
Elektrolytstörungen in Krebspatienten

Juni 2021

Michael Bodmer

Michael.Bodmer@zgks.ch

Zuger Kantonsspital

Hyponatriämie

- Häufigste Elektrolytstörung bei Krebspatienten (4-47%)
 - Meistens milde Formen (135-130 mmol/L, selten <120 mmol/L)
 - In 14% hospitalisierter Patienten mit Hyponatriämie liegt eine maligne Problematik zu Grunde
 - In ca. 50% liegen aggravierende oder auslösende iatrogene Ursachen vor (!)
 - Verursacht durch Krebserkrankungen
 - Ausgelöst oder aggraviert durch onkologischen Therapien oder Therapien von Komorbiditäten (Depression, arterielle Hypertonie, ...)
 - **Unterschiedliche Ätiologien bedingen unterschiedliche Therapien!**

Br J Cancer. 1993;68(4):767-774; Advances in Chronic Kidney Disease;21 (1) 2014:17; Am J Kidney Dis 2012;59; Kidney International 2020; 98:870-882

Hyponatriämie in Krebspatienten

Kidney International 2020; 98:870-882

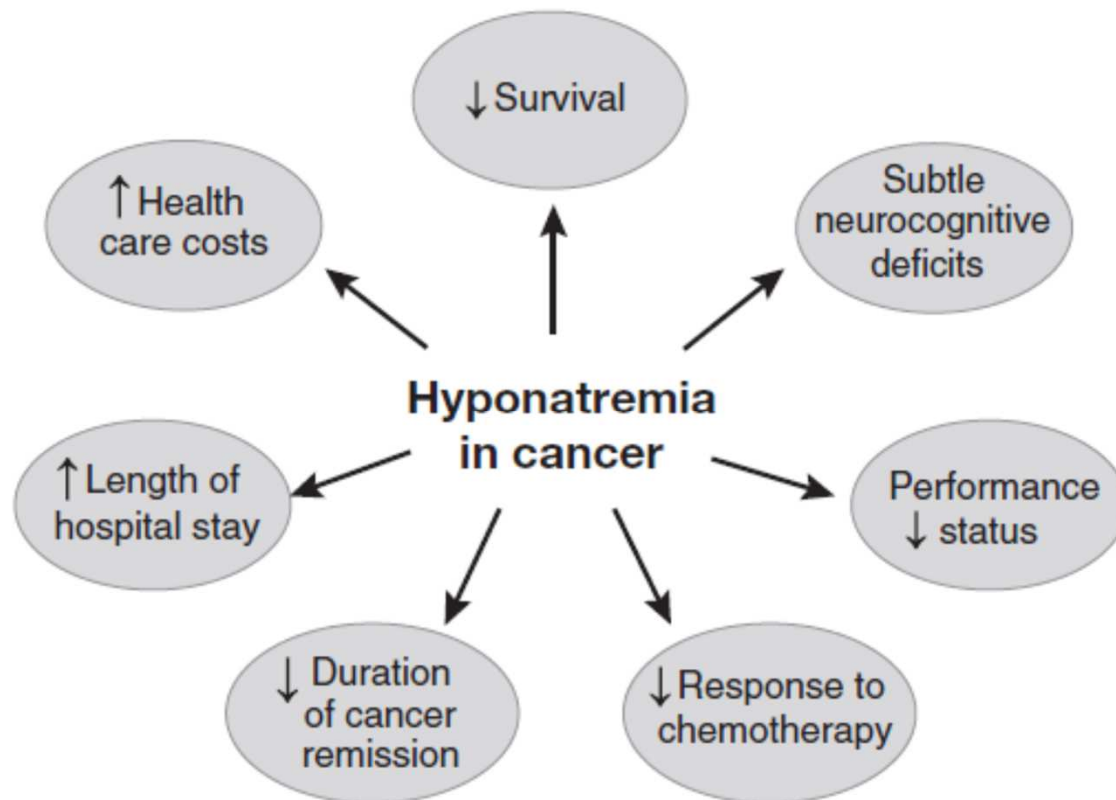


Figure 1 | Outcomes of hyponatremia in cancer patients.

Hyponatriämie in Krebspatienten

- Hyponatriämie ist assoziiert mit schlechter Prognose
 - Neu aufgetretene Toxizität durch Therapie
 - Fortschreiten der Grunderkrankung (Metastasierung)
 - Hinweis auf Unwirksamkeit der gewählten Therapie
- Hyponatriämie ist mit deutlich erhöhter Mortalität im Spital assoziiert
- Erhöhte Morbidität in Patienten mit Hyponatriämie (Kognition, Stürze, ...)

Kidney International 2020; 98:870-882; Am J Med. 2009;122:857–865; Am J Kidney Dis. 2012;59:222–228.

Definitionen

- Unterscheidung zwischen
 - «Echter» hypotoner (hypoosomolarer) Hyponatriämie
 - Hyponatriämien ohne erniedrigte Tonizität
 - Hypertone Formen z.B. Bei Hyperglykämie, intravenöser Mannitol- oder Immunglobulintherapie
 - Isoton: Spültherapie (Glycin, Sorbitol) nach TURP
 - Pseudohyponatriämie (Laborartefakt bei schwerer Hyperlipidämie oder Hyperproteinämie, heute in vielen Laboratorien nicht mehr relevant bei Benutzung ionenselektiver Elektroden)

Definitionen

Hyponatriämie ist definiert als $[\text{Na}^+] < 135 \text{ mmol/L}$

- Mild 134-130 mmol/L
- Moderat 129-125
- Ausgeprägt (*profound*) $< 125 \text{ mmol/L}$

- Akute Hyponatriämie $< 48 \text{ h}$
- Chronische Hyponatriämie $\geq 48 \text{ h}$

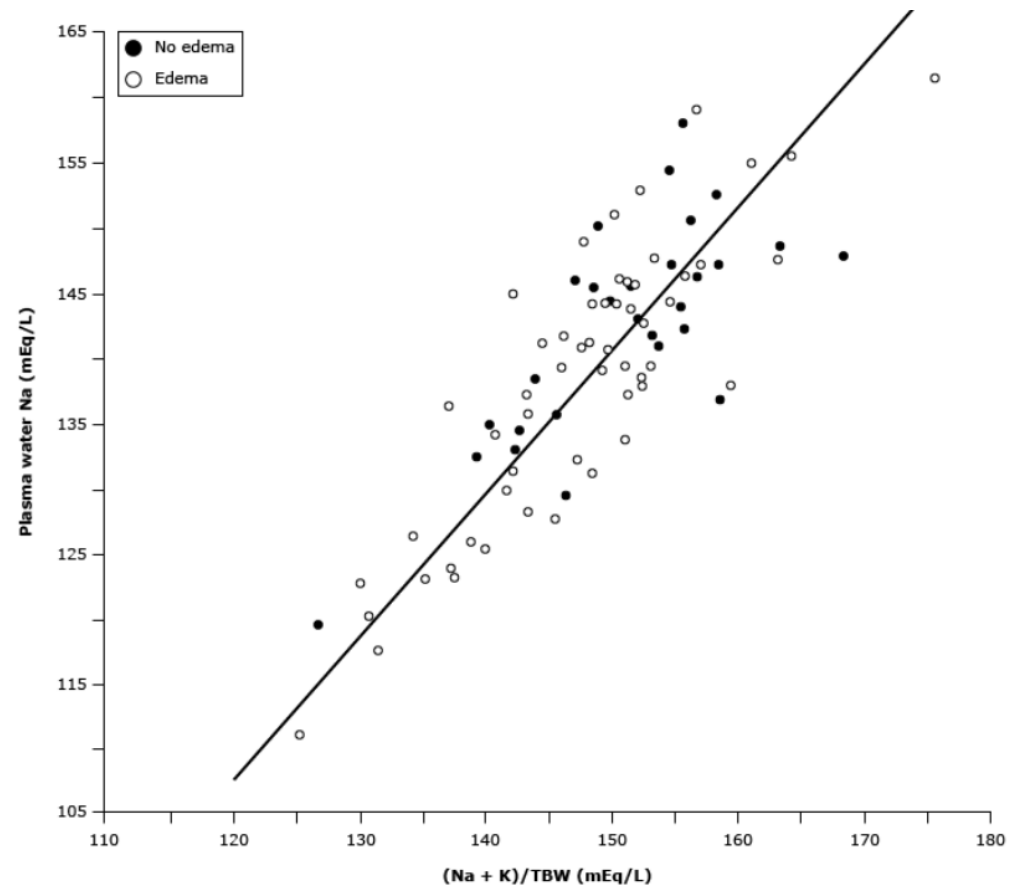
Definitionen

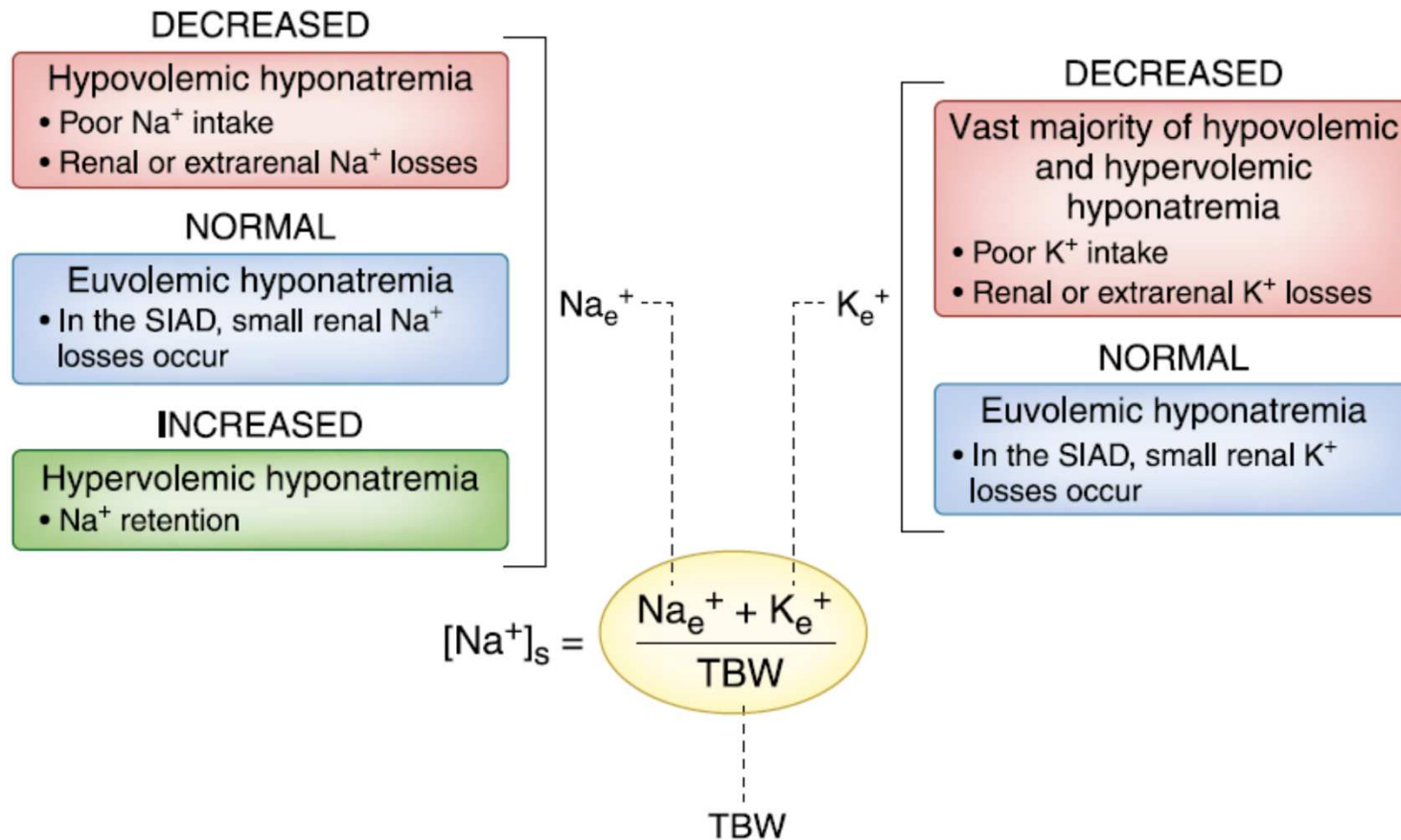
- Patienten mit Hyponatriämie können eingeteilt werden bezüglich ihres Volumenstatus
 - Hypovoläm (Zeichen des Volumenmangels, erniedrigtes effektiv arterielles zirkulierendes Blutvolumen [EAZBV])
 - Euvoläm
 - Hypervoläm (Ödeme, Aszites, Pleuraergüsse)
- **Achtung:** Es ist oft schwierig, den Volumenstatus klinisch adäquat einzuordnen (es gibt keine ausreichend sensitive und spezifische Zeichen dafür)

Determinanten der Natriumkonzentration

$$\text{Plasma Na} \approx \frac{\text{Soluble (Na + K)}}{\text{TBW}}$$

TBW: *total body water*





DECREASED	NORMAL	INCREASED
<p>Hypovolemic hyponatremia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impaired aquaresis Water retention falls short of normalizing TBW 	<p>Hypovolemic hyponatremia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impaired aquaresis Water retention normalizes TBW 	<p>Euvolemic hyponatremia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impaired aquaresis Water retention expands TBW • Excessive water intake
		<p>Hypervolemic hyponatremia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impaired aquaresis Water retention expands TBW

Faustregel 1

- Die **weitaus meisten Fälle** von Hyponatriämie lassen sich auf einen **Wasserexzess** und **NICHT** auf einen Salzverlust zurückführen (Ausnahme: zerebrales und renales Salzverlustsyndrom)



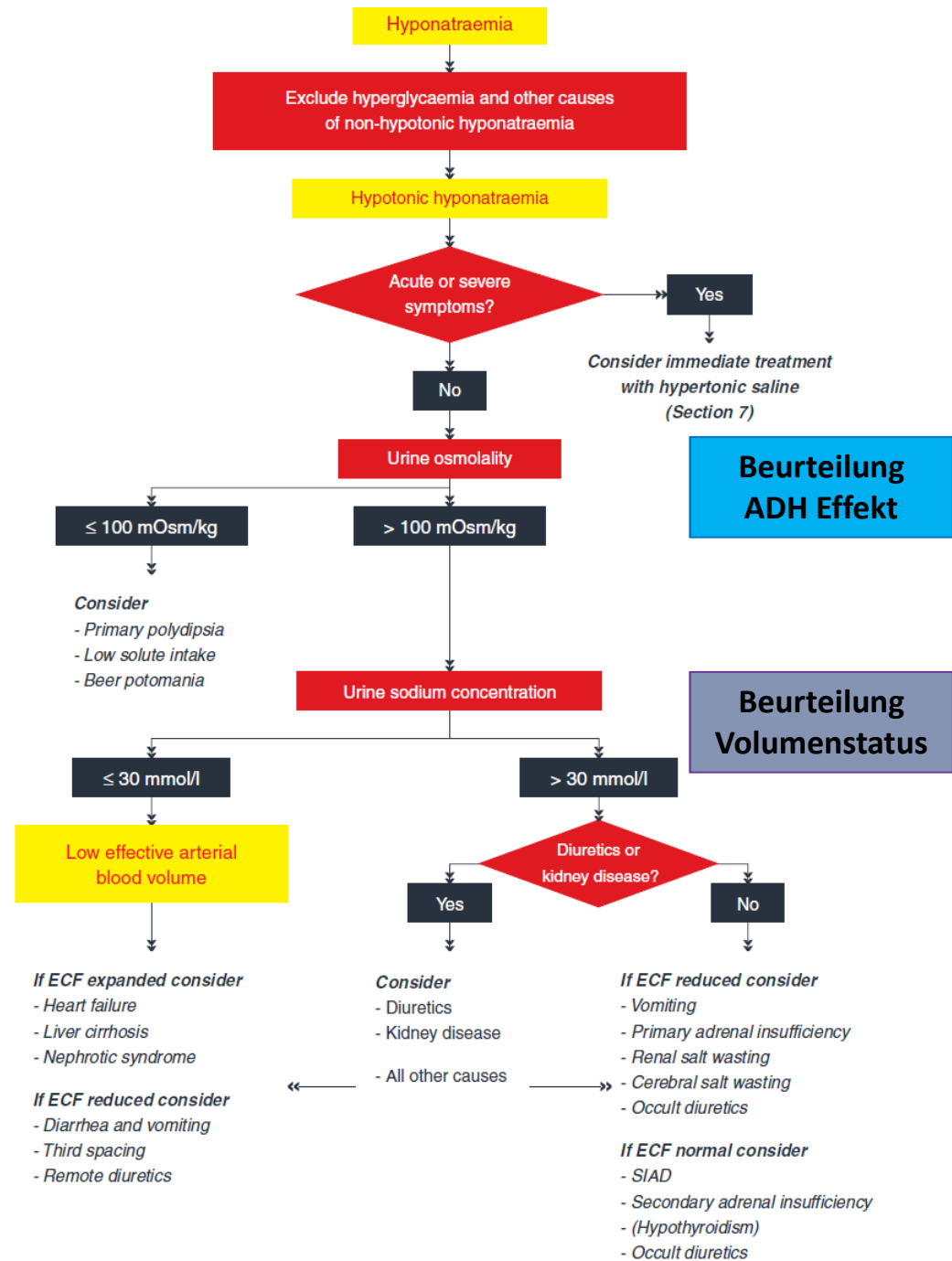
Faustregel 2

- Bei **JEDER** Hyponatriämie muss eine Ursache gefunden werden, warum die Nieren das «freie» Wasser nicht ausscheidet
- Wasserretention: ADH-Effekt
 - **Adäquat** bei erniedrigtem effektiv arteriell zirkulierendem Blutvolumen (EAZBV)
 - **Inadäquat** bei SIAD
 - Ausnahme I: Polydypsie (Zufuhr H_2O > Wasserausscheidung) trotz maximal supprimiertem ADH
 - Ausnahme II: Mangel an effektiven Osmolyten (primär Na^+ , Cl^- und K^+) limitiert Ausscheidung von freiem Wasser trotz Supprimierung von ADH (*tea and toast diet*, Bier Potomanie)

Schlüsselfragen bei Hyponatriämie

- Ist ein ADH-Effekt sichtbar?
 - Urin-Osmolalität > 100 mosmol/L
- Ist der ADH-Effekt adäquat (Wasser-Retention bei erniedrigtem EAZBV) oder inadäquat (Wasser-Retention bei normalem EAZBV)
 - Hinweise für inadäquate ADH-Freisetzung und normales EAZBV
 - $[\text{Na}^+]_U > 30$ mmol/L
 - Tiefe Kreatinin- oder Harnstoffwerte
 - Erhöhte Harnstoff-Exkretion ($>55\%$)
 - $[\text{Harnsäure}]_p < 240$ $\mu\text{mol/L}$
 - Erhöhte Harnsäure-Exkretion ($>12\%$)

Algorithmus zur Abklärung der Hyponatriämie



Gefahren bei Hyponatriämie

- Ein Abfall der extrazellulären Natriumkonzentration bewirkt eine Reduktion der effektiven Osmolalität (Tonizität) in den Hirnkapillaren
- Hirnkapillaren sind aufgrund ihrer speziellen Anatomie (neurovaskuläre Einheit mit Astrozyten) *nicht für Natrium* wohl aber *durchlässig für Wasser* (via Aquaporin-4 Wasserkanäle)
- Der Abfall der effektiven Osmolalität in den Hirnkapillaren bewirkt einen Einstrom von Wasser in die Hirnzellen mit der Gefahr des Hirnödems mit Anstieg des Hirndruckes und der Gefahr der unkalen Einklemmung

Neurovaskuläre Einheit

N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):55-65

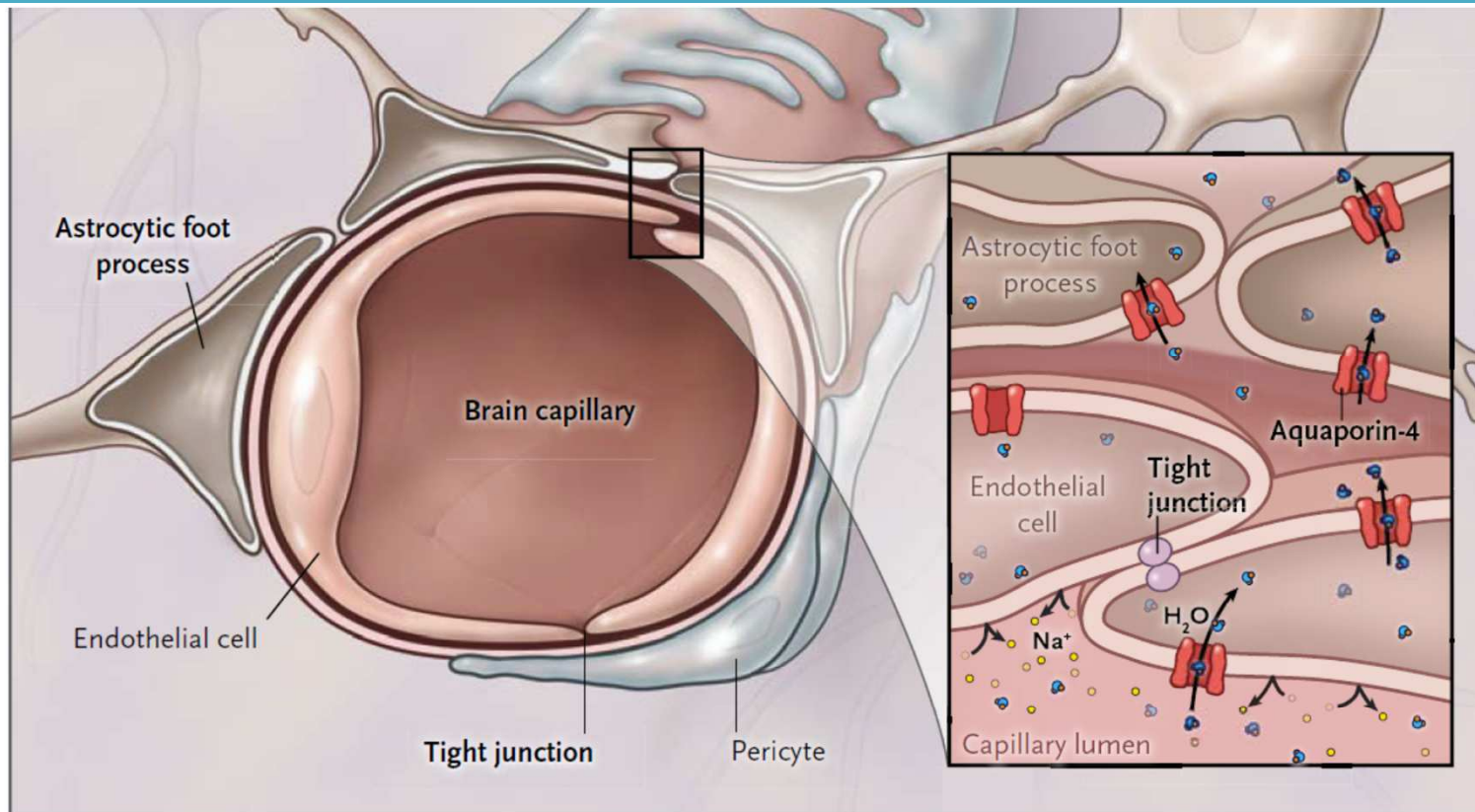
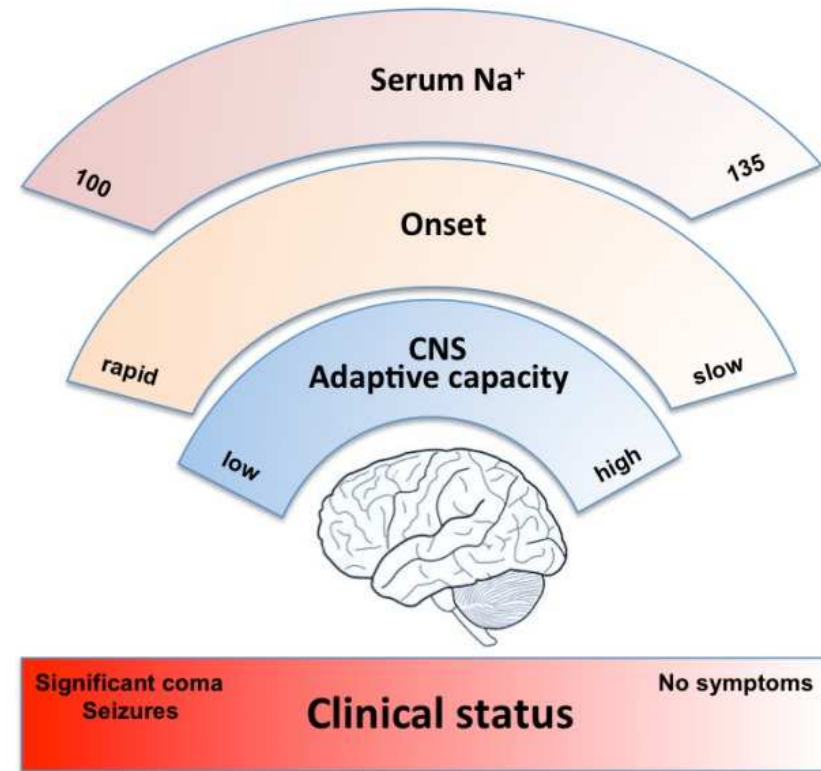
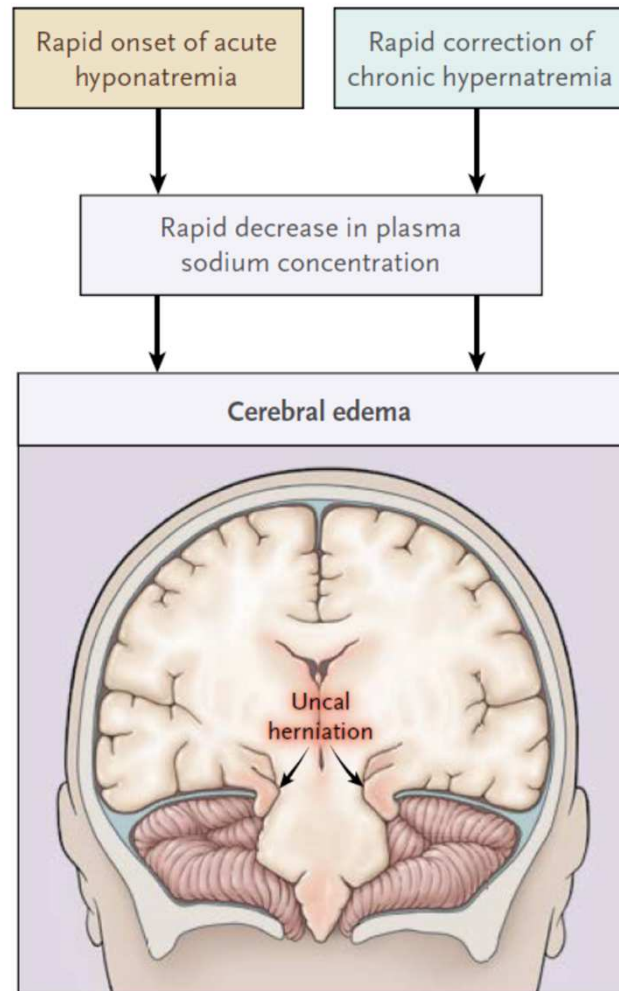


Figure 2. Astrocytes and the Neurovascular Unit.

Brain capillaries have tight junctions and are lined by astrocytic foot processes expressing aquaporin-4 water channels that make them permeable to water but not to sodium. Astrocytes, which are spatially and functionally related to endothelial cells, neurons, pericytes, and microglia, provide the brain with its first line of defense against the osmotic stress caused by sodium disorders.

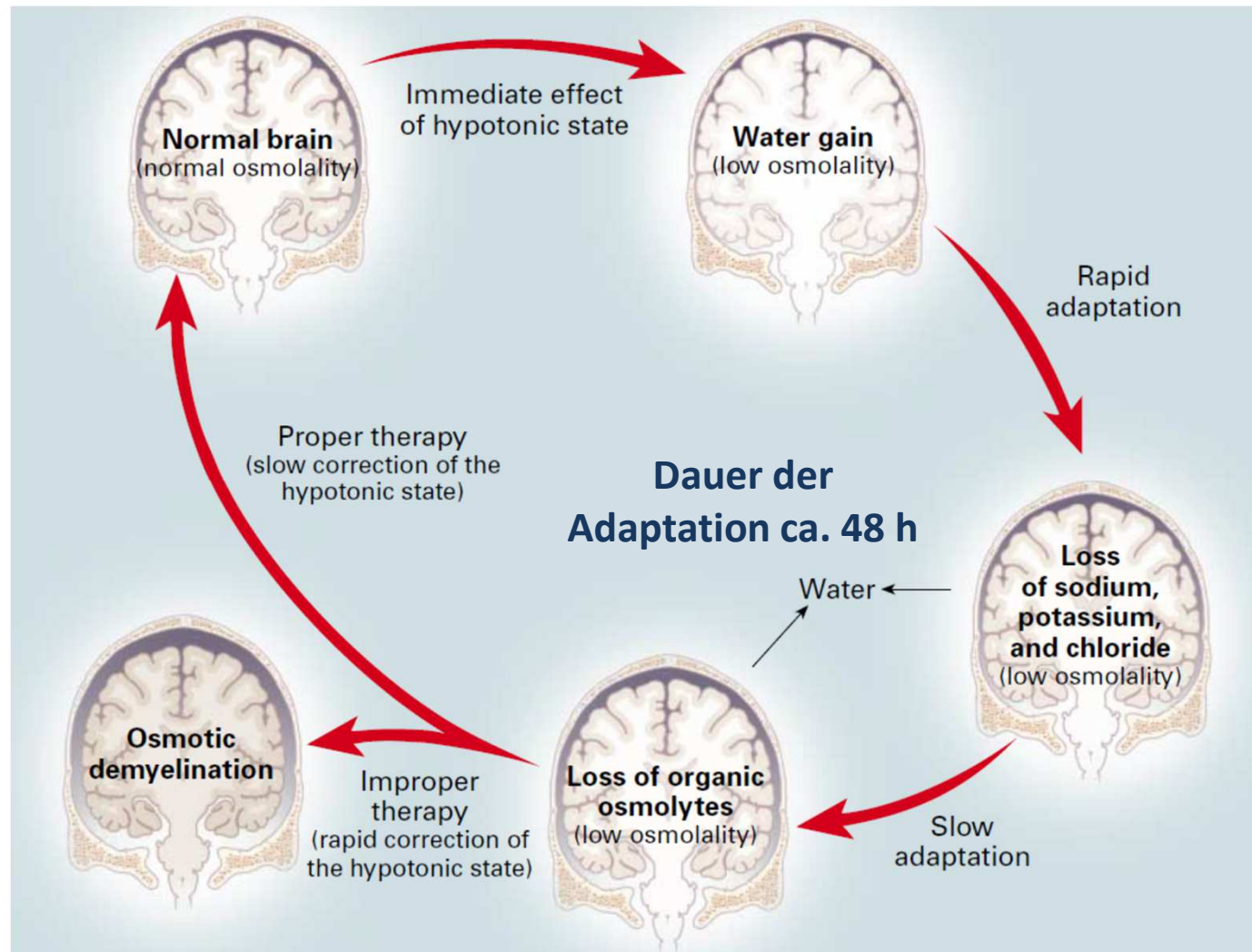
Hirnödem und Einklemmung

N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):55-65



Adaptation des Gehirns

N Engl J Med. 2000 May 25;342(21)



Fallbeispiel 1

- 73 Jahre alte Dame klagt über unsystematischen Schwindel, Gangunsicherheit und macht den Angehörigen seit mehrere Tagen einen verwirrten Eindruck. Zunehmende Verlangsamung beim Sprechen aufgefallen
- Medikamentenanamnese
 - Amlodipin 5 mg
- Status: RR 153/80 mmHg, Puls 71/min, AF 12/min, T 36.3°C, 92% Sättigung unter RL. Schläfrig aber weckbar, zeitlich und situativ desorientiert, deutlich verlangsamt, kardiopulmonal keine Auffälligkeiten, wenig Knöchelödeme bds.

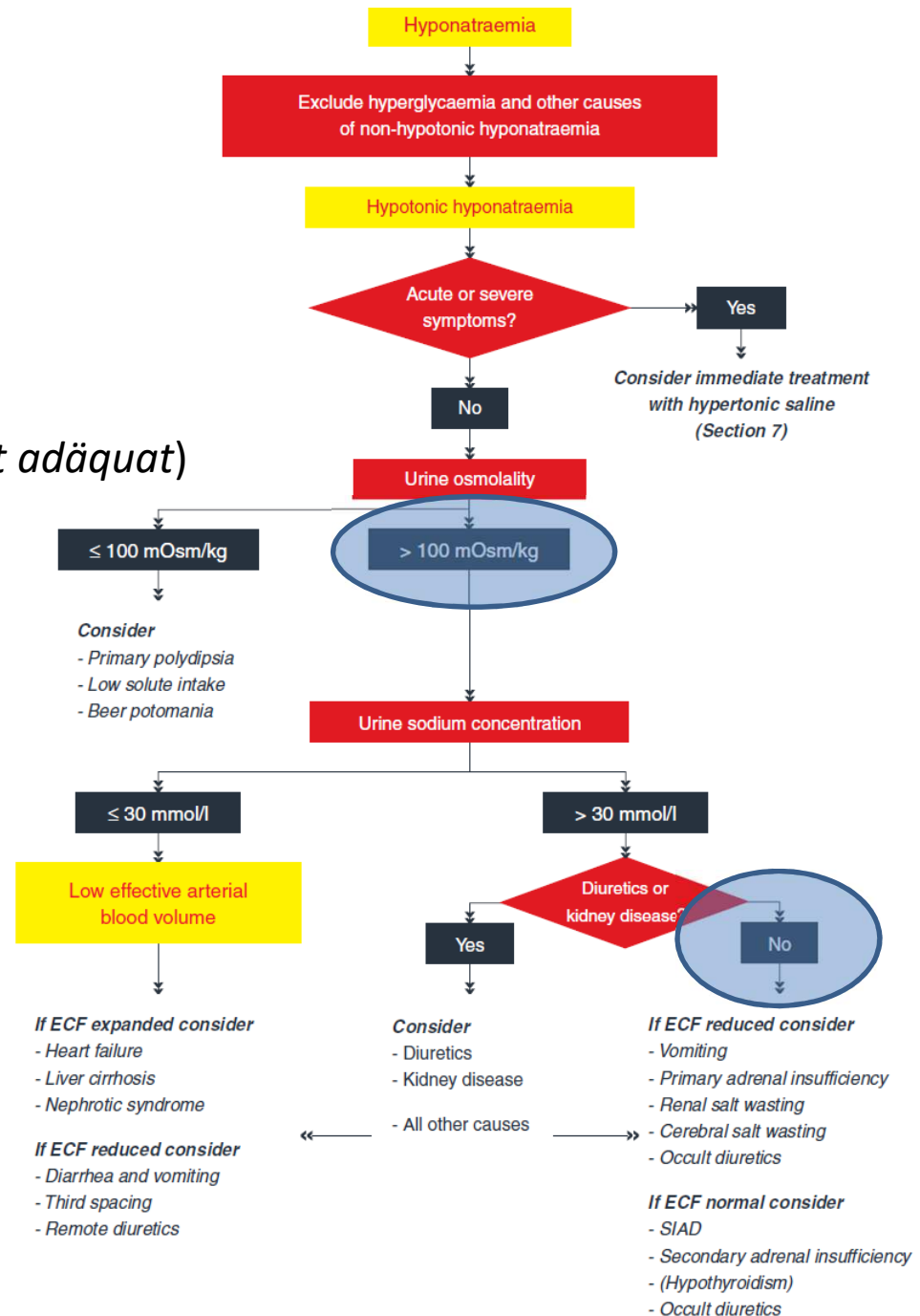
Labor Fallbeispiel 1

Chemie	
Natrium	116 mmol/L
Kalium	3.5 mmol/L
Kreatinin	35 μ mol/L
Harnstoff	5.8 mmol/L
Osmolalität	236 mosmol/kg

Urin	
Beschaffenheit	klar
pH	7
Proteine	0
Glukose	0
Urin-Na ⁺	70 mmol/L
Osmolalität	263 mosmol/kg

Algorithmus

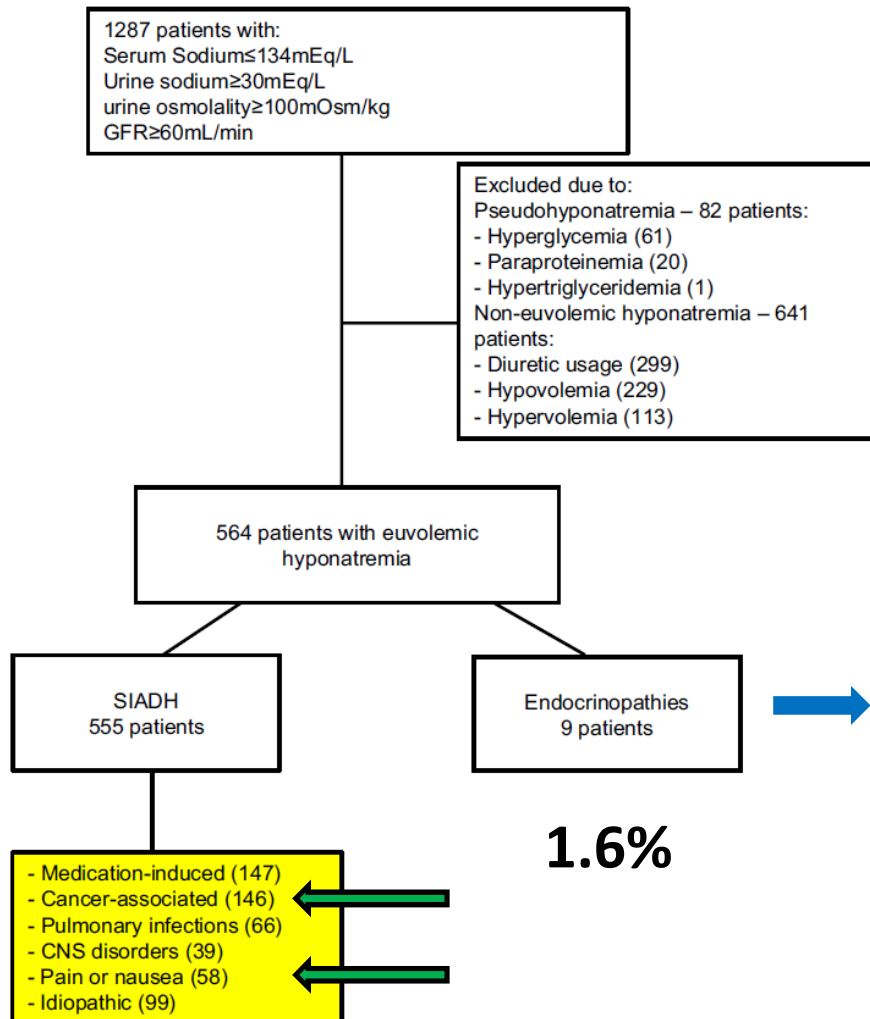
- Hypotone Hyponatriämie
 - Hohe Urinosmolalität (*verdünnt nicht adäquat*)
 - Spot-Natrium mit 70 mmol/L hoch
 - Patientin ist euvoläm



Differentialdiagnose

- SIADH
- (Sekundäre) Nebennierenrindeninsuffizienz (Cortisol inhibiert ADH-Sekretion, Mineralkortikoidachse intakt)
- Schwere Hypothyreose (Nur bei Myxödem Koma mit Herz- und Niereninsuffizienz; Rarität!)
- Okkulte Thiazide (immer zweimal nachfragen!)

Wie häufig ist eine endokrinologische Ursache bei euvolämer Hyponatriämie / SIADH-Konstellation?



3 Patienten mit Hypothyreose
 3 mit NNR-Insuffizienz (2 mit sistierter Glucocorticoid-Therapie)
 3 mit Hypopituitarismus (Hypothyreose+NNRI)

1.6%

SIADH - Ursache



SIADH - Diagnosekriterien

Eur J Endocrinol, 2014;170 G1-G47

Essential criteria

Effective serum osmolality < 275 mOsm/kg

Urine osmolality > 100 mOsm/kg at some level of decreased effective osmolality

Clinical euvolaemia

Urine sodium concentration > 30 mmol/l with normal dietary salt and water intake

Absence of adrenal, thyroid, pituitary or renal insufficiency

No recent use of diuretic agents

Supplemental criteria

Serum uric acid < 0.24 mmol/l (< 4 mg/dl)

Serum urea < 3.6 mmol/l (< 21.6 mg/dl)

Failure to correct hyponatraemia after 0.9% saline infusion

Fractional sodium excretion $> 0.5\%$

Fractional urea excretion $> 55\%$

Fractional uric acid excretion $> 12\%$

Correction of hyponatraemia through fluid restriction

Wertigkeit von Laborparametern für SIADH ± *Diuretika*

J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2991–2997

	U-Na >30 (mmol/L)		Harnsäure <240 (µmol/L)		FE Urea >55 (%)		Fe Harnsäure >12 (%)	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Sensitivität	94	100	65	83	46	68	86	63
Spezifität	24	69	76	83	96	94	100	87
Positive LR Sens/(1-Spez)	1.2	3.2	2.7	4.9	11.5	11.8	∞	4.8
Negative LR (1-Sens)/Spez	0.3	<0.01	0.5	0.2	0.6	0.3	0.1	0.4

In Patienten **ohne (-) Diuretika** schliesst eine U-Na ≤30 mmol/L ein SIADH nahezu aus, während eine FE Urea >55% sowie eine FE Harnsäure >12% resp. Eine [Harnsäure] <240 µmol/L ein SIADH wahrscheinlich machen.

In Patienten **mit Diuretika (+)** ist U-Na nicht brauchbar; falls FE Harnsäure >12% oder die FE Harnstoff >55% ist die Diagnose SIADH nahezu gesichert respektive sehr wahrscheinlich. 25

Ursachen SIADH in Krebspatienten

Table 1 | Etiology of the SIAD in cancer patients

-
- I. SIAD directly associated with malignancy
1. Primary paraneoplastic endocrine effect
 - Small-cell lung cancer
 - Head and neck cancer
 - Other malignancies
 2. Malignancy with brain involvement (primary or metastatic)
 3. Malignancy with pulmonary involvement (primary or metastatic)
- II. SIAD not directly associated with malignancy
1. Antineoplastic drugs
 - Increase vasopressin production/release
 - Vinca alkaloids: vincristine, vinblastine
 - Alkylating agents: cyclophosphamide, ifosfamide
 - Platinum compounds: cisplatin, carboplatin
 - Methotrexate
 - Interferon α
 - Interferon γ
 - Imatinib
 - Increase water permeability of distal nephron
 - Cyclophosphamide
 - Unknown
 - Brivanib
 - Cetuximab
 - Pazopanib
 - BRAF/MEK inhibitors
 - Selinexor
 2. Pulmonary infections
 3. Pain
 4. Nausea
-

BRAF, v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase enzyme; SIAD, syndrome of inappropriate antidiuresis.

Kidney International 2020; 98:870-882

Malignant diseases	Pulmonary disorders	Disorders of the nervous system	Drugs	Other causes
Carcinoma Lung	Infections Bacterial pneumonia	Infection Encephalitis	Vasopressin release or action stimulants Antidepressants	Hereditary Gain-of-function mutation of the vasopressin V2 receptor
Oropharynx Gastrointestinal tract Stomach	Viral pneumonia Pulmonary abscess Tuberculosis	Meningitis Brain abscess Rocky Mountain spotted fever	SSRIs Tricyclic MAOI	Idiopathic Transient Exercise-associated hyponatraemia
Duodenum Pancreas Genitourinary tract Ureter	Aspergillosis Asthma Cystic fibrosis Respiratory failure associated with positive-pressure breathing	AIDS Malaria Vascular and masses Subdural hematoma	Venlafaxine Anticonvulsants Carbamazepine Oxcarbazepine	General anaesthesia Nausea Pain Stress
Bladder Prostate Endometrium Endocrine thymoma Lymphomas Sarcomas Ewing's sarcoma Olfactory neuroblastoma		Subarachnoid haemorrhage Stroke Brain tumours Head trauma Other Hydrocephalus Cavernous sinus thrombosis Multiple sclerosis Guillain-Barré syndrome Shy-Drager syndrome Delirium tremens Acute intermittent porphyria	Sodium valproate Lamotrigine Antipsychotics Phenothiazides Butyrophenones Anticancer drugs Vinca alkaloids Platinum compounds Ifosfamide Melphalan Cyclophosphamide Methotrexate Pentostatin Antidiabetic drugs Chlorpropamide Tolbutamine Miscellaneous Opiates MDMA (XTC) Levamisole Interferon NSAIDs Clofibrate Nicotine Amiodarone Proton pump inhibitors MABs Vasopressin analogues Desmopressin Oxytocin Terlipressin Vasopressin	

Ursachen eines SIADH

Eur J Endocrinol, 2014;170 G1-G47

Verschiedene Typen SIADH

- Prinzipielles Problem ist die beeinträchtigte ADH-Regulation
 - **Typ A:** Deutlich erhöhtes ADH unabhängig von der Plasmaosmolalität (ektope ADH-Produktion)
 - **Typ B:** Abnormal tiefer onkotischer Schwellenwert für die ADH-Freisetzung (*reset osmostat*)
 - **Typ C:** Im physiologischen Bereich stabil erhöhtes ADH, weder durch tiefe Plasmaosmolalität supprimierbar noch stimulierbar durch eine hohe Osmolalität (häufig ektope ADH Produktion)
 - **Typ D:** Normale Osmoregulation aber der Urin kann nicht verdünnt werden (z.B. bei verstärkter ADH-Wirkung am V_2 -Rezeptor, Postrezeptordefekt)
 - **Typ E:** Fehlerhafte Barorezeptoren (ADH-Freisetzung bei geringer Hypovolämie, supprimierbar durch NaCl-Infusion)

Notfall-Therapie

- **Akut** aufgetretene ausgeprägte Hyponatriämie (<125 mmol/L, Δ 10 mmol/L) oder Hyponatriämie mit **schweren** Symptomen
 - 100 mL oder 2 mL/kg 3% NaCl über 20 min, bis dreimal wiederholen in Abständen von 10 min (Ziel: Anstieg um 5 mmol/L und damit Reduktion Hirnödem)
 - 3% NaCl als Infusion (Ziel 1 mmol/L Anstieg pro h für 4-6 h); z.B. 0.1 ml/kg/h (oder 500 mL über 6 h)
 - **Praktisch alle Patienten verbessern sich klinisch nach Anhebung der Natriumkonzentration um 5-6 mmol/L**

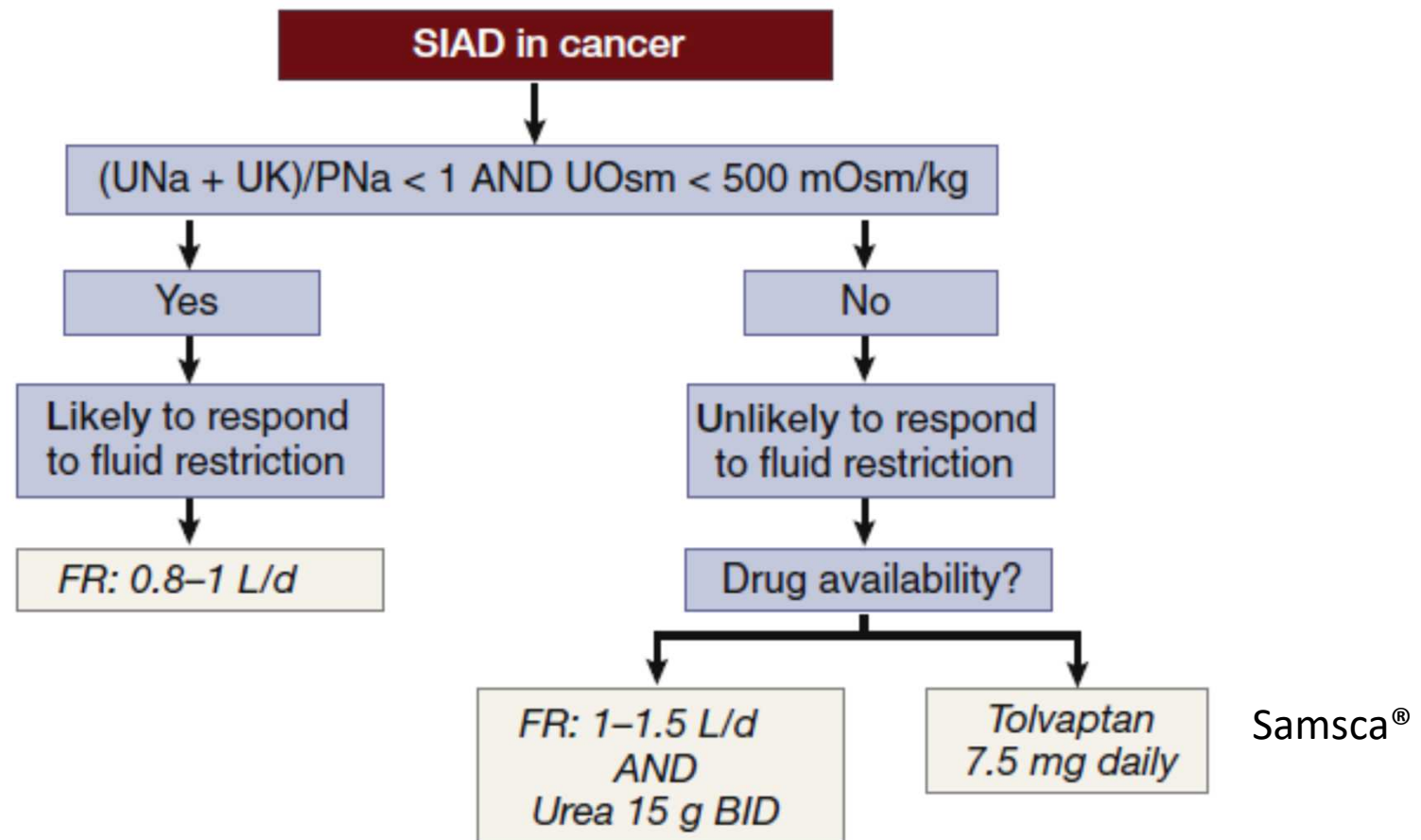
AJKD 2015, 65;3 435-442; Metab Brain Dis 2010 25:91-96

SIADH-Therapie ohne Notfallindikation

- **Kein 0.9% NaCl** (Ausnahme: bei unklarer Diagnose und möglicher Reduktion des EAZBV) da Gefahr der Verdünnung (v.a. wenn $U\text{-Osmo} \gg \text{Osm}_{\text{Inf}}$)
- Maximal 6-8 mmol/L Anstieg in den ersten 24 h, danach maximal 8 mmol/L in den nächsten 24 h
 - Trinkmengenrestriktion 500-1000 ml/d (oft ineffizient alleine, medianer Anstieg ca. 2 mmol/L pro Tag)
 - Salztabletten 5-10 g [170-340 mosmol] pro Gabe oder Harnstoff 15-30 g [250-500 mosmol]
 - Lasix 20 mg repetitiv in Kombination mit Trinkmengenrestriktion (Reduktion der Osmolalität im Sammelrohr-Nierenmark, verminderte Wasser-Rückresorption und erhöht Harnflussrate)
 - Vaptane (Gefahr der Überkorrektur; CH Tolvaptan [Samsca®] Blockade V_2 -Rezeptor, Start mit 7.5 mg/d)

SIADH-Therapie in Krebspatienten

Kidney International 2020; 98:870-882



Konzept der Clearance von freiem Wasser (EFWC)

$$\text{EFWC} = \text{Urinzeitvolumen} \times \left(1 - \frac{[\text{Na}^+](\text{Urin}) + [\text{K}^+](\text{Urin})}{[\text{Na}^+](\text{Serum})} \right)$$

- $[\text{Na}^+]_U + [\text{K}^+]_U > [\text{Na}^+]_S$: Freies Wasser wird retiniert, $[\text{Na}^+]$ sinkt im Serum
- $[\text{Na}^+]_U + [\text{K}^+]_U < [\text{Na}^+]_S$: Freies Wasser wird ausgeschieden, $[\text{Na}^+]$ steigt im Serum
- Die Konzentrationen von Natrium und Kalium im Urin im Vergleich zur Konzentration von Natrium im Serum bestimmen ob freies Wasser ausgeschieden oder retiniert wird

EFWC: Electrolyte-Free Water Clearance; positiv bedeutet, dass freies Wasser ausgeschieden wird, negativ bedeutet Wasserretention

Fallbeispiel 2

- Ein 75 Jahre alter Mann wird aufgrund eines metastasierten nicht kleinzelligen Bronchuskarzinoms mit Nivolumab (Opdivo®) behandelt mit gutem Ansprechen. Drei Monate nach Therapiebeginn stellt er sich beim Hausarzt aufgrund ausgeprägter körperlicher Schwäche, Übelkeit und Verlangsamung vor und wird bei einer Natriumkonzentration von 121 mmol/L auf die NFS zugewiesen.
- Klinik: Leicht reduzierter AZ, schlanker EZ, RR 120/75 mmHg, Puls 89/min, normale AF und 95% Sättigung unter RL, diskret gefüllte Halsvenen im Liegen, keine pathologische Orthostase

Labor Fallbeispiel 2

Chemie	
Natrium	121 mmol/L (24 h später nach 1.5 L Ringerlactat 122 mmol/L)
Kalium	4.1 mmol/L
Plasmaosmolalität	267 mosmol/kg
Kreatinin	79 μ mol/L
Harnstoff	5.2 mmol/L

Urin	
Beschaffenheit	klar
pH	7
Proteine	0
Glukose	0
Urin-Na ⁺	75 mmol/L
Osmolalität	495 mosmol/kg

Differentialdiagnose

- SIADH
- (Sekundäre) Nebennierenrindeninsuffizienz (Cortisol inhibiert ADH-Sekretion, Mineralkortikoidachse intakt)
- Schwere Hypothyreose
- Okkulte Thiazide

Weiterführende Laboruntersuchung

- Nüchterncortisol 111 nmol/L (<80 nmol/L praktisch diagnostisch für NNRI)
- ACTH <5 ng/dL (normal 20 and 52 ng/dL)
- Schilddrüsenwerte normal
- Renin 38 mIU/ML (normal 4.4–46.1 mIU/mL)
- LH <0.2 mIU/mL (normal 1.4–12.7 mIU/mL)
- Testosteron <0.1 µg/L (normal 1.75–7.8 µg/L)
- Diagnose: Sekundäre NNR-Insuffizienz mit hypogonadotropem Hypogonadismus (Pathophysiologie Hyponatriämie: Cortisol inhibiert ADH-Sekretion)

Ursache einer Hyponatriämie unter Checkpoint-Inhibitoren

- In 16 Patienten unter PD-1- Inhibitor Therapie (15 Nivolumab, 1 Pembrolizumab) trat nach 6-8 Wochen eine Hyponatriämie auf. Ursächlich waren
 - Adrenalitis in 5/16 Patienten (31%)
 - Hypophysitis in 4/16 Patienten (25%)
 - Isolierte ACTH-Defizienz in 6/16 Patienten (38%)

Checkpoint-Inhibitoren und autoimmune Hypophysitis

JAMA Oncol. 2018;4(2):173; ¹Pituitary 2021 epub March 24

- Gemäss einer grösseren Metaanalyse (n>7500 Patienten) werden unterschiedliche Inzidenzraten gefunden für die einzelnen Vertreter (PD-1 Inhibitoren, CTLA-4 Inhibitoren, PD-L1 Inhibitoren und Kombinationen)
 - Ipilimumab (Yervoy®) 3.2%
 - Nivolumab (Opdivo®) oder Pembrolizumab (Keytruda®) 0.4%
 - Atezolizumab (Tecentriq®) 0.1%
 - Kombination Ipilimumab und Nivolumab 6.4%
- Klinik häufig **unspezifisch** bei isolierter ACTH-Defizienz (n=65¹)
 - Müdigkeit (83%), Anorexie (67%), Nausea/Erbrechen (33%); Eosinophilie (32%) und Hyponatriämie (68%)
 - Latenz im Median 3-6 Monate

Fallbeispiel 3

- 67 Jahre alte Frau mit St.n. Nierentransplantation bei diabetischer Nephropathie und metastasiertem unbehandeltem Mammakarzinom klagt über Müdigkeit, Schüttelfrost, Nausea und Bauchschmerzen
- Status: AZ reduziert, verlangsamt, umständlich, RR 129/42 mmHg, Puls 80/min, AF 18/min, T 37.3°C, 93% Sättigung unter RL. Wach, zeitlich desorientiert, verlangsamt. Kardiopulmonal kompensiert, diskrete Beinödeme

Fallbeispiel 3

Hämoglobin	97 g/L
Hämatokrit	30%
Thrombozyten	179 G/L
Leukozyten	14 G/L
Neutrophile	12.5 G/L

Natrium	119 mmol/L
Kalium	3.5 mmol/L
Glucose	16 mmol/L
Osmolalität	284 mosmol/kg
Kreatinin	309 µmol/L (Baseline: 130 mmol/L)
Harnstoff	31 mmol/L
CRP	260 mg/L

Urin	
Beschaffenheit	trübe
pH	5
Proteine	+
Glukose	0
Leukozyten	+++
Blut	+++
Hyaline Zylinder	0
Sediment	Erys 11-40, Lc 11-40
Urinosmolalität	311 mosmol/kg
Elektrolyte	Na⁺ 9 mmol/L
	Harnstoff 186 mmol/L
	Kreatinin 10 mmol/L

- Urinkultur: 100'000 cfu/mL Pseudomonas aeruginosa
- Blutkultur aerob: Pseudomonas aeruginosa

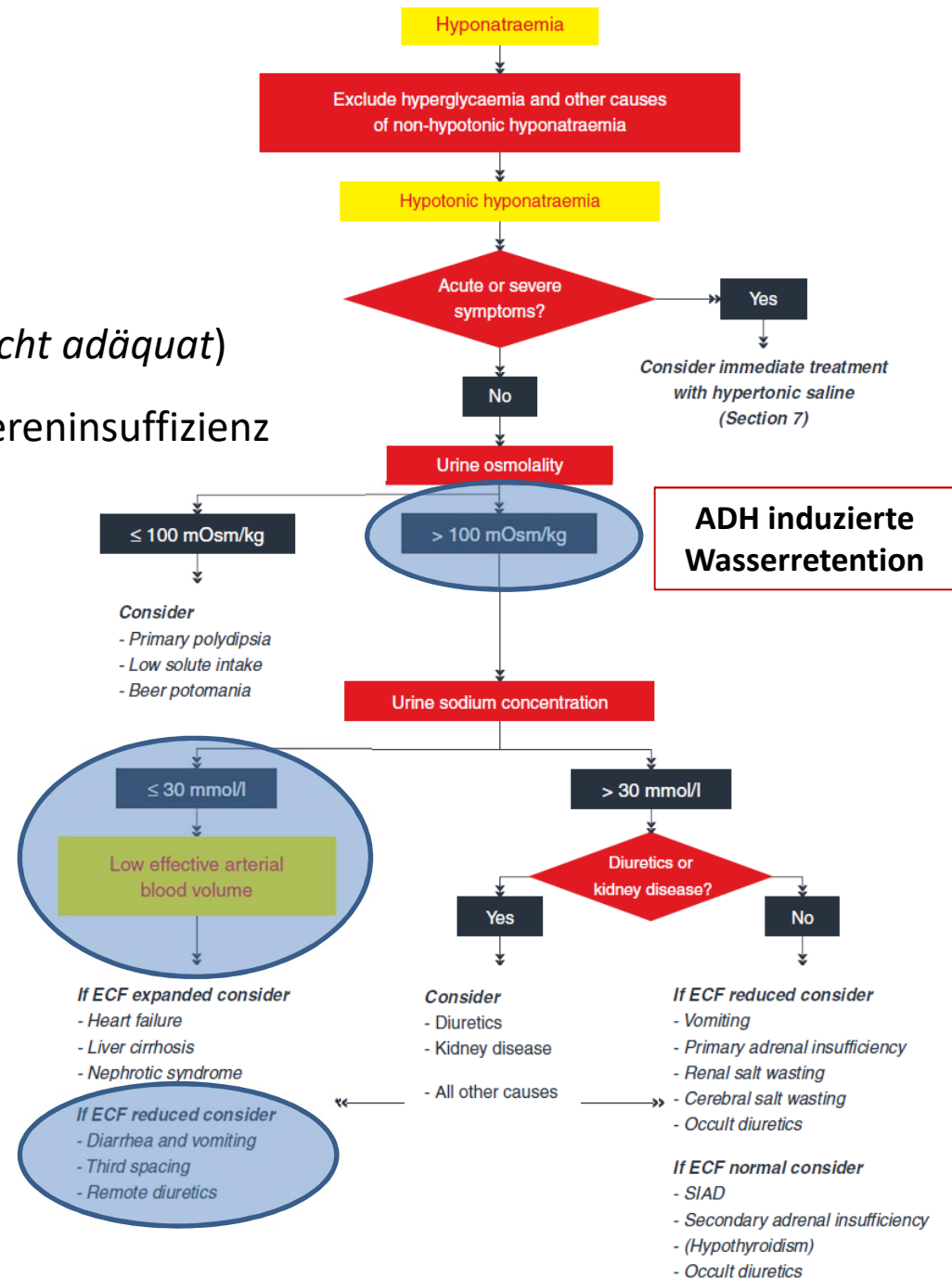
Relevante Medikamente

Medikamente bei Eintritt

Medikamentenname <i>Wirkstoff</i>	*	Mo	Mi	Ab	Na	Einheit	Anw.Art	Bemerkung <i>Aktion</i>
Insulin Actrapid HM (Inj Lös 100 IE/ml) Durchstf <i>Insulin normal (human) Inj Lös 100 UI</i>								Insulinpumpe mit Basalrate von 9.9
Sandimmun Neoral (Kaps 50 mg) <i>Ciclosporin Kaps 50 mg</i>		1		1			p.o.	
Sandimmun Neoral (Kaps 10 mg) <i>Ciclosporin Kaps 10 mg</i>		1		1			p.o.	
CellCept (Filmtabl 500 mg) <i>Mycophenolat mofetil Filmtabl 500 mg</i>		1		1			p.o.	
CellCept (Kaps 250 mg) <i>Mycophenolat mofetil Kaps 250 mg</i>		1		1			p.o.	
Tenormin mite (Tabl 50 mg) <i>Atenolol Tabl 50 mg</i>		1					p.o.	
Aspirin Cardio (Filmtabl 100 mg) <i>Acetylsalicylsäure Filmtabl 100 mg</i>		1				Tabl	p.o.	
CoAprovel (Filmtabl) 150/12.5 <i>Irbesartan, Hydrochlorothiazid Filmtabl 150 mg, 12.5 mg</i>		1		1			p.o.	wird aktuell pausiert
Sortis (Filmtabl 20 mg) Blist <i>Atorvastatin Filmtabl 20 mg</i>				1			p.o.	3x/Woche

Algorithmus

- Hypotone Hyponatriämie
 - Hohe Urinosmolalität (*verdünnt nicht adäquat*)
 - Patient septisch mit prärenal Niereninsuffizienz
(FE Na⁺ 0.2%, FE Harnstoff 19%)



Fallbespiel 3: Ursachen der Hyponatriämie

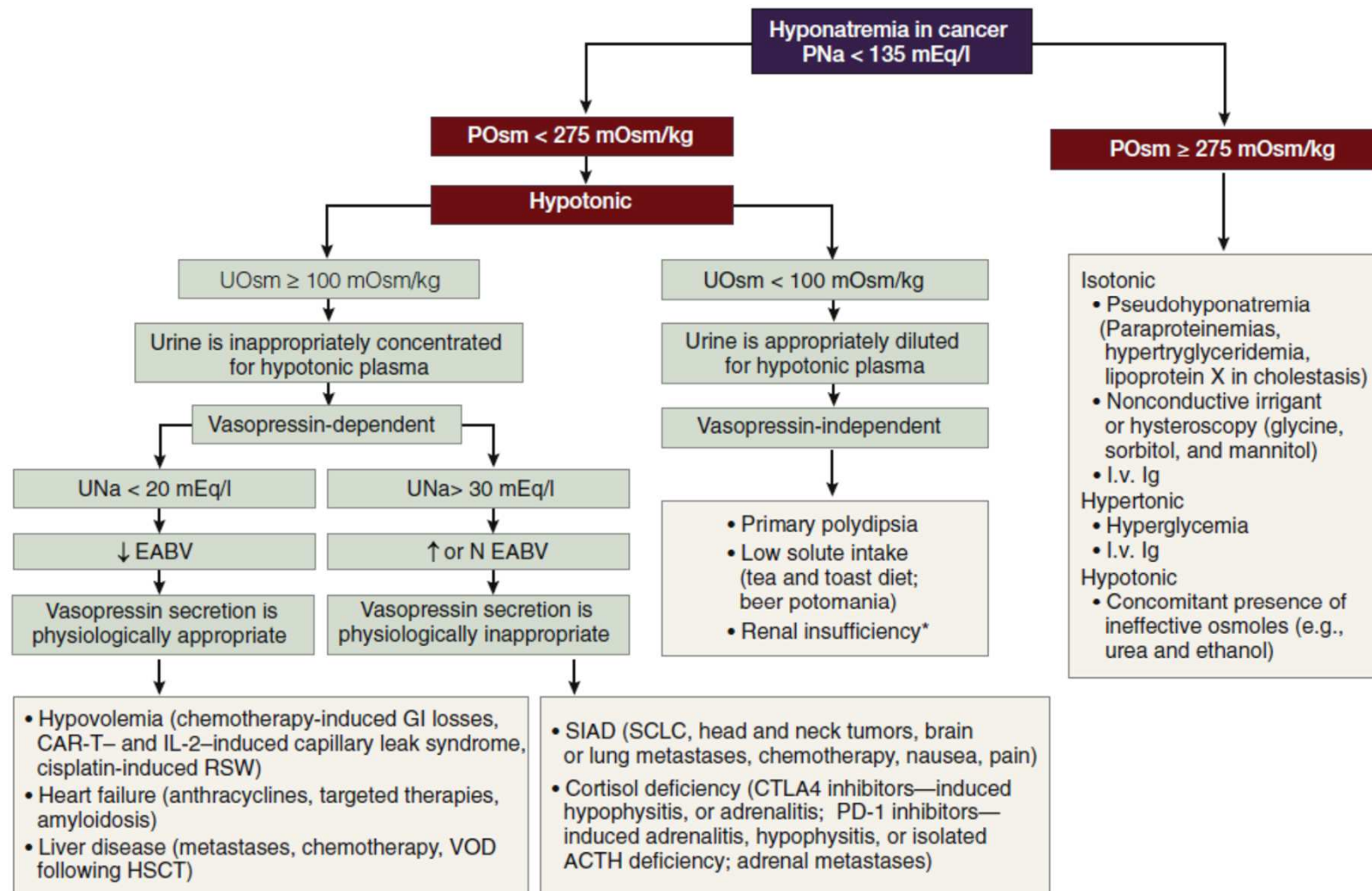
Mögliche Faktoren

- Reduziertes effektives zirkulierendes Blutvolumen
- HCT
- vorbestehende chron. Niereninsuffizienz

- Therapie: Immer zuerst Volumendefizit korrigieren mit Ringerfundin
- Ziel 6-8 mmol/L Anstieg von Na^+ pro 24 h
 - Stopp Thiazid

Zusammenfassung Hyponatriämie bei Krebspatienten

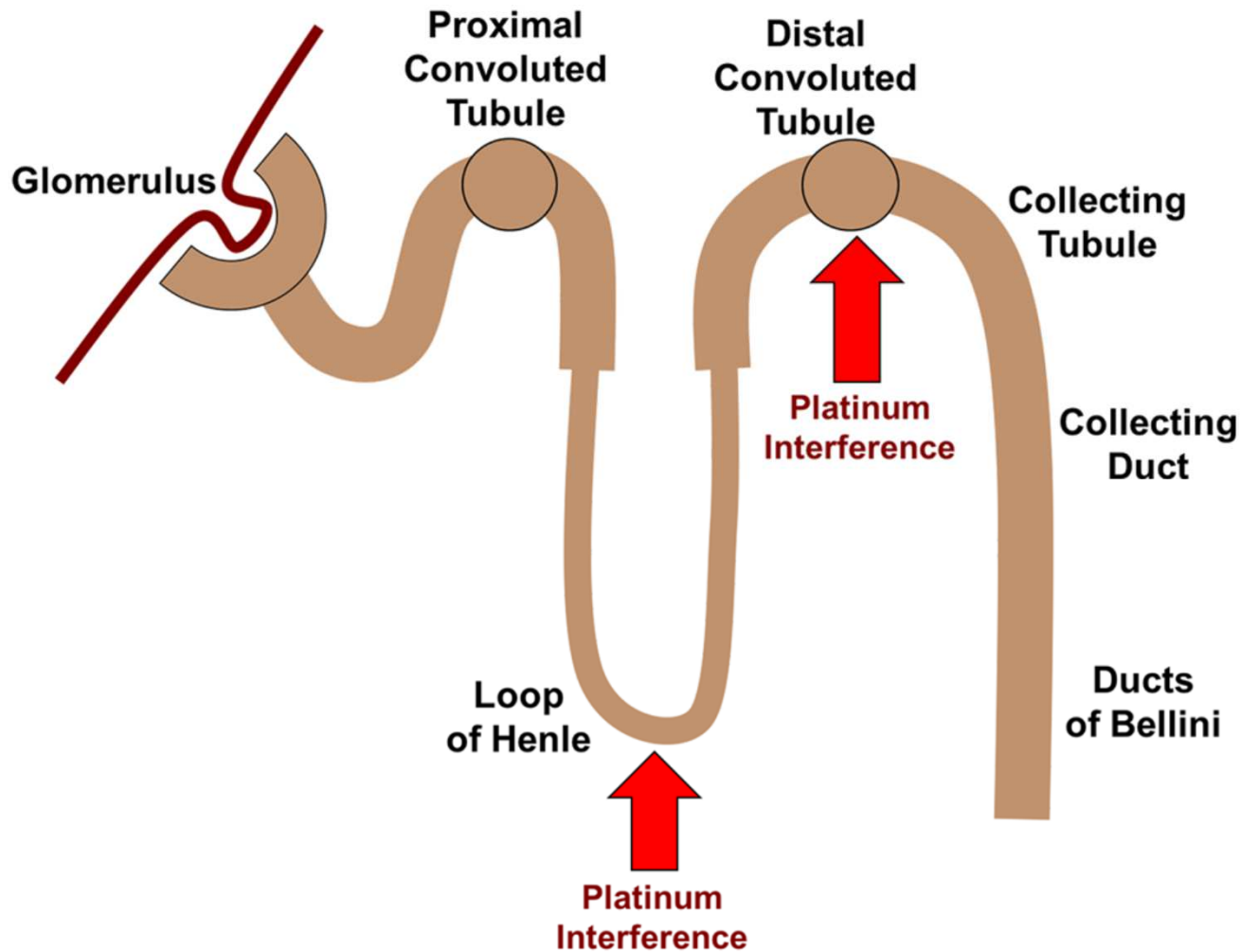
Kidney International 2020; 98:870-882



Hypokaliämie (<3.5 mmol/L)

- Prävalenz in Krebspatienten ca. 15%, bei akuter Leukämie bis 64%
- Wichtige Krebstherapien, die eine Hypokaliämie bewirken können
 - Platinderivate (Henle, distal tubulär), Ifosfamid, Bevacizumab [proximal tubulärer Schaden], Bendamustin [distal-tubulärer Schaden, erworbenes Gitelman-Syndrom]
 - Enteraler Kaliumverlust bei Diarrhoe: sekretorisch bei Lumretuzumab, Pertuzumab
 - Antimetabolite: Methotrexat, Pemetrexed: Renal tubuläre Azidose
 - Abirateron: Akkumulation mineralkortikoider Metabolite (Inhibition 17 α -Hydroxylase)
- An Magnesiummangel (*renal waisting*) denken bei therapierefraktärer Hypokaliämie (Cisplatin, Cetuximab und Panitumumab; Carboplatin [verminderte enterale Resorption von Mg])

Tubulotoxicität von Platinderivaten (Cisplatin)



Hypokaliämie: Definition und Klinik

- Symptome erst bei $[K^+] < 3.0$ mmol/L zu erwarten
 - Muskelschwäche (meist distal beginnend) wenn $[K^+] < 2.5$ mmol/L, Beteiligung der Atemmuskulatur und Muskulatur des GI-Traktes (Ileus)
 - Muskelkrämpfe, Rhabdomyolyse (Cave: Maskierung Kaliumdefizit)
- Kardiale Arrhythmien (Tachyarrhythmien, Bradykardien, Blockbilder)
EKG: U-Welle, ST-Senkung, T-Abflachung, QT-Verlängerung
- Renale Funktionsstörungen (Konzentrationsdefekte, intrazelluläre Azidose [Bicarbonatretention, Ammoniakproduktion], chronische Nephropathie)

Fallbeispiel 4

Am J Kidney Dis. 2017 Jan;69(1):A13-A16

- Ein 69 Jahre alter Mann wird elektiv zugewiesen zur Resektion einer Hirnmetastase bei metastasiertem Melanom. Vor 6 Jahren wurde bei lokalisiertem Prostatakarzinom eine Prostatektomie durchgeführt und zudem ein Karzinoid des Dünndarms reseziert
- Status: AZ gut, RR 155/95 mmHg, HF 90/min, T 37.3°C, AF 14/min, Sättigung 97% unter RL. Internistischer Status bis auf diskrete Knöchelödeme unauffällig, insbesondere keine Zeichen des Volumenmangels
- Medikamente
 - Omeprazol 20 mg 1/d
 - Levetiracetam 1000 mg 2/d

Laborwerte

Table 1. Laboratory Values

	Value	Reference Range
Initial Testing		
Sodium, mEq/L	144	132-148
Potassium, mEq/L	2.8	3.5-5
Chloride, mEq/L	99	98-111
Bicarbonate, mEq/L	33	23-32
Serum urea nitrogen, mg/dL	18	10-25
Creatinine, mg/dL	0.8	0.7-1.4
Calcium, mg/dL	7.9	8.4-10.5
Albumin, g/dL	3.8	3.5-5.0
Glucose, mg/dL	95	65-100
Additional studies		
Arterial blood gas		
pH	7.52	7.35-7.45
P _{CO} ₂ , mm Hg	38	35-45
P _O ₂ , mm Hg	90	75-100
HCO ₃ ⁻ , mEq/L	32	18-23
Urine potassium (random), mEq/L	104.4	17.0-99.0
Urine chloride (random), mEq/L	60	30-260

- Hypokaliämie und metabolische Alkalose ist eine häufige Kombiantion
- Entscheidend ist auf welche Weise Kalium verloren geht und ob die damit verbundene Säure-Base-Störung dazu passt

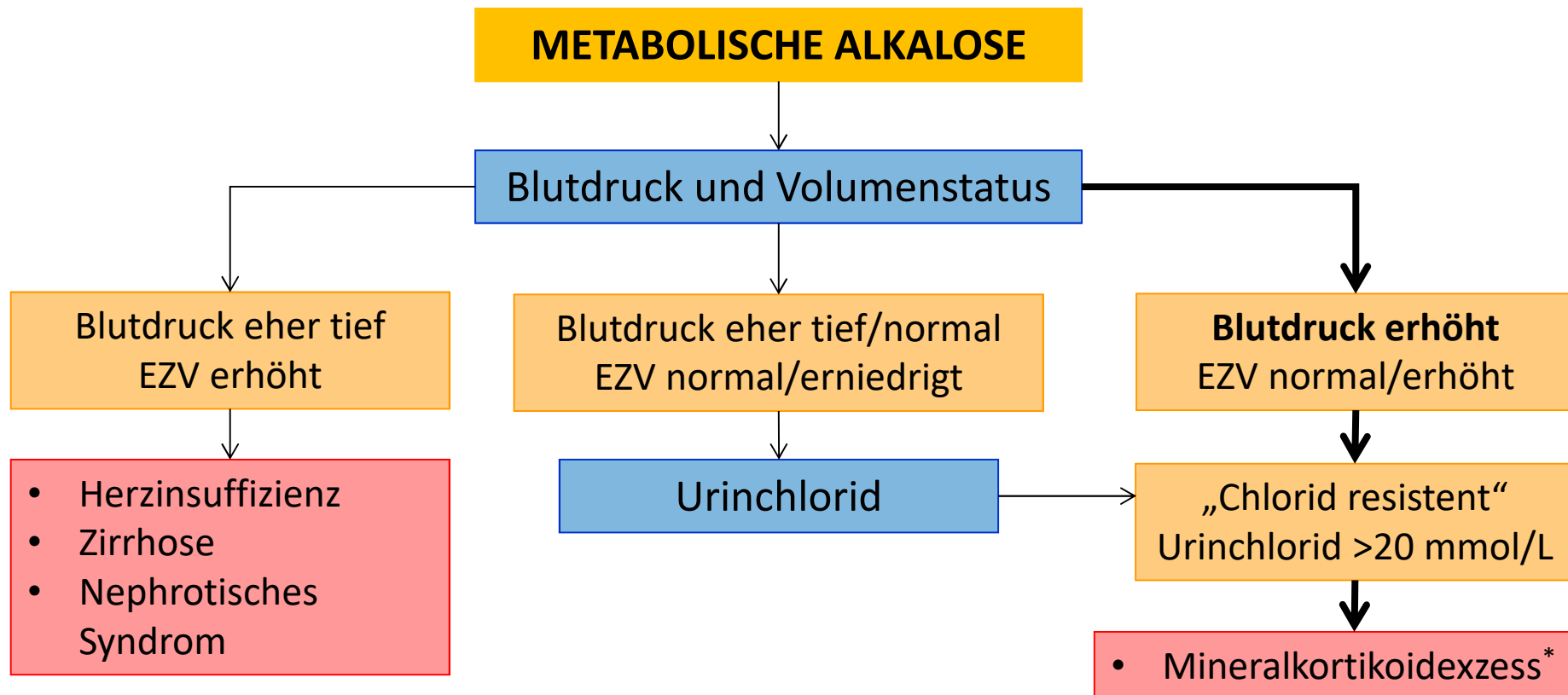
Prinzipielle Ursachen der Hypokaliämie

- Verteilungsstörung?
 - Alkalose
 - Insulintherapie
 - Vasoaktiva
- Gastrointestinaler Verlust?
 - V.a. Diarrhoe (weniger Erbrechen)
- Renaler Verlust?
 - Diuretika
 - RAAS-Aktivierung
- Verminderte Zufuhr?

Fallbeispiel 4: Renaler Verlust?

- Sehr hohes Kalium im Spot-Urin spricht für renalen Verlust ($U_K < 15 \text{ mmol/L}$ spricht für extrarenal, CAVE: Polyurie, vorgängig Diuretika; besser Verhältnis Kalium/Kreatinin im Spoturin: $> 1.5 \text{ mmol K / mmol Krea}$ spricht für renalen Kaliumverlust)
- Warum verliert der Patient soviel Kalium?
 - Keine Diuretika
 - RAAS?
 - **RAAS!** (Metabolische Alkalose mit begleitender Hypokaliämie bei normovolämem Patienten)

Abklärung metabolische Alkalose

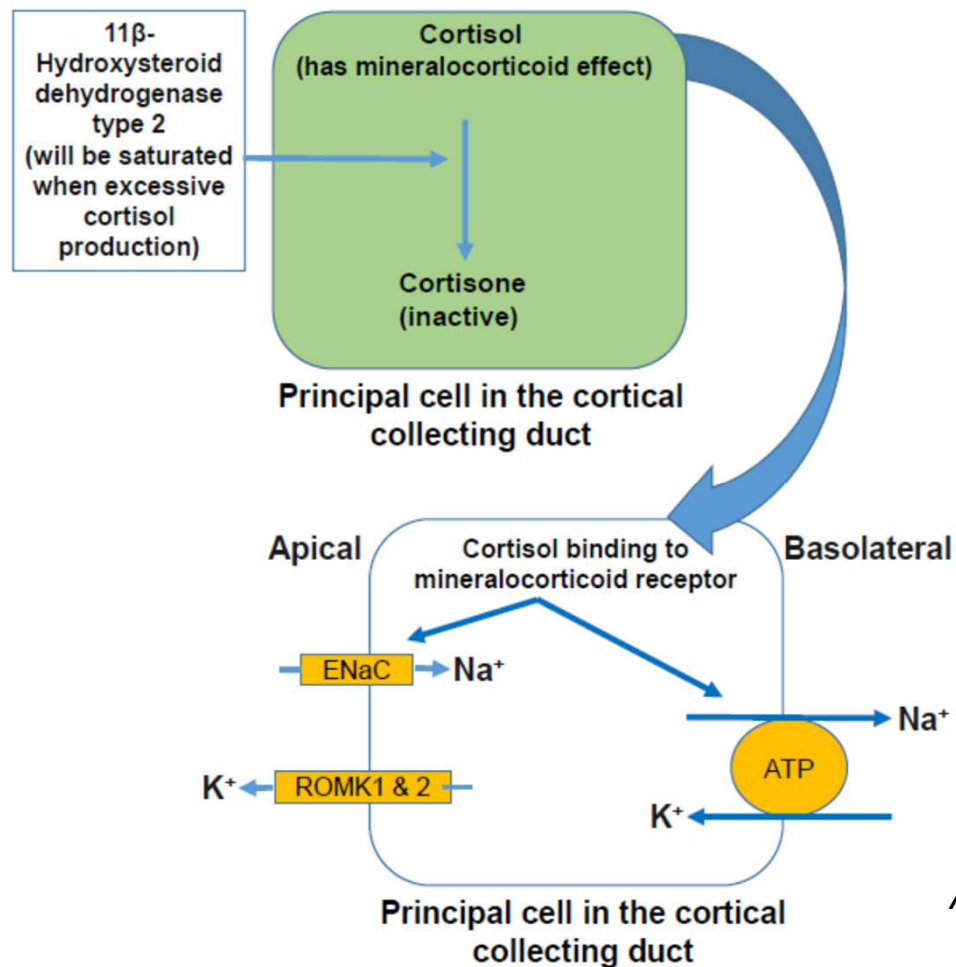


*R und A hoch: Nierenarterienstenose; R tief, A hoch: Conn; R und A tief: Cushing, 11 β -HSD2-Mangel, Lakritze, ...

Fallbeispiel: Via Hypokaliämie zur Diagnose

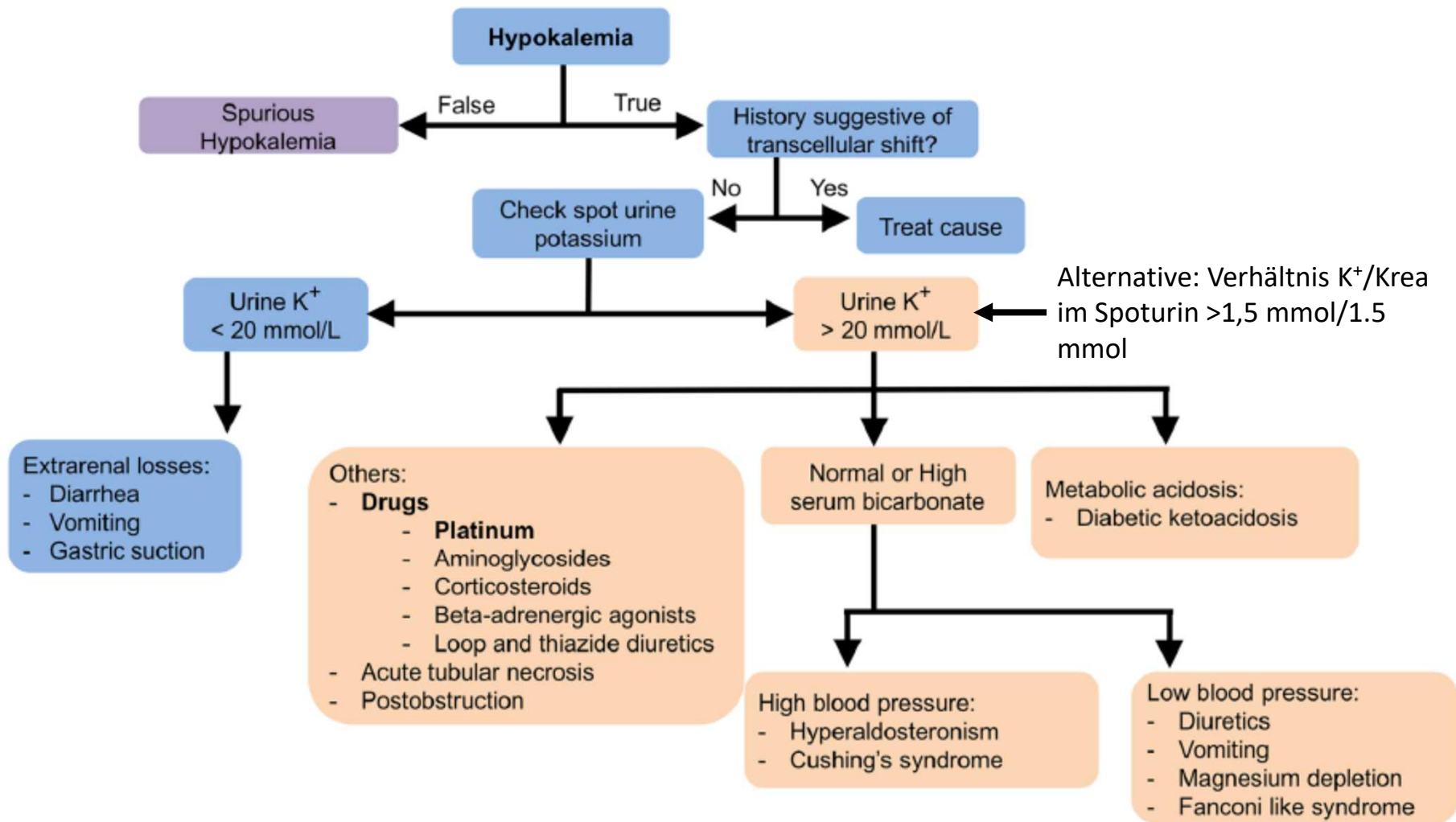
- Differentialdiagnose bei RAAS-Aktivierung und Normovolämie
 - Mineralkortikoidexzess
 - Messung Renin und Aldosteron: beides tief!
 - Nüchtern-Cortisol 42 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (normal 6-26)
 - **24-Cortisol 1'062 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (normal 0.6-2.5)**
 - **ACTH 92 pg/mL (normal 6-50)**
- Peritoneal metastasiertes Karzinoid mit ektopter ACTH-Produktion

Mineralkortikoider Effekt bei Cortisolüberschuss



Am J Kidney Dis. 2017;70(1)

Abklärung der Hypokaliämie



Prinzipielle Therapie der Hypokaliämie

- Kaliumsubstitution bei renalem oder GI-Verlust (oder schwerer Verteilungsstörung)
- Kaliumdefizit pro 1 mmol/L Abnahme ca. 200-400 mmol (variabel!)
 - **CAVE:** Ketoazidose und Verteilungsstörung kaschiert Kaliumdefizit!
- Intravenöse Gabe nur bei schwerer Hypokaliämie <2.5-3.0 mmol/L
 - 10-40 mmol/h über Perfusor (Peripher: max. 10 mmol/h, Konz. 40-60 mmol/L); maximale mögliche Menge beschränken pro Gabe)
- Orale Repletion
 - Kaliumchlorid bevorzugt (ausser bei Patienten mit metabolischer Azidose und Hypokaliämie oder gleichzeitigem schweren Phosphatmangel), Kaliumefferveten weniger effizient und bei metabolischer Alkalose kontraproduktiv (Citrat metabolisiert zu Bicarbonat, Chlorid bleibt extrazellulär und hält K⁺ extrazellulär). Dosis: 40-80 mmol in 3-4 Dosen pro Tag
 - Bei renalen Verlusten ggf. Amilorid dazugeben, bei primärem Hyperaldosteronismus Spironolacton oder Eplerenon

Fallbeispiel 5

- Ein 65 Jahre alter Mann mit Plattenepithelkarzinom des Oropharynx berichtet von einer aussergewöhnlichen Schwäche.
 - Vor 6 Monaten wurde eine Cisplatin-basierte Chemotherapie gestartet, die vor 4 Monaten mit Cetuximab (Erbix[®]) ergänzt wurde
 - Vor 8 Wochen aufgrund eines Barrett-Ösophagus Beginn mit Pantoprazol 40 mg/d
 - Vor 6 Wochen Beginn mit Hydrochlorothiazid 12.5 mg/d wegen arterieller Hypertonie
- Status: RR 142/78 mmHg, Puls 80/min, keine Orthostase, generalisierte Muskelschwäche, Euvolämie, Hyperreflexie

Fallbeispiel 5: Labor

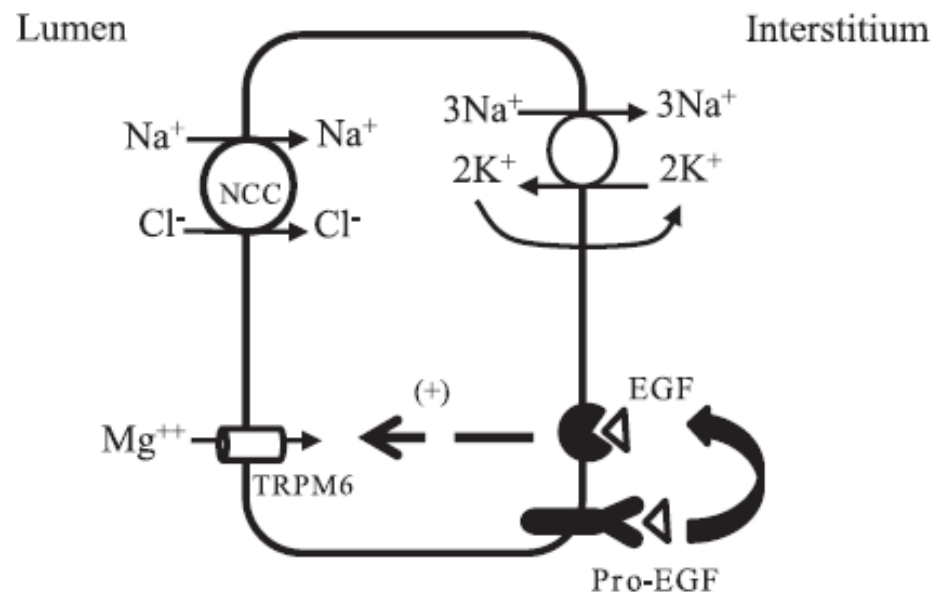
Natrium	139 mmol/L
Kalium	2.3 mmol/L
Chlorid	95 mmol/L
Kreatinin	97 μ mol/L
Harnstoff	9 mmol/L
Calcium	1.5 mmol/L
Albumin	42 g/L
pH	7.49
pCO ₂	46 mmHg
Bicarbonat	29 mmol/L

Urin	
Natrium	39 mmol/L
Kalium	55 mmol/L
Kreatinin	3.5 mmol/L
Chlorid	48 mmol/L

Fallbeispiel 5: Schwere Hypokaliämie und ...

- Sehr hohes Kalium im Spot-Urin spricht für renalen Verlust ebenso wie der deutlich erhöhte Kalium/Kreatinin-Quotient ($55/3.5 = 16$)
- Warum verliert der Patient soviel Kalium?
 - Nur wegen Hydrochlorothiazid?
 - Cisplatin? (Nicht im Intervall, Tubuli erholen sich)
 - **Magnesium 0.26 mmol/L** (erklärt Hypokaliämie **und** Hypokalzämie; Sekretionshemmung Parathormon und verminderte Parathormon-Wirkung)

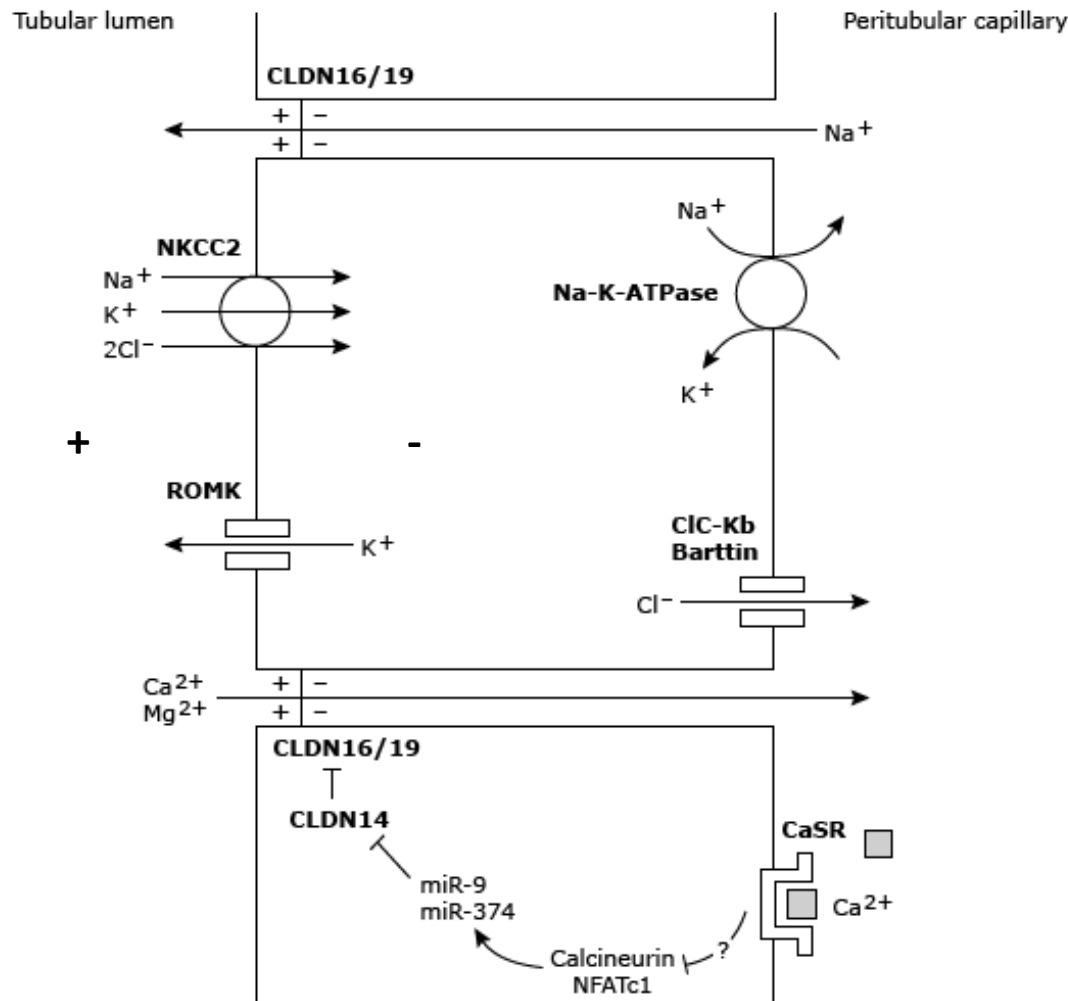
Cetuximab und Hypomagnesiämie



- Ca. 5-6% der Patienten entwickeln eine Hypomagnesiämie <0.37 mmol/L unter Cetuximab (Erbix[®])
- Auch unter Panitumumab (Vectibix[®]) beschrieben

Figure 2. | Under normal circumstances, proepidermal growth factor (pro-EGF) is directed to the basolateral surface of cells in the distal convoluted tubule. The binding of EGF to its receptor leads to activation of transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6 on the apical surface, thereby stimulating magnesium reabsorption. Cetuximab may cause renal magnesium wasting by preventing the interaction of normally secreted EGF with its receptor. NCC, thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter.

Magnesiumhandling in Henle'scher Schlaufe



- Lumen-positives Potential durch K⁺-Sekretion luminal (ROMK). Hemmung durch Mg²⁺ intrazellulär
- Parazellulärer Transport von Mg²⁺ und Ca²⁺ durch «Pore» aus Claudin 16/19 für divalente Kationen
- Stimulation des CaSR durch Calcium inhibiert parazellulären Influx von Mg²⁺

UpToDate, Juni 2021

Hypomagnesämie

- $\text{Mg}^{2+} < 0.66 \text{ mmol/L}$
- Klinische Symptome zu erwarten $< 0.5 \text{ mmol/L}$
- Prävalenz im ambulanten und stationären Patientengut ca. 6-12%, auf Intensivstationen bis 60%
- Ursachen
 - Verminderte Zufuhr
 - Verminderte intestinale Absorption
 - Renaler Verlust
 - Umverteilung nach intrazellulär

Klinik der Hypomangesämie

- Neuromuskuläre Übererregbarkeit
 - Tremor, Faszikulationen, Hyperreflexie, Tetanie, unwillkürliche Bewegungen
 - Konvulsionen
 - Neuropsychiatrische Störungen (Apathie, Delirium, Koma)
 - Selten vertikaler Nystagmus
- Kardiovaskuläre Manifestationen
 - Depolarisations- und Repolarisationsstörungen (QRS-Verbreiterung im EKG, spitze T-Wellen; Schwere Depletion mit PR-Verlängerung und Abnahme der T-Amplitude)
 - Kardiale Arrhythmien (TdP, andere ventrikuläre Formen) besonders bei kardialer Ischämie/Reperfusion
 - Assoziation mit arterieller Hypertonie
- Hypokalzämie (Vermindertes Calcitriol, Hypoparathyreoidismus, PTH-Resistenz, Hypokaliämie)

Magnesium und Kalziumstoffwechsel

- Hypomagnesämie ist häufig mit **Hypokalzämie** assoziiert
 - Vitamin D-Mangel [verminderte Konversion von 25-OH Vit D₃ zu 1,25 OH-Vit D₃]
 - PTH-Resistenz [verminderte Wirkung von PTH am Knochen bei Hypomagnesämie]
 - PTH-Mangel [schwere (<0.4 mmol/L) Hypomagnesämie vermindert PTH-Sekretion]

Ursachen der Hypomagnesämie

Gastrointestinale Ursachen (Verlust oder verminderte Absorption)

- Diarrhoe (etwa 15 mmol/L) > Erbrechen (1mmol/L)
- Malabsorption und Steatorrhoe
- Dünndarmbypass
- Akute Pankreatitis (unlösliche Fettsäuren-Mg Salze)
- Chronischer PPI-Gebrauch (primär in Kombination mit Diuretika; verminderte intestinale Absorption via Inhibition TRPM6; adj. OR für Hypomagnesämie unter PPI 1.78 (95% CI 1.08-2.92)¹

¹*Kidney Int 2013;83:692; PLoS One. 2014;9(11):e112558*

Ursachen der Hypomagnesämie

Renaler Magnesiumverlust (häufig)

- Schleifendiuretika (**Hyper**magnesurie und **Hyper**kalzurie)
- Thiazide (**Hyper**magnesurie und **Hypo**kalzurie)
- Tubulotoxische Medikamente
 - Aminoglykoside, Ampho B, Cisplatin, Pentamidin, Ciclosporin, Tacrolimus, EGF-Rezeptor-Antagonisten (Cetuximab, Panitumumab)
- Alkoholabusus (Tubulusdysfunktion, meist reversibel nach 4 Wochen Karenz¹; Diätproblem, Diarrhoe, Pankreatitis)
- Volumenexpansion
- Hyperkalzämie [via Aktivierung CaSR verminderte Mg-Reabsorption via ROMK-Inhibition in HLS]
- Postobstruktion
- Familiäre Erkrankungen
 - Gitelmansyndrom (defekter Thiazid-sensitiver Na⁺/Cl⁻ Kotransporter) und Barttersyndrom (defekter Na/K/2Cl⁻ Kotransporter)
 - Familiäre Hypomagnesämie mit Hyperkalzurie und Nephrokalzinose (FHHNC, Claudin-16 Defekt)
 - EGF-Rezeptor Genmutationen
 - ...

Abklärung einer Hypomagnesämie

- Anamnese (GI-Verlust, Malabsorption, PPI, Diuretika, nephrotoxische Medikamente, familiäre Erkrankungen, ...)
- Bestimmung der fraktionierten Magnesiumexkretion im Urin

$$FE (Mg) = \frac{Mg(U) \cdot Krea (P) \cdot 100\%}{0.7 \cdot Mg (P) \cdot Krea (U)}$$

- **FE(Mg) >4%** spricht für renalen Verlust, **FE(Mg) <2%** für gastrointestinale Problematik bei bestehender Hypomagnesämie¹

¹Magnes Res. 1997;10(4):315-20

Hypomagnesämie

- Refraktäre Hypokalämie?
 - Zugrunde liegende Hypomagnesämie suchen [vermehrter Kaliumverlust via ROMK distal tubulär]
 - Ausschlussdiagnose bei refraktärer Hypokalämie oder Hypokalzämie: intrazelluläre Magnesiumdepletion trotz normalem Serum-Magnesium

Anhang

- Orientierende Übersicht über relevante Elektrolytstörungen nach einer Zusammenstellung von Verzicco et al, Front Oncol 2020 May 19;10:779

Anhang: Elektrolytstörungen durch Platinderivate

TABLE 1 | Platinum derived drugs.

Electrolyte disorder	Drug	Incidence (%) Type of study	Mechanism(s)
Hyponatremia	Cisplatin Carboplatin	43-59 (B) (29, 30) 20 (C) (31)	SIADH; RSWS, DNA damage of the gene encoding the thiazide-sensitive chloride channel (29, 32–34)
Hypernatremia	Platinum-drugs	n.a.	Acquired NDI (32)
Hypokalemia	Cisplatin Carboplatin	27 (D,B) (31, 35)	Renal potassium wasting due to hypomagnesemia; Decreased intestinal absorption due to enterocyte cytotoxicity (35, 36)
Hypomagnesemia	Cisplatin Carboplatin	56-90 (B, D) (22, 23, 37) 7-29 (D) (38–40)	Calcium-sensing receptor impairment; TRPM6/EGF pathway downregulation (18, 22, 41) Gitelman-like syndrome (42)
Hypocalcemia	Cisplatin Carboplatin	6-20 (B, D) (43) 16-31 (B, D) (43)	Impaired PTH release due to hypomagnesemia (24, 44, 45) Altered bone metabolism due to hypomagnesemia; Low vitamin D due to decreased 1-alpha-OHase activity (24, 43, 46)
Hypophosphatemia	Cisplatin alone (combined with Cyclophosphamide)	10-77 (D) (47, 48)	Partial proximal tubular damage; Acquired FS (47, 49)

Incidence and type of study column: the letter after the percentage indicates the type of evidence available: A isolated case; B case series; C pharmacovigilance notifications or registry; D observational study, clinical trial, metaanalysis of clinical trials. n.a. not available. References in bracket square. FS = Fanconi Syndrome; NDI, Nephrogenic Diabetes Insipidus; PTH, Parathyroid hormone; RSWS = Renal Salt Wasting Syndrome; SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; TRPM6, Transient Receptor Potential Cation Channel, subfamily M, member 6/EGF = Epidermal Growth Factor.

Anhang: Elektrolytstörungen durch Alkylantien

TABLE 2 | Alkylating agents.

Electrolyte disorder	Drug	Incidence (%) Type of study	Mechanism(s)
Hyponatremia	<i>Cyclophosphamide</i>	Low dose 14; High dose 89 (D) (51–53)	Central SIADH; preventive infusion of hypotonic solutions (56) Upregulation of vasopressin V2 receptors (57, 58); Nephrogenic SIADH (59)
	<i>Ifosfamide, Chlorambucil, Busulfan, Melphalan</i>	15 (<120 mmol/L) (B) (54, 55)	SIADH (60)
Hypokalemia	<i>Ifosfamide</i>	15 (D) (61)	Proximal tubular damage (tubular acidosis, acquired FS) due to metabolite (chloroacetaldehyde) (34, 64, 65)
	<i>Bendamustine</i>	5 (<2.4 mmol/L) (D) (62, 63)	Renal distal tubulopathy (acquired Gitelman syndrome) (63)
Hypophosphatemia	<i>Ifosfamide</i>	1-16 (41, 66, 67)	Proximal tubular injury (acquired FS) (68)

Incidence and type of study column: the letter after the percentage indicates the type of evidence available: A isolated case; B case series; C pharmacovigilance notifications or registry; D observational study, clinical trial, meta-analysis of clinical trials. n.a. not available. References in bracket square. FS, Fanconi Syndrome; SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

Anhang: Hyponatriämie durch gezielte Therapien I

TABLE 3 | Target therapies (part I).

Electrolyte disorder	Drug	Incidence (%) Type of study	Mechanism(s)	
Hyponatremia	<i>Cixutumumab</i>	25 (D) (71)	Blockade of IGF-1 receptor (71, 73) SIADH; Nephrotic Syndrome (69, 70) CSWS (74)	
	<i>Bevacizumab</i>			
	<i>Ado-trastuzumab</i>			
	<i>Ipilimumab, Nivolumab</i>	n.a. (A)	Adrenal insufficiency due to autoimmune hypophysitis (75, 76) Interstitial nephritis, autoimmune adrenalitis (77, 78)	
	<i>Nivolumab</i>			
	<i>Icrucumab, Etaracizumab</i>			
	<i>Volociximab</i>	Brivanib and Cetuximab 63.4 (D); Pazopanib 31.7 (D); Gefitinib 1 (D) (6); Cediranib 65 (D); 35(<120 mmol/L) (72)	SIADH (34, 81–83)	
	<i>Brivanib, Imatinib, Dasatinib, Cediranib</i>			
	<i>Nilotinib, Sorafenib,</i>			
	<i>Sunitinib, Gefitinib, Pazopanib,</i>			
	<i>Afatinib, Bosutinib</i>			
	<i>Temsirolimus, Everolimus</i>			Aldosterone resistance (84, 85) SIADH (86–89)
	<i>Interferon-alpha,</i>			
	<i>Levamisole, Pentostatine</i>			Hyperglycemia (90) Unclear (91–93)
	<i>Interferon-alpha</i>			
<i>Elacytarabine,</i>				
<i>Interleukin-2,</i>	SIADH (?) (94, 95) TLS (96)			
<i>Eribulin mesylate</i>				
<i>Bortezomib</i>				

Incidence and type of study column: the letter after the percentage indicates the type of evidence available: A isolated case; B case series; C pharmacovigilance notifications or registry; D observational study, clinical trial, metaanalysis of clinical trials. n.a. not available. References in bracket square. CSWS Cerebral Salt wasting Syndrome; IGF-1, Insulin-like growth factor-1; SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; TLS, Tumor Lysis Syndrome.

Anhang: Elektrolytstörungen durch gezielte Therapien II

TABLE 4 | Target therapies (part II).

Electrolyte disorder	Drug	Incidence (%) Type of study	Mechanism(s)
Hypokalemia	<i>Cetuximab, Panitumumab</i>	6 (<3 mmol/L) (D) (97) 8 (all grade) (D) (97)	Renal potassium wasting due to hypomagnesemia (97, 99)
	<i>Lumretuzumab, Pertuzumab</i> (combined with paclitaxel)	57 (all grade) (D); 40 (< 3.0 mmol/L) (D) (98)	Drug-induced secretory diarrhea (98)
Hyperkalemia	<i>Bevacizumab</i>	n.a.	Proximal tubular damage (100)
	<i>Temsirolimus, Everolimus</i> <i>Tremelimumab, Blinatumomab,</i> <i>Volasertib, Eribulin Mesilate</i>	n.a.	Acquired FS (101) Unclear; Possible drug-induced diarrhea (102–105)
	<i>DRUG-INDUCING-TLS</i> (<i>MoAbs, TKI, PI, CAR-T</i>) <i>IMMUNOMODULATORS</i> (<i>Thalidomide, Lenaldomide</i>)	n.a.	TLS (34, 101)
Hypomagnesemia	<i>Cetuximab,</i> <i>Panitumumab</i>	2-6 (<0.9 mg/dl) (D) (99, 106)	Renal magnesium wasting due to TRPM6/EGF/EGFR blockade (99, 108)
	<i>Zalutumumab, Nimotuzumab</i>		
	<i>Cetuximab</i> (combined with irinotecan) <i>Lumretuzumab, Pertuzumab</i> (combined with paclitaxel)	5.9 (<0.9 mg/dl) [D] (107) 34; 3% (<0.9 mg/dl) (D) (98, 99, 106)	Drug-induced secretory diarrhea (98)

Incidence and type of study column: the letter after the percentage indicates the type of evidence available: A isolated case; B case series; C pharmacovigilance notifications or registry; D observational study, clinical trial, metanalysis of clinical trials. n.a. not available. References in bracket square. CAR-T, Chimeric Antigen Receptor-T; FS= Fanconi Syndrome; MoAbs, Monoclonal Antibodies; PI, Proteasome Inhibitors; TKI, Tyrosine Kinase Inhibitors; TLS, Tumor Lysis Syndrome; TRPM6, Transient Receptor Potential Cation Channel, subfamily M, member 6/EGF, Epidermal Growth Factor.

TABLE 5 | Target therapies (part III).

Electrolyte disorder	Drug	Incidence (%) Type of study	Mechanism(s)	
Hypocalcemia	<i>Cetuximab,</i> <i>Panitumumab</i>	17 (D) (99)	Hypomagnesemia-related hypoparathyroidism (99)	
	<i>Lumretuzumab, Pertuzumab</i> (combined with paclitaxel)	14 (D) (98)		
	<i>Imatinib</i>	40 (A,B) (109)	Direct effect on tyrosine kinase c-Kit of tubular cells (109); low-voltage-activated T channels blockade (110, 111)	
	<i>Sorafenib</i>		Endoplasmic reticulum stress with calcium mobilization (112)	
	<i>Nilotinib</i>		Immune-mediated parathyroid glands destruction; interference with CaSRs (113)	
	<i>Erlotinib, Axitinib, Sunitinib</i>		Unclear (114, 115)	
	Hypophosphatemia	<i>TKI</i> <i>Sorafenib Combined with</i> <i>Capecitabine</i>	23 (<2.0 mg/dl) (D) (116)	Bone Turnover inhibited; proximal tubule damage by PDGFR blockade (119, 120) Vitamin D malabsorption due to drug-induced secretory diarrhea (121)
<i>Vemurafenib, Dabrafenib</i> Proteasome Inhibitors (<i>Bortezomib,</i> <i>Oprozomib</i> <i>Carfilzomib</i>)		40 (A, B) (109)	Acquired FS (123)	
<i>Lenalidomide</i> mTOR inhibitors (<i>temsirolimus</i>)			Acquired FS (?) (124)	
MoAbs (<i>Nivolumab, Bevacizumab,</i> <i>Etaricizumab</i>)		2.3 (<2.0 mg/dl) (D) (117)	Phosphate wasting due to acute tubular necrosis (34) Acquired FS (?) (79, 100, 117)	
<i>Lumretuzumab, Pertuzumab</i> (combined with paclitaxel)		17(D) (98)	Vitamin D malabsorption due to drug-induced secretory diarrhea (98)	
<i>Mirvetuximab Soravtansine</i>		25 (<2.0 mg/dl) (D) (118)	Vitamin D malabsorption due to drug-induced secretory diarrhea (118)	
Hyperphosphatemia		MoABS (<i>Brentuximab,</i> <i>Obinutuzumab, Otlertuzumab,</i> <i>Ibritumomab, Ofatumomab</i>)	n.a.	Tumor Lysis Syndrome (28, 125)
		<i>TKI</i> Proteasome Inhibitors		
		<i>Lenalidomide and CAR-T cell</i>		

Incidence and type of study column: the letter after the percentage indicates the type of evidence available: A isolated case; B case series; C pharmacovigilance notifications or registry; D observational study, clinical trial, meta-analysis of clinical trials. n.a. not available. References in bracket square. CAR-T, Chimeric Antigen Receptor-T; CaSR=calcium sensing receptor; c-Kit, type III receptor tyrosine kinase; FS= Fanconi Syndrome; MoAbs, Monoclonal Antibodies; mTOR= mammalian target of Rapamycin; PDGFR, Platelet Derived Growth Factor Receptor; PTH, Parathyroid hormone; TKI, Tyrosine Kinase Inhibitors.

TABLE 6 | Miscellaneous.

Electrolyte disorder	Drug	Incidence (%) Type of study	Mechanism(s)
Hyponatremia	VINCA ALKALOIDS (<i>Vincristine, Vinblastin</i>) ANTIMETABOLITES <i>Methotrexate</i>	11-90 (D) (135–137)	SIADH (direct hypothalamic toxicity; potentiated by antifungal azoles) (138, 139) SIADH, CNS-derived natriuretic peptide secretion (142, 143)
	TOPOISOMERASE I inhibitor <i>Irinotecan</i>	6.6 (120-130 mEq/L) (D)(141)	SIADH (32, 141)
Hypokalemia	ANTIMETABOLITES <i>Methotrexate</i> <i>Pemetrexed</i> <i>Azacytidine</i>		Impairment of ion channels of skeletal muscle myocytes; renal tubular acidosis (144)
	ANTIANDROGENS (<i>Abiraterone</i>)	16.6-18 (D) (all grade) 2.6-4.4 (<3.0 mEq/L) (66, 147, 148).	Acute tubular necrosis; tubular acidosis or acquired FS (145, 146) 17 α -hydroxylase inhibition and accumulation of mineralocorticoids (149)
	<i>Octreotide</i>		Decreased cellular potassium uptake due to insulin suppression (34)
Hypocalcemia	VINCA ALKALOIDS (<i>Vinblastine</i>) ESTROGENIC AGENTS <i>Estramustine</i> ANTIBIOTICS <i>Mithramycin, Actinomycin D, Actinomycin-F</i>		Altered intracellular calcium homeostasis due to cell microtubular damage (118) Inhibition of PTH action on bone turnover (67, 150) Blockade of osteoclast function; resistance to PTH on bone turnover (151)
	ANTIMETABOLITES 5-Fluorouracil (combined with <i>leucovorin</i>)	65 (D) (152)	Low vitamin D3 due to reduced 1-alpha-and 25-hydroxylase activities (152)
	TRPV6 INHIBITOR (<i>Soricidin 13</i>)	13 (D) (153)	Altered Calcium absorption (153)
Hypophosphatemia	ESTROGENIC AGENTS (<i>Estramustine</i>) NITROSUREAS (<i>Streptozocin, Semustin, Carmustine, Lomustine</i>) ANTIMETABOLITES <i>Azacytidine</i>		High phosphaturia due to down-regulation of NaPi-IIa, NaPi-IIc cotransporter in proximal tubule (150) Phosphate wasting due to -interstitial nephritis and tubular atrophy; FS (154) Proximal Tubule Damage (145, 146)
	HALICONDRIN ANALOGUE (<i>Eribuline Mesylate</i>)	8.6 (D) (155, 156)	Unclear (155, 156)
	ANTIBIOTICS (Anthracyclines: <i>amrubicin, doxorubicin</i>)	<2.0 mg (A) (157)	Proximal Tubule Damage (157)

Incidence and type of study column: the letter after the percentage indicates the type of evidence available: A isolated case; B case series; C pharmacovigilance notifications or registry; D observational study, clinical trial, metaanalysis of clinical trials. n.a. not available. References in bracket square. CNS, Central Nervous System; FS= Fanconi Syndrome; NaPi, Sodium-Phosphate cotransporters; SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; TRPV6, inhibition of member six of Transient Receptor Potential Vanilloid family of calcium channel.