløret hepatomegali. Blodprøver viste følgende værdier (referenceværdier angivet i parentes): P-kreatinin 42 mikromol/l (45-90 mikromol/l), estimeret glomerulær filtrationsrate > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (> 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), P-alaninaminotransferase 139 E/l (10-45 E/l), P- $\gamma$ -glutamyltransferase 386 E/l (10-75 E/l), P-basisk fosfatase 622 E/l (35-105 E/l), P-calcium (total) 3,97 mmol/l (2,20-2,55 mmol/l), P-calcium (albuminjusteret)

4,05 mmol/l (2,20-2,52 mmol/l), sænkingsreaktion 23 mm (< 20 mm) og P-immunglobulin M 3,57 g/l (0,55-2,30 g/l).

Patienten blev diagnosticeret med en neuroendokrin tumor i pancreas med et Ki-67-proliferationsindeks på 10% og metastasering til leveren (se **Figur 1**). En knoglescintigrafi udelukkede ossøse metastaser.

Fra august 2010 til december 2010 (2-6 måneder efter diagnosen) blev patienten behandlet med syv serier palliativ kemoterapi (streptozotocin og 5-fluorouracil). I februar 2011 og april 2011 (hhv. otte og ti måneder efter diagnosen) fik hun DOTATOC-behandling. Kemoterapien resulterede i stagnation i tumorstørrelsen, og DOTATOC-behandlingen resulterede i regression. Canceren var stationær i året herefter. I august 2012 begyndte hun i behandling med octreotid.

Patienten henvendte sig oprindeligt med alvorlig hyperkalcæmi, og ved supplerende biokemiske undersøgelser blev der påvist følgende værdier (referenceværdier angivet i parentes): P-PTH 0,7 pmol/l (1,6-6,9 pmol/l), P-25-hydroxy-vitamin D<sub>2</sub> + D<sub>3</sub> 29 nmol/l (50-160 nmol/l), p-1,25-dihydroxy-D-vitamin 369 nmol/l (60-180 nmol/l), P-calciumion 2,10 mmol/l (1,18-1,32 mmol/l), P-fosfat 0,61 mmol/l (0,76-1,41 mmol/l), P-magnesium 0,79 mmol/l (0,70-1,10 mmol/l) og U-calcium 16,5 mmol/døgn (2-7 mmol/døgn). Det kunne således konstateres, at der forelå MAH, formentlig betinget af tumor-PTHrP-produktion (en knoglescintigrafi havde udelukket metastaser, og der var forhøjet 1,25-dihydroxy-D-vitamin-samt hyperkalkuriniveau).

Patienten blev oprindeligt forsøgt rehydreret, og i perioden fra juli 2010 til december 2010 (1-6 måneder efter diagnosen) fik hun zoledronsyre 4 mg givet i.v. otte gange, og fra august 2010 (to måneder efter diagnosen) suppleredes der med peroral prednisolon. Som det ses på **Figur 2**, havde disse tiltag ringe effekt.

Fra maj 2011 (11 måneder efter diagnosen) blev hun behandlet med denosumab 120 mg givet subkutan en gang månedligt, og som det ses i **Figur 2** faldt P-calciumionniveauet endelig, og efter et år var P-calciumionniveauet normaliseret. Hendes funktio-

**FIGUR 1**

Somatostatinscintigrafi. Opladning i pancreas og lever.



nelle status blev forbedret, prednisolonbehandlingen kunne aftrappes, og hun kunne genoptage sit arbejde.

## DISKUSSION

Sygehistorien illustrerer, hvordan denosumab med god effekt blev anvendt *off-label* til behandling af bisfosfonatrefraktær, formentlig PTHrP-medieret MAH.

I modsætning til bisfosfonater blokerer denosumab RANKL, hvilket kan forklare den bedre virkning af denosumab end af bisfosfonater under tilstedeværelse af PTHrP. Hos patienten i sygehistorien kan det ikke udelukkes, at DOTATOC indirekte har medvirket til faldet i P-calciumionniveauet gennem dets virkning på tumorrævnet.

Hos normokalcæmiske patienter forårsager denosumab hypokalcæmi hos ca. 10%, hvorfor man selvfølgelig bør være opmærksom på denne mulige bivirkning ved behandlingen; også af hyperkalcæmi. Denosumab kan anvendes uafhængigt af nyrefunktionen, hvorimod brugen af bisfosfonater frarådes hos patienter med en kreatinin-clearance < 30 ml/min. Man skal dog være opmærksom på, at risikoen for hypokalcæmi ved denosumabbehandling forøges ved nedsat nyrefunktion.

Der har været andre kasuistiske beretninger om fordelene ved denosumab frem for bisfosfonater til behandling af MAH [3, 4], og et stort klinisk studie, hvor denosumabs berettigelse i behandlingen af bisfosfonatrefraktær MAH er blevet undersøgt, er netop færdiggjort. Foreløbige resultater tyder på, at denosumab er en potent behandling af MAH [5].

**KORRESPONDANCE:** Louise Størbling, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV.  
E-mail: louisestoerling@gmail.com

**ANTAGET:** 10. april 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 21. juli 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

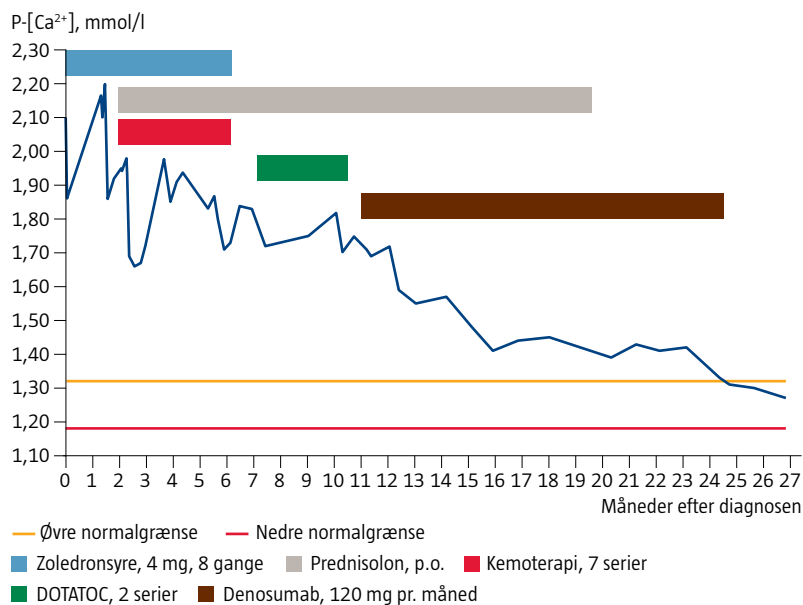
Louise Størbling, Gerda Elisabeth Villadsen, Klaus Krogh & Peter Vestergaard:

Denosumab normalized plasma calcium concentration in malignancy-associated hypercalcaemia  
Ugeskr Læger 2014;176:V07130454

This case report shows how denosumab apparently treated bisphosphonate-refractory hypercalcaemia caused by a neuroendocrine tumour of the pancreas in a 48-year-old woman. We cannot eliminate the possibility that the patient's DOTATOC-treatment contributed to the decline in plasma calcium concentration. Preliminary results from a recent large, clinical trial, suggest that denosumab is a more potent treatment of malignancy-associated hypercalcaemia than bisphosphonates.

FIGUR 2

P-calciumkoncentration under patientens behandlingsforløb.



## LITTERATUR

1. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
2. Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet* 1993;341:1611-3.
3. Boikos SA, Hammers H-J. Denosumab for the treatment of bisphosphonate-refractory hypercalcaemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:e299.
4. Bech A, de Boer H. Denosumab for tumor-induced hypercalcaemia complicated by renal failure. *Ann Intern Med* 2012;156:906-7.
5. Hu MI, Glezerman I, Lebouleux S et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcaemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1417-20.