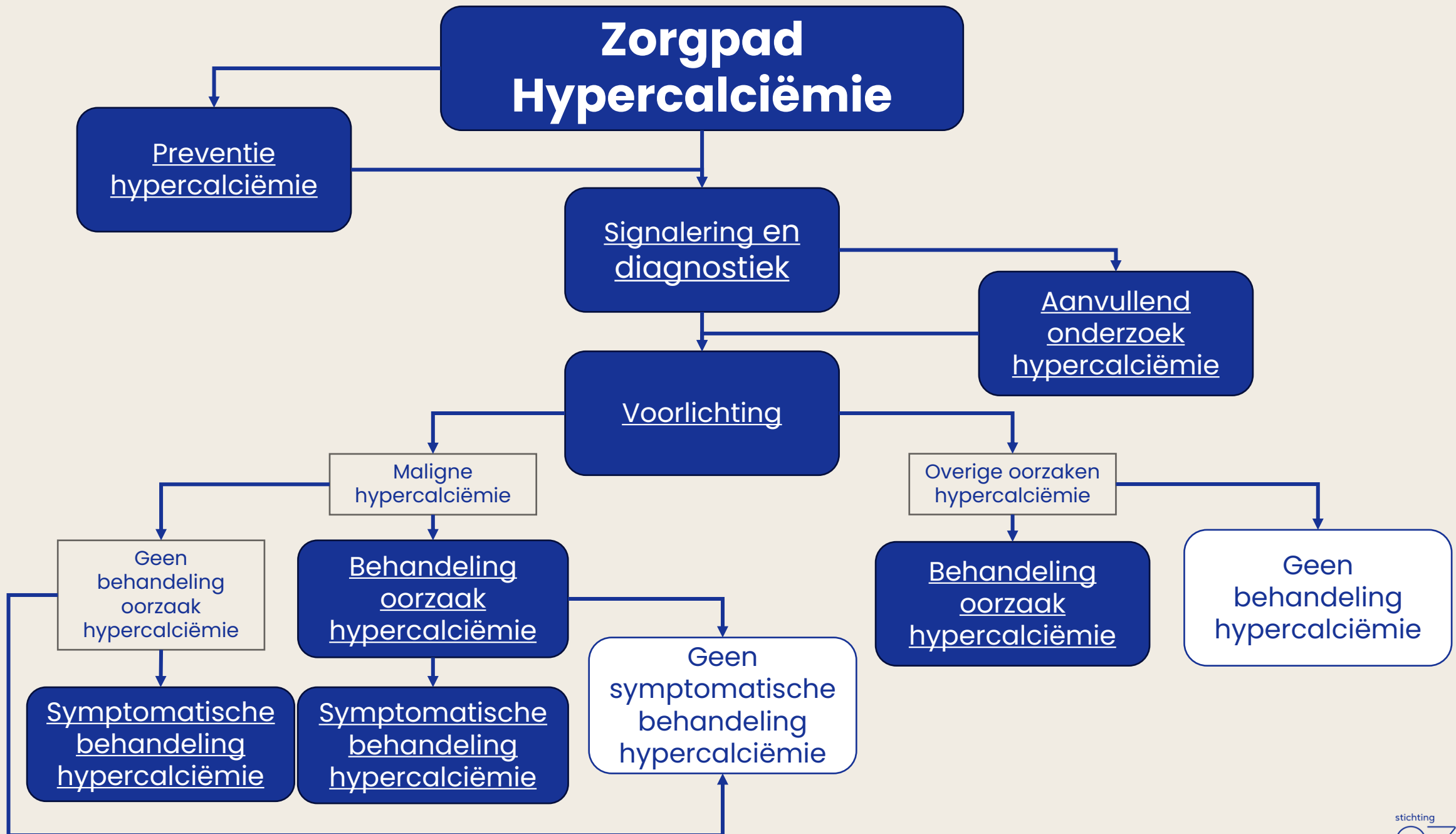
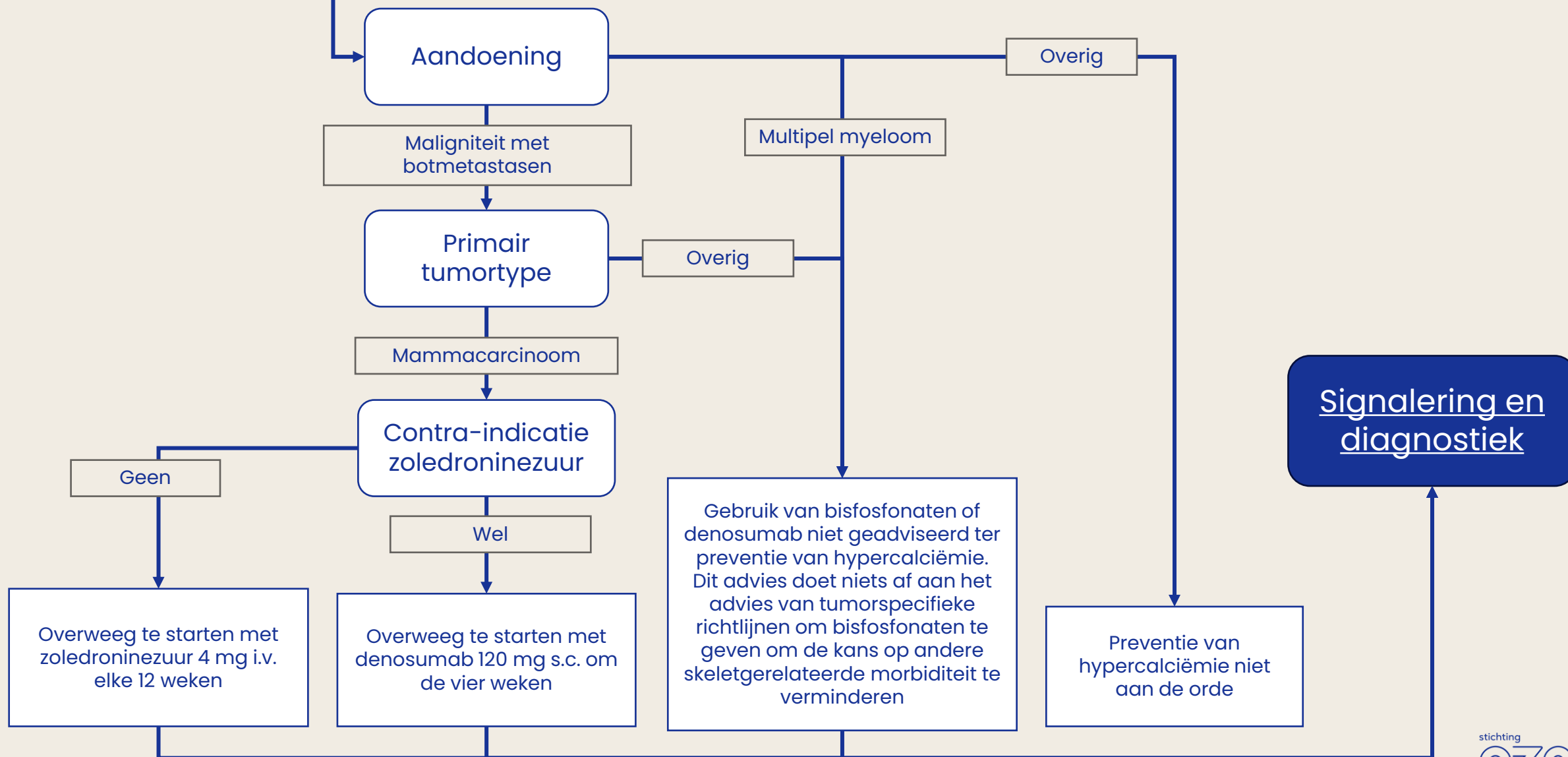




Preventie hypercalciëmie



Signalering en diagnostiek

Denk bij klachten van algehele malaise, vermoeidheid, misselijkheid, braken, anorexie, obstipatie, polyurie en polydipsie, spierzwakte en verwardheid aan de mogelijkheid van hypercalciëmie, vooral bij een patiënt met multipel myeloom of botmetastasen.

Beoordeel bij patiënten met (verdenking op) hypercalciëmie de hydratietoestand, inclusief bloeddruk (liggend en staand) en hartfrequentie.

Doe zo nodig een neurologisch onderzoek (spierkracht, coördinatie en reflexen) en beoordeel de mentale status.

Zet alleen laboratoriumonderzoek in als behandeling van hypercalciëmie mogelijk en aangewezen is in het licht van de wens van de patiënt, de symptomatologie en de levensverwachting. Bepaal hierbij geïoniseerd calcium/gecorrigeerd serumcalcium, serumkreatinine, serumnatrium en serumkalium.

Overweeg een ECG te maken bij patiënten met hypercalciëmie, bij vermoeden op ritmestoornissen of een (gecorrigeerd) calcium $>3,5$ mmol/l

Overweeg aanvullend onderzoek naar oorzaak hypercalciëmie

Aanvullend
onderzoek
hypercalciëmie

Voorlichting

Aanvullend onderzoek hypercalciëmie

Vraag bij de anamnese naar richtinggevende klachten, zoals gevoelde knobbeltjes in de borst of andere veranderingen aan de borsten, hoesten, botpijn, gewichtsverlies, en naar de voorgeschiedenis, medicatiegebruik (inclusief voedingssupplementen en/of medicatie die in de vrije verkoop is aangeschaft via internet of drogist) en intoxicaties.

Let bij het lichamelijk onderzoek op zwellingen in het kader van een maligniteit.

Zet op indicatie aanvullend onderzoek in:

Laboratoriumonderzoek:

bloedbeeld, M-proteïne in bloed en urine, PTH, PTHrP en vitamine-D

Beeldvormend onderzoek:

echo hals, CT-hals/thorax/abdomen, PET-CT of botscan

Voorlichting

Voorlichting

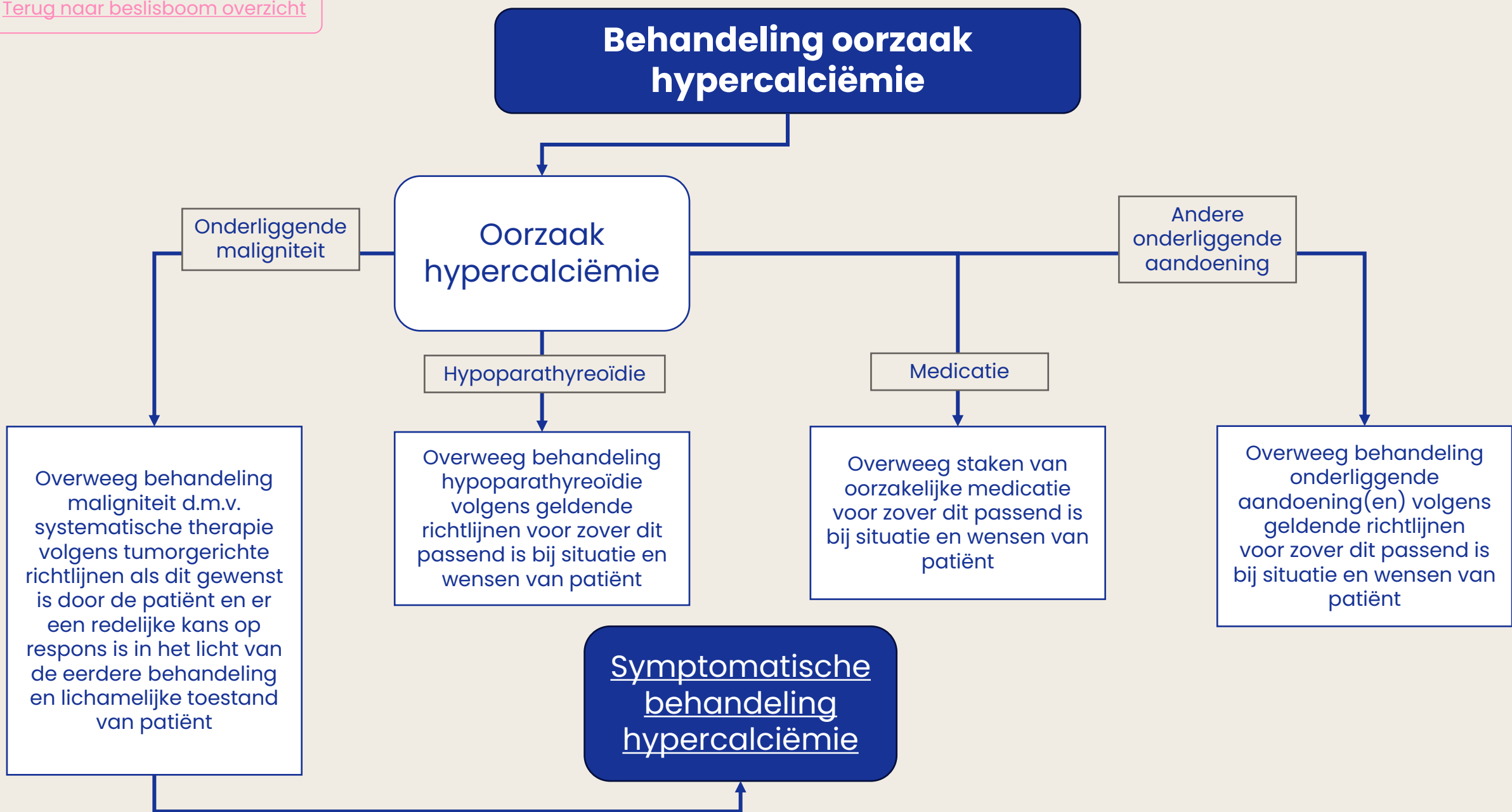
- Geef voorlichting aan patiënten en naasten over:
- wat hypercalciëmie is, hoe het ontstaat en hoe het behandeld kan worden;
 - het belang van voldoende inname van vocht;
 - terughoudendheid met inname van calcium en vitamine-D als er eerder hypercalciëmie is opgetreden of als er een actuele hypercalciëmie is;
 - wanneer, hoe en met wie contact op te nemen bij klachten, die zouden kunnen passen bij een recidief hypercalciëmie.

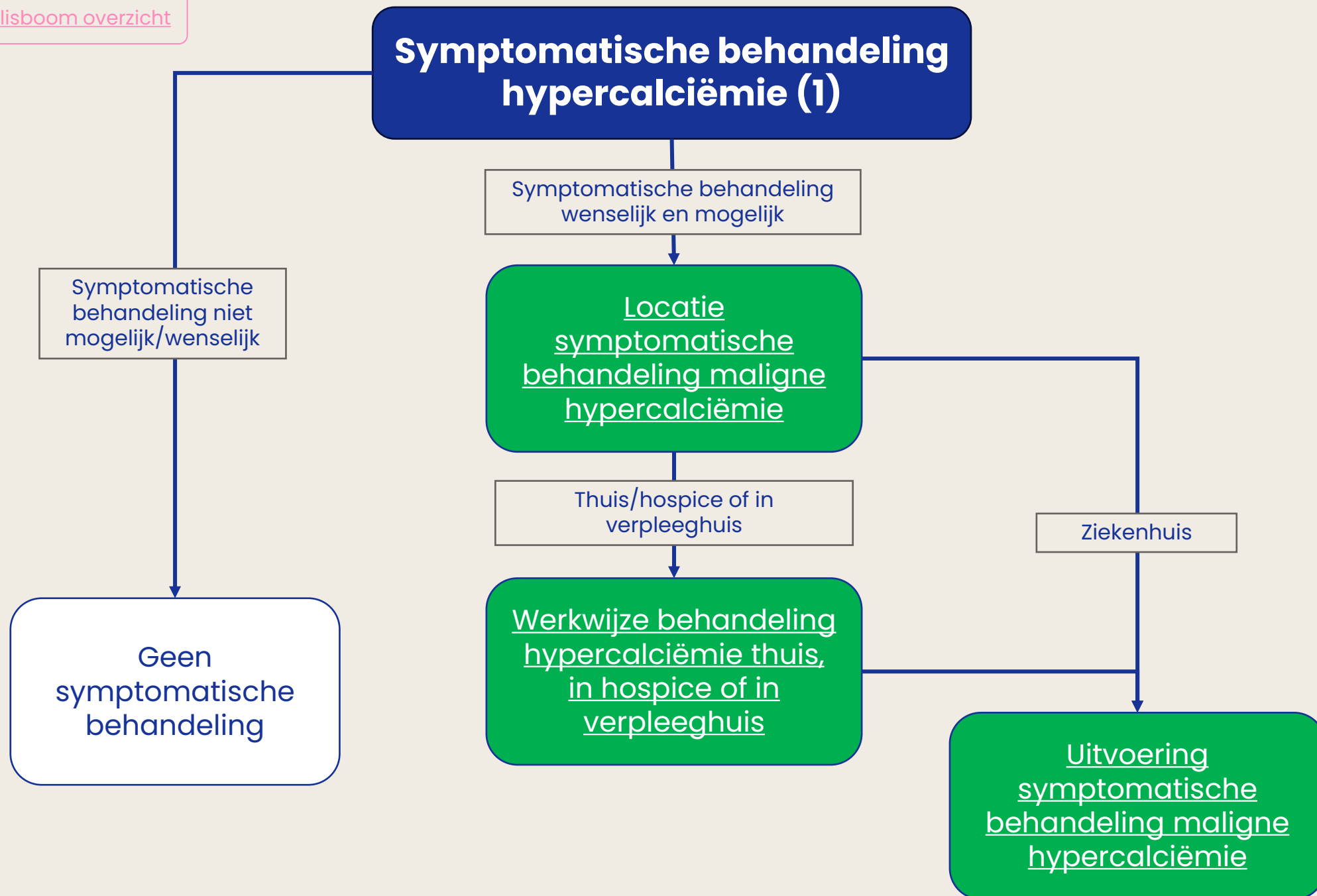
Wijs de patiënt op de informatie van [Overpalliatievezorg.nl](https://overpalliatievezorg.nl)

Houd bij de voorlichting rekening met de gezondheidsvaardigheden en achtergrond van patiënt

Behandeling
oorzaak
hypercalciëmie

Symptomatische
behandeling
hypercalciëmie

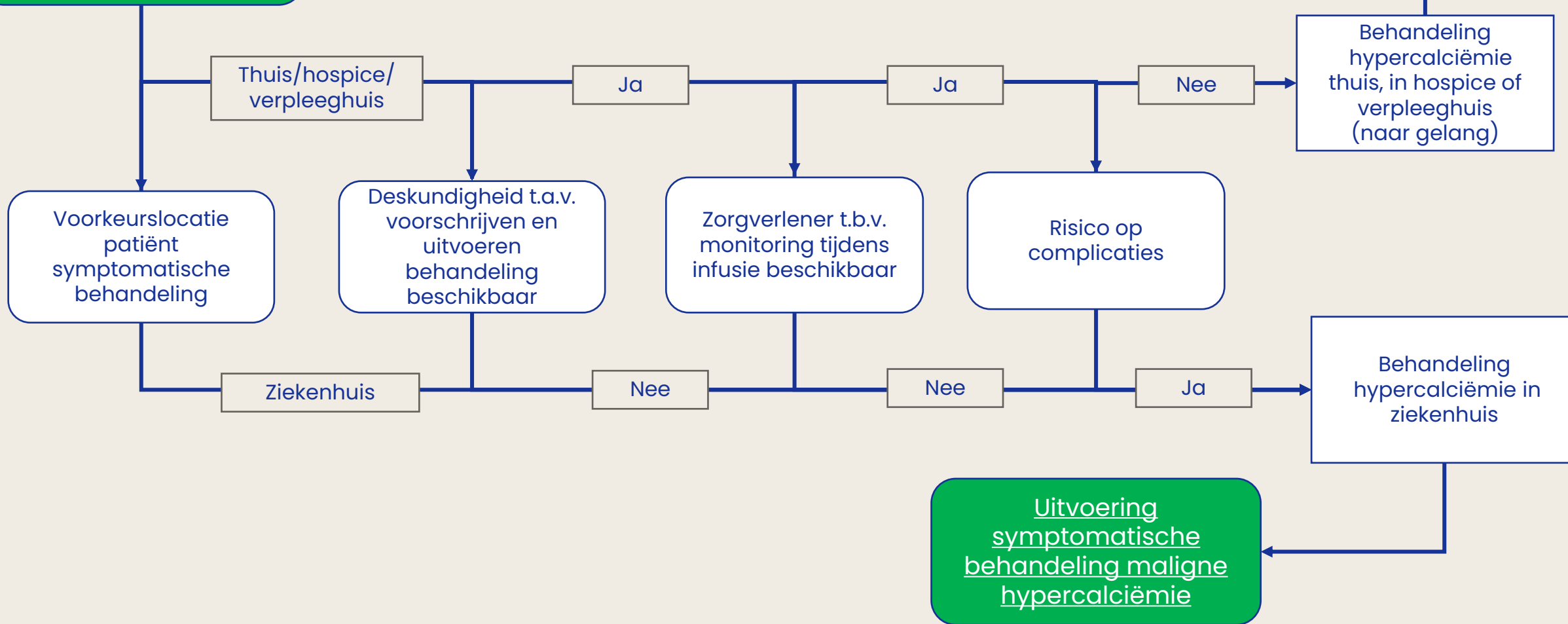




Symptomatische behandeling hypercalciëmie (2)

Locatie symptomatische behandeling maligne hypercalciëmie

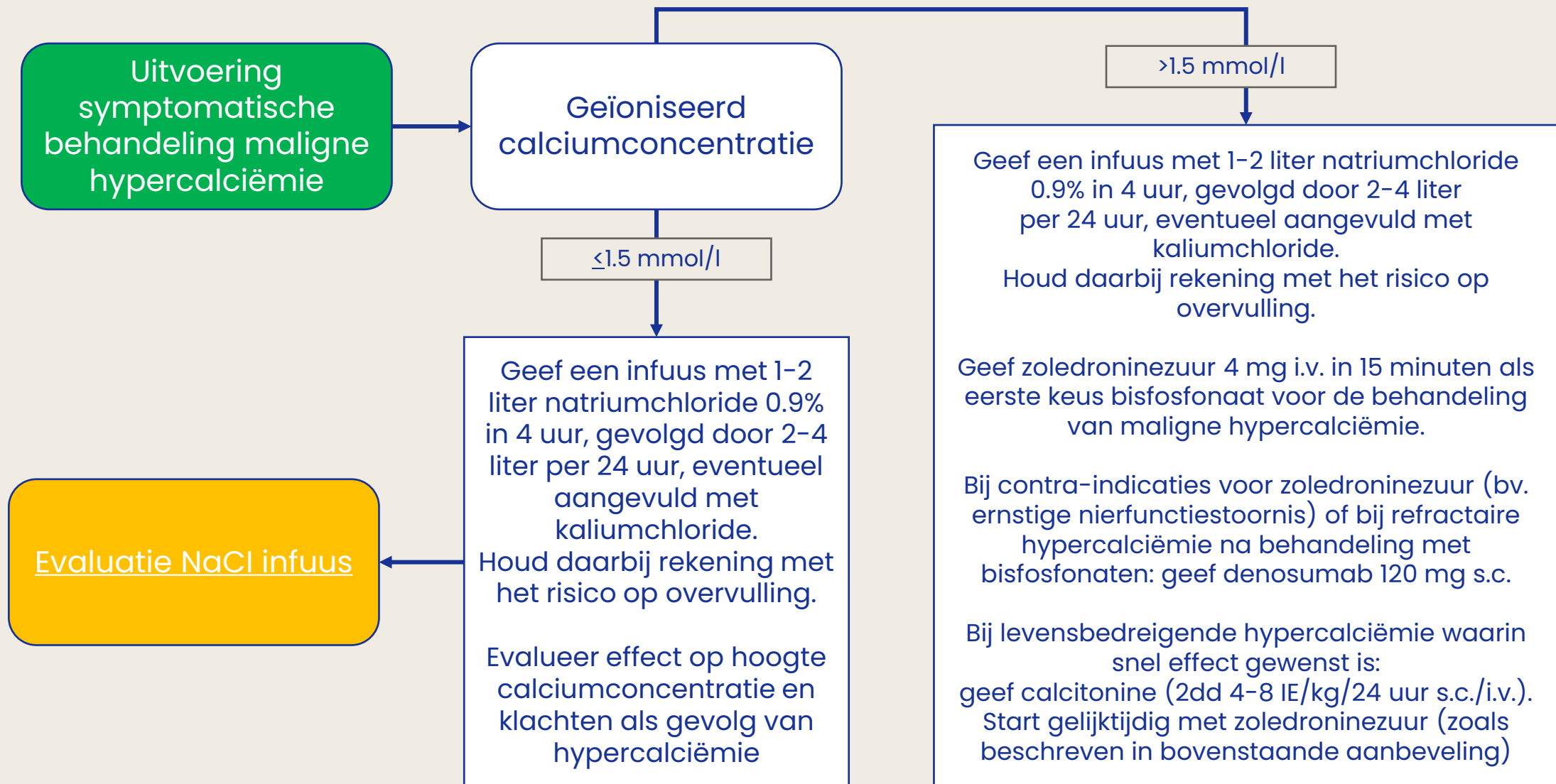
Werkwijze behandeling hypercalciëmie thuis, in hospice of in verpleeghuis



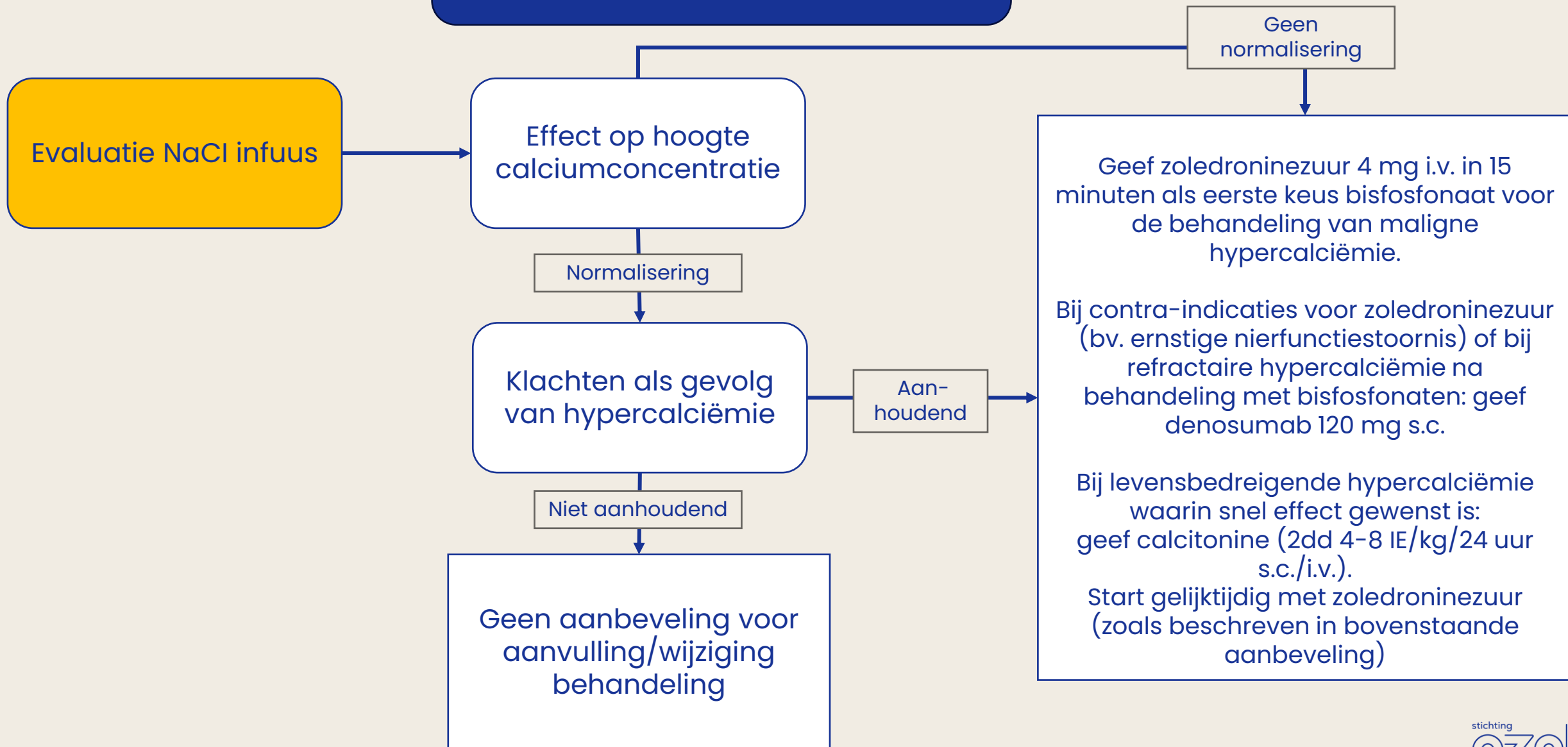
Symptomatische behandeling hypercalciëmie (3)



Symptomatische behandeling hypercalciëmie (4)



Symptomatische behandeling hypercalciëmie (5)



Onderbouwing

Aanbevelingen

- Overweeg om bij een patiënt met botmetastasen t.g.v. een mammacarcinoom te starten met zoledroninezuur 4 mg i.v. elke 12 weken om het optreden van hypercalciëmie te voorkomen. Daarmee wordt ook de kans op andere skeletgerelateerde morbiditeit (pathologische fractures, ruggenmergcompressie, noodzaak voor chirurgie van (dreigende) fractures en noodzaak voor radiotherapie ter verlichting van pijn) verlaagd.
- Overweeg om bij een contra-indicatie voor zoledroninezuur (bijvoorbeeld een kreatinineklaring <30 ml/min) bij een patiënt met botmetastasen t.g.v. een mammacarcinoom te starten met denosumab 120 mg s.c. om de vier weken om het optreden van hypercalciëmie te voorkomen.

Overwegingen

Preventie van hypercalciëmie in de palliatieve fase is alleen aan de orde bij patiënten met kanker. Bij patiënten met multipel myeloom of patiënten met botmetastasen (vooral bij een mammacarcinoom of prostaatcarcinoom) is het gebruikelijk om een bisfosfonaat (meestal zoledroninezuur i.v., soms pamidroninezuur i.v. of clodroninezuur p.o.) te geven om zogenaamde skeletal related events (SREs) te voorkomen. Bij SREs gaat het om pathologische fractures, hypercalciëmie, ruggenmergcompressie, noodzaak voor chirurgie van (dreigende) fractures of noodzaak voor radiotherapie ter verlichting van pijn. Bij patiënten met multipel myeloom en patiënten met botmetastasen t.g.v. mamma- of prostaatcarcinoom wordt door de landelijke richtlijnen voor respectievelijk mammacarcinoom en multipel myeloom behandeling met bisfosfonaten geadviseerd om skeletgerelateerde morbiditeit zo veel mogelijk te voorkomen. Bij een contra-indicatie voor bisfosfonaten wordt door sommige richtlijnen denosumab (een RANK-inhibitor) als alternatief genoemd. Richtlijnen voor andere soorten kanker geven geen adviezen over het gebruik van bisfosfonaten bij botmetastasen.

Bovengenoemde adviezen zijn gebaseerd op gerandomiseerde studies, systematische reviews en meta-analyses waarbij een cumulatieve score van SREs het primaire eindpunt was. Hierbij werden bij patiënten met een multipel myeloom en bij patiënten met botmetastasen van een mamma- of prostaatcarcinoom significante verschillen gevonden tussen bisfosfonaten/denosumab en placebo of geen behandeling.

Bij het literatuuronderzoek zijn alle studies, systematische reviews en meta-analyses opgenomen, waarbij hypercalciëmie als specifiek secundair eindpunt werd gerapporteerd. Alleen bij patiënten met een mammacarcinoom met botmetastasen werden significante verschillen t.a.v. het optreden van hypercalciëmie gevonden tussen een bisfosfonaat (pamidroninezuur en zoledroninezuur) en placebo. Het gebruik van een bisfosfonaat kan dus worden geadviseerd bij patiënten met een mammacarcinoom met botmetastasen, zowel om het risico op hypercalciëmie te verlagen als om het risico op andere skeletgerelateerde morbiditeit te verlagen. Daarbij moet wel worden aangetekend dat pamidroninezuur niet overal beschikbaar is en dat de infusieduur van pamidroninezuur aanzienlijk langer (60-120 minuten) is dan die van zoledroninezuur (15 minuten) waardoor de belasting voor de patiënt en de dagbehandeling groter is. Daarom wordt zoledroninezuur primair aanbevolen en wordt pamidroninezuur niet aanbevolen. De Nederlandse richtlijn Mammacarcinoom geeft geen helderheid over de optimale dosis, het optimale dosisinterval en de optimale duur van de behandeling met bisfosfonaten. De ESMO en het Amerikaanse NCCN panel adviseren 12-wekelijkse toediening van 4 mg zoledroninezuur i.v. Dit sluit aan bij de gangbare praktijk in Nederland.

De studies bij patiënten met borstkanker zijn vrijwel uitsluitend verricht bij vrouwen. Er is geen reden om te denken dat het preventieve effect van bisfosfonaten bij mannen met borstkanker met botmetastasen anders is dan bij vrouwen met borstkanker en botmetastasen. Daarom wordt zoledroninezuur ter preventie van hypercalciëmie ook aanbevolen bij mannen met borstkanker met botmetastasen.

Indien er een contra-indicatie is voor een bisfosfonaat (zoals een ernstige nierfunctiestoornis met een kreatinineklaring <30 ml/min) kan, gelet op de studie van Diel [2015], bij patiënten met botmetastasen t.g.v. een mammacarcinoom worden overwogen om te starten met denosumab om hypercalciëmie te voorkomen. Voor andere tumortypes kan (bij gebrek aan evidentie) het gebruik van bisfosfonaten niet worden geadviseerd om hypercalciëmie te voorkomen. Dat doet overigens natuurlijk niets af aan het advies van de desbetreffende richtlijnen om bisfosfonaten of denosumab te geven om de kans op andere skeletgerelateerde morbiditeit te voorkomen.

De beslisboom is gebaseerd op de richtlijn Hypercalciëmie.

De richtlijn is te vinden op [Palliaweb](#).

De omzetting van richtlijntekst naar beslisbomen is goedgekeurd door de richtlijnwerkgroep.

Onderbouwing

Aanbevelingen

- Denk bij klachten van algehele malaise, vermoeidheid, misselijkheid, braken, anorexie, obstipatie, polyurie en polydipsie, spierzwakte en verwardheid aan de mogelijkheid van hypercalciëmie, vooral bij een patiënt met multipel myeloom of botmetastasen.
- Beoordeel bij patiënten met (verdenking op) hypercalciëmie de hydratietoestand, inclusief bloeddruk (liggend en staand) en hartfrequentie.
- Doe zo nodig een neurologisch onderzoek (spierkracht, coördinatie en reflexen) en beoordeel de mentale status.
- Zet alleen laboratoriumonderzoek in als behandeling van hypercalciëmie mogelijk en aangewezen is in het licht van de wens van de patiënt, de symptomatologie en de levensverwachting.
- Bepaal bij verdenking op hypercalciëmie het geïoniseerd calcium, of, indien dit niet mogelijk is, het gecorrigeerde serumcalcium. Het serumcalcium wordt gecorrigeerd voor het serumalbumine aan de hand van de formule: gecorrigeerde calciumconcentratie (mmol/l) = $0,025 \times (\text{serumconcentratie albumine (g/l)} - 40) + \text{serumconcentratie calcium (mmol/l)}$.
- Bepaal daarnaast een serumkreatinine, serumnatrium en serumkalium.
- Overweeg een ECG te maken bij patiënten met hypercalciëmie, bij vermoeden op ritmestoornissen of een (gecorrigeerd) calcium >3,5 mmol/l (dit komt ongeveer overeen met een geïoniseerd calcium van 1,75 mmol/l).

Overwegingen

Anamnese

Hypercalciëmie kan bij toeval worden ontdekt bij laboratoriumonderzoek dat om andere redenen wordt verricht. Meestal wordt onderzoek naar hypercalciëmie echter ingezet bij klachten die op hypercalciëmie kunnen wijzen, zoals algehele malaise, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verminderde eetlust (anorexie), obstipatie, spierzwakte, ataxie, sufheid en/of verwardheid of delier. Daarnaast kan er sprake zijn van polyurie (veel plassen) [Pelosof 2011, Rosner 2012, Zagzag 2018]. Als gevolg van de polyurie kunnen dorst en polydipsie (veel drinken) optreden. Als niet voldoende wordt gedronken kunnen klachten van dehydratie optreden, met name orthostatische hypotensie (licht in het hoofd bij overeind komen). De klachten hangen zowel samen met de hoogte van het serumcalcium als met de snelheid waarmee het serumcalcium stijgt [Klemencic 2019, Pelosof 2011, Rosner 2012]. Omdat deze klachten specifiek zijn en ook veroorzaakt kunnen worden door de onderliggende maligniteit, behandeling of bijvoorbeeld het gebruik van opiaten, is het aannemelijk dat de diagnose nogal eens gemist wordt. Indien de oorzaak van hypercalciëmie niet duidelijk is, wordt gevraagd naar richtinggevende klachten zoals gevoelde knobbeltjes in de borst of andere veranderingen aan de borsten, hoesten, botpijn, gewichtsverlies, en naar de voorgeschiedenis, medicatiegebruik en intoxicaties. Vraag bij medicatiegebruik ook expliciet naar voedingssupplementen en/of medicatie die in de vrije verkoop is aangeschaft via internet of bij de drogist.

Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek wordt de hydratietoestand beoordeeld, inclusief bloeddruk liggend en staand en hartfrequentie. Zo nodig wordt een neurologisch onderzoek (spierkracht, coördinatie en reflexen) verricht en wordt er gekeken naar de mentale status (stoornis in bewustzijn en aandacht, als markers voor een eventueel delier). Indien de oorzaak van hypercalciëmie niet duidelijk is wordt bij het lichamelijk onderzoek gekeken naar mogelijke oorzaken, met name zwellingen in het kader van een maligniteit.

De beslisboom is gebaseerd op de richtlijn Hypercalciëmie.

De richtlijn is te vinden op [Palliaweb](#).

De omzetting van richtlijntekst naar beslisbomen is goedgekeurd door de richtlijnwerkgroep.

Onderbouwing

Aanbevelingen

- Zet aanvullend onderzoek in als de oorzaak van hypercalciëmie niet duidelijk is en als dit therapeutische consequenties heeft:
 - Vraag bij de anamnese naar richtinggevende klachten, zoals gevoelde knobbeltjes in de borst of andere veranderingen aan de borsten, hoesten, botpijn, gewichtsverlies, en naar de voorgeschiedenis, medicatiegebruik (inclusief voedingssupplementen en/of medicatie die in de vrije verkoop is aangeschaft via internet of drogist) en intoxicaties.
 - Let bij het lichamelijk onderzoek op zwellingen in het kader van een maligniteit.
 - Zet op indicatie aanvullend onderzoek in:
 - Laboratoriumonderzoek: bloedbeeld, M-proteïne in bloed en urine, PTH, PTHrP en vitamine D;
 - Beeldvormend onderzoek: echo hals, CT-hals/thorax/abdomen, PET-CT of botscan.

Overwegingen

Aanvullend onderzoek

Of en welke diagnostiek verricht wordt is vooral afhankelijk van de wensen, voorkeuren en conditie van de patiënt. Wat wil de patiënt wel of niet weten en wat zijn vervolgens de consequenties? Indien er geen oorzakelijke behandelopties mogelijk zijn, heeft een uitsluitend symptomatische aanpak de voorkeur.

Uit het bloed wordt het serumcalcium (geïoniseerd of gecorrigeerd voor albumine) bepaald. In sommige laboratoria wordt het gecorrigeerd calcium automatisch getoond als er ook een albumine is bepaald. Mocht dit niet het geval zijn, dan kan het serumcalcium gecorrigeerd worden voor het serumalbumine aan de hand van de formule: gecorrigeerde calciumconcentratie (mmol/l) = $0,025 \times (\text{serumconcentratie albumine (g/l)} - 40) + \text{serumconcentratie calcium (mmol/l)}$. Daarnaast wordt de nierfunctie bepaald omdat hypercalciëmie kan leiden tot hypovolemie en nierinsufficiëntie. Ook de andere elektrolyten (met name serumnatrium en serumkalium) kunnen worden bepaald, omdat er sprake kan zijn van hypo- of juist hypernatriëmie/kaliëmie.

Voor verdere diagnostiek naar de oorzaak kunnen een bloedbeeld, M-proteïne in bloed en urine, PTH, PTH related peptide (PTHrP) en (actief) vitamine D worden bepaald. Bij een hoog PTH wordt gedacht aan een primaire hyperparathyreoïdie, of aan een bijschildkliercarcinoom (zeldzaam). Als het PTH laag is, kan aanvullend een PTHrP worden bepaald om te kijken of er sprake is van humorale hypercalciëmie door maligniteiten. Als het PTHrP normaal is (niet verhoogd of verlaagd), kan aanvullend het 25-(OH)₂D worden bepaald om te kijken of er sprake is van een calcitriol (actief vitamine D) producerende tumor (vooral maligne lymfomen) [Pelosof 2011, Rosner 2012, Zagzag 2018].

Vervolgens kan bij verdenking op een maligniteit gericht verdere beeldvormende diagnostiek plaatsvinden in de vorm van een echo hals, CThals/thorax/abdomen, PET-CT of botscan.

Bij een verdenking op ritmestoornissen of bij een serumcalcium $>3,5$ mmol/l (dit komt ongeveer overeen met een geïoniseerd calcium van 1,75 mmol/l) wordt een ECG gemaakt [Dierckx2004]. Op het ECG kan een afwisselend QT-interval te zien zijn, een verlengd PR-interval en/of een verbreed QRS-complex [Kiewiet 2004].

De beslisboom is gebaseerd op de richtlijn Hypercalciëmie.

De richtlijn is te vinden op [Palliaweb](#).

De omzetting van richtlijntekst naar beslisbomen is goedgekeurd door de richtlijnwerkgroep.

Onderbouwing

Aanbevelingen

- Heb tijd en aandacht voor de patiënt en diens naasten.
- Stem de voorlichting af op de behoefte van de patiënt en diens naasten.
- Geef voorlichting aan patiënten en naasten over:
 - wat hypercalciëmie is, hoe het ontstaat en hoe het behandeld kan worden;
 - het belang van voldoende inname van vocht;
 - terughoudendheid met inname van calcium en vitamine D als er eerder hypercalciëmie is opgetreden of als er een actuele hypercalciëmie is;
 - wanneer, hoe en met wie contact op te nemen bij klachten, die zouden kunnen passen bij een recidief hypercalciëmie.
- Wijs de patiënt op de informatie van Overpalliatievezorg (<https://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/te-hoog-calcium-hypercalciemie>).
- Houd bij de voorlichting rekening met de gezondheidsvaardigheden van de patiënt (onder andere het gemak waarmee geschreven tekst begrepen wordt) en sociaaleconomische en culturele achtergrond. Zie voor handvatten hiervoor de links, die genoemd worden bij de Overwegingen.

Overwegingen

Tijd en aandacht voor de patiënt en diens naasten zijn voorwaarden voor goede voorlichting. Het is belangrijk om mensen goed voor te lichten over hypercalciëmie en de behandeling ervan. De voorlichting wordt afgestemd op de behoefte van de patiënt en diens naasten. Er is geen onderzoek verricht naar voorlichting over hypercalciëmie. Het onderstaande representeert de mening van de werkgroep. Bij de voorlichting wordt aandacht besteed aan:

- wat hypercalciëmie is, waardoor het ontstaat en hoe het behandeld kan worden;
- het belang van voldoende inname van vocht, omdat er bij hypercalciëmie vaak sprake is van uitdroging door polyurie (veel plassen);
- bij een eerder opgetreden hypercalciëmie of actuele hypercalciëmie: terughoudendheid met inname van calcium en vitamine D omdat dit hypercalciëmie kan doen verergeren of opnieuw doen optreden;
- bij welke klachten, met wie en hoe contact op nemen. Dit is vooral van toepassing wanneer patiënten al hypercalciëmie hebben gehad en er een risico is op een recidief. Verder kan de patiënt gewezen worden op informatie zoals die te vinden is op Overpalliatievezorg (<https://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/te-hoog-calcium-hypercalciemie>).

Bij de voorlichting dient rekening gehouden te worden met de gezondheidsvaardigheden van de patiënt (onder andere het gemak waarmee geschreven tekst begrepen wordt) en de sociaaleconomische en culturele achtergrond.

Zie voor handvatten onderstaande links:

- <https://www.pharos.nl/factsheets/laaggeletterdheid-en-beperkte-gezondheidsvaardigheden>
Informatie over beperkte gezondheidsvaardigheden, laag- en ongeletterdheid en over signaleren, begrijpelijke communicatie bij beperkte gezondheidsvaardigheden en de terugvraagmethode (methode om na te gaan of de boodschap goed is overgekomen).
- <https://www.pharos.nl/kennisbank/checklist-herkennen-laaggeletterdheid/>
Checklist om laaggeletterdheid te herkennen.
- <https://www.pharos.nl/begrijpelichaam/>
- <https://www.cbg-meb.nl/documenten/beleidsdocumenten/2023/01/01/patientvriendelijke-termen>
Uitleg van medische termen in begrijpelijke taal.
- <https://www.pharos.nl/thema/palliatieve-zorg/>
Informatie interculturele palliatieve zorg ('In gesprek over leven en dood') en over begrijpelijke palliatieve zorg ('Goed Begrepen'), praktische tips en diverse hulpmiddelen.
- [Lessen uit gesprekken over leven en dood - Pharos](#)
Bevindingen uit voorlichtingsbijeenkomsten en uit onderzoek over palliatieve zorg aan mensen met een migratieachtergrond.
- <https://www.huisarts-migrant.nl/palliatieve-zorg/>
Informatie over migranten voor huisartsen.

- [Handreiking 'Palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond'](#)
Handreiking voor artsen en verpleegkundigen die te maken hebben met palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond.
- [Cultuursensitieve palliatieve zorg - Palliaweb](#)
Aandachtspunten voor palliatieve zorg voor mensen met een migratieachtergrond.
- <https://www.pharos.nl/kennisbank/infographic-wat-is-cultuursensitief-werken/>
Infographic over cultuursensitief werken.

De beslisboom is gebaseerd op de richtlijn Hypercalciëmie.

De richtlijn is te vinden op [Palliaweb](#).

De omzetting van richtlijntekst naar beslisbomen is goedgekeurd door de richtlijnwerkgroep.

Onderbouwing

Aanbevelingen

- Overweeg om bij patiënten met hypercalciëmie in de palliatieve fase de onderliggende aandoening te behandelen volgens de geldende richtlijnen, voor zover dit passend is bij de situatie en wensen van de patiënt.

Denk daarbij aan:

- behandeling van de onderliggende maligniteit d.m.v. systemische therapie als dit gewenst is door de patiënt en er een redelijke kans op respons is in het licht van de eerdere behandeling en de lichamelijke toestand van de patiënt;
- behandeling van hyperparathyreoïdie;
- behandeling van andere onderliggende aandoeningen;
- staken van oorzakelijke medicatie (bijvoorbeeld supplementen of preparaten met calcium, vitamine D en/of vitamine A).

Overwegingen

De behandeling van hypercalciëmie is in eerste instantie gericht op verlichten van symptomen en het afwenden van ernstige gevolgen zoals nierfalen, hartfalen en coma, maar heeft geen invloed op de levensverwachting [Stewart 2005, Zagzag 2018]. Indien de behandelingen gericht op hypercalciëmie geen verbetering geven, kan ook overwogen worden om, in samenspraak met patiënt en naasten, de hypercalciëmie op zijn beloop te laten. Uiteindelijk leidt hypercalciëmie dan tot een coma en het overlijden, wat voor sommige patiënten een goede en humane uitweg kan zijn [Stewart 2005].

Naast de symptoomgerichte behandeling (zie module Behandeling van maligne hypercalciëmie) moet worden overwogen om de onderliggende oorzaak te behandelen, uiteraard afhankelijk van de situatie en wensen van de patiënt.

- Bij een maligniteit wordt systemische behandeling overwogen als dit gewenst is door de patiënt en er een redelijke kans op respons is in het licht van de eerdere behandeling en de lichamelijke toestand van de patiënt. Voor behandeling wordt verwezen naar de desbetreffende tumorgerichte richtlijnen.
- Behandeling van primaire hyperparathyreoïdie [Bilezikian 2014].
- Behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij nierfalen (richtlijn Chronische nierschade (CNS) - hoofdstuk 3.7.1 secundaire hyperparathyreoïdie bij chronische nierschade).

- Behandeling van andere onderliggende aandoeningen, zoals hyperthyreoïdie (richtlijn Schildklierfunctiestoornissen), sarcoïdose [Baughman 2021] en de ziekte van Paget [Singer 2014].
- Staken van medicatie, die kan bijdragen aan hypercalciëmie of de klachten hiervan, zoals supplementen of preparaten met calcium, vitamine D en/of A, thiazidediuretica, antacida met calcium en lithium [Pelosof 2010]. Hierbij moet worden opgemerkt dat het staken van lithium vaak geen eenvoudige opgave is [Zagzag 2018]. Bij een tumor flare t.g.v. antihormonale therapie wordt de antihormonale therapie in principe gecontinueerd, tenzij de hypercalciëmie levensbedreigend is.

De beslissboom is gebaseerd op de richtlijn Hypercalciëmie.

De richtlijn is te vinden op [Palliaweb](#).

De omzetting van richtlijntekst naar beslissbomen is goedgekeurd door de richtlijnwerkgroep.

Onderbouwing

Aanbevelingen

Behandel hypercalciëmie thuis, in een hospice of verpleeghuis alleen als voldaan is aan de volgende voorwaarden:

- wens van de patiënt voor behandeling thuis;
- deskundigheid t.a.v. het voorschrijven en uitvoeren van behandeling van hypercalciëmie (inclusief het inbrengen van een infuus of omgaan met een centrale veneuze katheter);
- beschikbaarheid van een zorgverlener voor monitoring tijdens de infusie;
- geen risico op overvulling of andere complicaties.

Overwegingen

Symptomatische behandeling van hypercalciëmie vindt meestal in het ziekenhuis plaats. Als hypercalciëmie thuis, in een verpleeghuis of een hospice is vastgesteld, wordt de patiënt vaak voor behandeling verwezen naar het ziekenhuis, vooral omdat het inbrengen van een intraveneus infuus en het geven van enkele liters intraveneus 0,9% NaCl op praktische bezwaren stuit.

Hypercalciëmie wordt thuis, in een hospice of verpleeghuis alleen behandeld als voldaan is aan de volgende voorwaarden:

- wens van de patiënt voor behandeling thuis;
- deskundigheid t.a.v. het voorschrijven en uitvoeren van behandeling van hypercalciëmie (inclusief het inbrengen van een infuus of omgaan met een centraal veneuze katheter);
- beschikbaarheid van een zorgverlener voor monitoring tijdens de infusie;
- geen risico op overvulling of andere complicaties.

De beslisboom is gebaseerd op de richtlijn Hypercalciëmie.

De richtlijn is te vinden op [Palliaweb](#).

De omzetting van richtlijntekst naar beslisbomen is goedgekeurd door de richtlijnwerkgroep.

[Terug naar Symptomatische behandeling hypercalciëmie – Locatie symptomatische behandeling maligne hypercalciëmie – Werkwijze behandeling hypercalciëmie thuis, in hospice of in verpleeghuis](#)

[Terug naar beslisboom overzicht](#)

Onderbouwing

Aanbevelingen

T.a.v. organisatie

- Neem zo nodig contact op met de [regionale technische thuiszorgteams](#) voor het inbrengen van een infuus en toediening van vocht en medicatie (in principe zoledroninezuur).
- Overleg hierover zo nodig met de [netwerkcoördinator palliatieve zorg van de regio](#) of met het transmurale of regionale consultatieteam palliatieve zorg of kijk voor regionale afspraken op PalliArts (app).

T.a.v. materialen en medicatie

- Bestel bij lokale apotheek of poli-apotheek:
 - infuuszakken met NaCl 0,9%(literzakken);
 - infuussysteem;
 - infuusnaald groen 18G of roze 20G;
 - driewegkraantje met 10 cm verlengslang;
 - transparant wondverband 10x12 cm;
 - medicatie (in principe zoledroninezuur 4 mg in 100 ml).
- Ga na of infuusmaterialen, zoledroninezuur, denosumab en de inzet van thuiszorgteams vergoed worden door de ziektekostenverzekering.

T.a.v. uitvoering

- Dien het vocht en de medicatie toe via een intraveneuze toedieningsweg, meestal via een perifeer infuus, tenzij de patiënt reeds in het bezit is van een centrale veneuze katheter (PICC-katheter, Hickman-katheter, subclaviakatheter of Volledig Implanterbaar Toedieningssysteem (VIT)). Voorwaarden voor een perifeer infuus zijn:
 - De patiënt is gemakkelijk te prikken.
 - De betrokken zorgverlener heeft ervaring met het inbrengen van perifeer infuus en is beschikbaar op moment dat een nieuwinfuus ingebracht moet worden.
- Bij gebruik van genoemde centraal veneuze katheters moet de zorgverlener in het bezit zijn van de benodigde deskundigheid.

Overwegingen

In principe is met de inzet van een technisch thuiszorgteam behandeling van hypercalciëmie thuis, in een verpleeghuis of een hospice goed mogelijk. Er moet dan wel worden nagegaan of de kosten van de medicatie, de materialen en de inzet van technische thuiszorg vergoed worden door de ziektekostenverzekering. In de meeste gevallen worden deze kosten vergoed, echter niet in het verpleeghuis. Meestal wordt gebruikgemaakt van een regionaal thuiszorgteam. Voor regionale afspraken over infuusbehandeling thuis kan gekeken worden in de PalliArts app of contact worden opgenomen met de regionale netwerkcoördinator palliatieve zorg (<https://palliaweb.nl/netwerken>) of met het transmurale of regionale consultatieteam palliatieve zorg.

Bij de lokale apotheek of poli-apotheek worden besteld:

- infuuszakken met NaCl 0,9%(literzakken);
- infuussysteem;
- infuusnaald groen 18 G of roze 20 G;
- driewegkraantje met 10 cm verlengslang;
- transparant wondverband 10x12 cm;
- medicatie (in principe zoledroninezuur 4 mg in 100 ml).

Infuusmaterialen, zoledroninezuur, denosumab en de inzet van thuiszorgteams worden in principe vergoed, pamidroninezuur niet. Soms worden leveringskosten door de apotheek in rekening gebracht.

Het vocht en de medicatie worden toegediend via een intraveneuze toedieningsweg, meestal via een perifeer infuus, tenzij de patiënt reeds in het bezit is van een centrale veneuze katheter (PICC-katheter, Hickman-katheter, subclaviakatheter of Volledig Implanterbaar Toedieningssysteem (VIT)).

Voorwaarden voor een perifeer infuus zijn:

- De patiënt is gemakkelijk te prikken.
- De betrokken zorgverlener heeft ervaring met het inbrengen van perifeer infuus en is beschikbaar op moment dat een nieuw infuus ingebracht moet worden.

Bij gebruik van genoemde katheters moet de zorgverlener in het bezit zijn van de benodigde deskundigheid

De beslisboom is gebaseerd op de richtlijn Hypercalciëmie.

De richtlijn is te vinden op [Palliaweb](#).

De omzetting van richtlijntekst naar beslisbomen is goedgekeurd door de richtlijnwerkgroep.

Onderbouwing

Aanbevelingen

- Overweeg behandeling van hypercalciëmie bij patiënten met kanker in de palliatieve fase afhankelijk van de wens van patiënt, de hoogte van de calciumconcentratie, de aard en ernst van klachten en de levensverwachting.

Indien behandeling wenselijk is:

- Geef een infuus met 1-2 liter natriumchloride 0,9% in 4 uur, gevolgd door 2-4 liter per 24 uur, eventueel aangevuld met kaliumchloride. Houd daarbij rekening met het risico op overvulling.
- Bij een geïoniseerd calciumconcentratie hoger dan 1,5 mmol/l (overeenkomend met een gecorrigeerd calciumgehalte van ongeveer 3,0 mmol/l) of bij onvoldoende effect van hydratatie op de hoogte van calciumconcentratie of bij aanhoudende klachten als gevolg van hypercalciëmie:
 - Geef zoledroninezuur 4 mg i.v. in 15 minuten als eerste keus bisfosfonaat voor de behandeling van maligne hypercalciëmie. Bij contra-indicaties voor zoledroninezuur (bijvoorbeeld ernstige nierfunctiestoornis) of bij refractaire maligne hypercalciëmie na behandeling met bisfosfonaten: geef denosumab 120 mg s.c.
 - Bij levensbedreigende hypercalciëmie waarin snel effect gewenst is: geef calcitonine (2dd 4- 8 IE/kg s.c. of 8-16 IE/kg/24 uur s.c./i.v.). Start gelijktijdig met zoledroninezuur (zoals beschreven in bovenstaande aanbeveling).

Overwegingen

De beslissing om hypercalciëmie bij patiënten in de palliatieve fase te behandelen is afhankelijk van de wens van patiënt, de hoogte van de calciumconcentratie, de aard en ernst van klachten en de levensverwachting. Bij een zeer korte levensverwachting (minder dan 2 weken) kan naar de mening van de werkgroep worden overwogen om af te zien van behandeling.

Hyperhydratie

Als gevolg van vochttoediening alleen treedt slechts een geringe daling op van het geïoniseerd calcium. Indien het geïoniseerd calciumgehalte niet hoger is dan 1,5 mmol/l (overeenkomend met een gecorrigeerd calciumgehalte van ca. 3,0 mmol/l), is het vaak mogelijk om door alleen hyperhydratie het calciumgehalte te normaliseren. Patiënten met hypercalciëmie zijn bij presentatie vaak gedehydrateerd als gevolg van polyurie. Het doel van hyperhydratie is met name om de renale excretie van calcium te bevorderen en in mindere mate verdunning van de calciumconcentratie in het serum. Bij een betere hydratietoestand zal de glomerulaire filtratiesnelheid toenemen, de reabsorptie van calcium in de proximale tubulus afnemen en de calciurie toenemen. Hyperhydratie geschiedt in het algemeen met natriumchloride 0,9% intraveneus, eventueel met toediening van extra kaliumchloride. Hierbij wordt meestal gestart met 1 tot 2 liter in 4 uur, gevolgd door 2 tot 4 liter per 24 uur totdat een urineproductie van 100 tot 150 ml/uur is bereikt [Dellay2016,Hosking 1981].

Zeker bij oudere patiënten en patiënten met cardiovasculair risico is er sprake van risico op overvulling tijdens hyperhydratie. Monitoring van de hydratietoestand en het gewicht en zo nodig bijstelling van de hoeveelheid vocht is belangrijk. Zolang de vochttekorten niet zijn aangevuld, is gelijktijdige behandeling met lisdiuretica (bijvoorbeeld furosemide) niet geïndiceerd [Legrand 2008].

Bisfosfonaten

Indien hyperhydratie onvoldoende effect heeft of het geïoniseerd calciumgehalte hoger is dan 1,5 mmol/l, worden naast hyperhydratie ook bisfosfonaten toegediend. Bisfosfonaten zijn middelen die de activiteit van de osteoclasten remmen en daarmee zorgen voor een lagere calciumconcentratie.

In het verrichte literatuuronderzoek werden bisfosfonaten (etidroninezuur en clodroninezuur) vergeleken met placebo en onderling (etidroninezuur, clodroninezuur, pamidroninezuur, zoledroninezuur, ibandroninezuur en alendroninezuur) vergeleken bij patiënten met maligne hypercalciëmie.

In vergelijking met placebo zijn etidroninezuur en clodroninezuur effectief in de behandeling van hypercalciëmie, alhoewel de kwaliteit van de bewijsvoering laag is [Chapuy 1980, Hasling 1987, Singer 1991, Rotstein 1992]. Pamidroninezuur lijkt te resulteren in een grotere proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met etidroninezuur [Gucalp 1992]. De studie van Major et al. laat zien dat zoledroninezuur (zowel 4 als 8 mg i.v.) effectiever is dan een eenmalige dosering van 90 mg pamidroninezuur bij de behandeling van hypercalciëmie [Major 2001]. Normalisering van het serumcalcium werd vaker bereikt bij zoledroninezuur dan bij pamidroninezuur (in 88% van de gevallen versus 70% na 10 dagen). De duur tot recidief hypercalciëmie was ook langer bij zoledroninezuur 4 mg (30 dagen; $p = 0,001$) of 8 mg (40 dagen; $p = 0,007$) in vergelijking met pamidroninezuur (17 dagen). De meest frequente bijwerkingen traden in gelijke frequenties op in de drie behandelgroepen. Zoledroninezuur lijkt in vergelijking met pamidroninezuur niet te leiden tot significant meer anemie, misselijkheid, dyspneu, hypofosfatemie, asymptomatische hypocalciëmie of ernstige nierfunctiestoornissen [Major 2001].

Bij de overige gerandomiseerde studies waarbij bisfosfonaten onderling werden vergeleken is geen significant verschil gevonden in normocalcemische respons [Rizzoli 1992, Purohit 1995, Atula 2003, Pecherstorfer 2003]. In de praktijk worden clodroninezuur en ibandroninezuur in Nederland weinig toegepast en is etidroninezuur in Nederland niet verkrijgbaar.

Op basis van het literatuuronderzoek gaat de voorkeur uit naar de behandeling met zoledroninezuur 4 mg, toegediend in 100 ml 0,9%NaCl of glucose 5% in 15 min. i.v.) boven pamidroninezuur wegens het beschreven verschil in behandel-effect. Daarbij is de korte infusieduur van (15 min. versus 60-120 min.) een bijkomend voordeel. Bovendien is pamidroninezuur niet overal verkrijgbaar.

Voor preventie van hypercalciëmie door bisfosfonaten wordt verwezen naar de module Preventie van hypercalciëmie. Intraveneus toegediende bisfosfonaten worden in het algemeen goed verdragen. Temperatuurverhoging is de meest voorkomende bijwerking. Asymptomatische hypocalciëmie, nierfunctiestoornissen en osteonecrose van de kaak treden sporadisch op.

Denosumab

Denosumab is een monoklonaal antilichaam dat het RANK ligand (RANKL) remt en daarmee de activiteit van osteoclasten. Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die denosumab vergelijken met geen denosumab, placebo of andere interventies bij de behandeling van maligne hypercalciëmie. Hu et al. keken naar het effect van denosumab bij patiënten met refractaire maligne hypercalciëmie (gecorrigeerde calciumconcentratie hoger dan 3,1 mmol/l) na behandeling met bisfosfonaten. In deze studie met een kleine populatie (33 patiënten) was er bij 64% sprake van respons (daling gecorrigeerde calciumconcentratie onder 2,9 mmol/l op dag 10). Er was een geschatte mediane responsduur van 104 dagen [Hu 2014].

Verder is er alleen casuïstiek over het effect van denosumab op hypercalciëmie [Dalkin 2022].

De meeste informatie over de veiligheid van toediening van denosumab komt uit studies met preventie van hypercalciëmie als doel. In deze studies werd het veilig geacht om denosumab toe te dienen bij een chronische nierinsufficiëntie [Walker 2022]. In een meta-analyse van vier RCT's werd gekeken naar de veiligheid van toepassing van denosumab in vergelijking met zoledroninezuur. Er was bij denosumab minder risico op het optreden van nierinsufficiëntie (RR0,69; 95%BI 0,54–0,87; $p < 0,01$) [Jiang 2021].

Naar mening van de werkgroep is denosumab (120 mg s.c.) geïndiceerd bij refractaire maligne hypercalciëmie na behandeling met bisfosfonaten of bij een ernstige nierfunctiestoornis (kreatinineklaring < 30 ml/min).

Calcitonine

Calcitonine onderdrukt botresorptie en stimuleert uitscheiding van calcium in de urine. Het heeft een sneller effect op daling van het serumcalcium dan bisfosfonaten, meestal al in de eerste 24 uur na toediening. Echter, het effect houdt slechts twee tot drie dagen aan door de vorming van antilichamen. Er kan dan ook het best gelijktijdig gestart worden met bisfosfonaten om een langere respons te bewerkstelligen [Chakhtoura 2021, Walker 2022]. Er is één gerandomiseerde studie gevonden waarin calcitonine met pamidroninezuur is vergeleken met pamidroninezuur alleen. Dit is een zeer kleine studie met slechts 14 patiënten. Alhoewel de toevoeging van calcitonine aan pamidroninezuur lijkt te resulteren in een sterkere daling van het serumcalcium in vergelijking met pamidroninezuur alleen bij patiënten met maligne hypercalciëmie, zijn de resultaten alleen in een figuur getoond en is de bewijsvoering daarmee zeer onzeker [Wimalawansa 1997].

De toevoeging van prednison aan calcitonine levert significant minder daling van het serumcalcium op in vergelijking met pamidroninezuur, alhoewel de bewijsvoering daarvan zeer laag is [Ralston 1995].

Naar mening van de werkgroep is er alleen in de acute setting bij levensbedreigende hypercalciëmie een indicatie voor behandeling met calcitonine (2dd 4-8 IE/kg s.c. of 8-16 IE/kg/24 uur s.c./i.v.) gecombineerd met zoledroninezuur en hyperhydratie.

Corticosteroïden

Het onderzoek van Kristensen [1992] liet zien dat prednisolon 3dd 25 mg p.o. zorgde voor een sterkere daling van het serumcalcium dan placebo bij vrouwen met borstkanker en hypercalciëmie, echter was er geen significant verschil tussen de groepen bij de uitkomstmaat normocalcemische respons. Verder zijn er geen vergelijkende studies over het effect van corticosteroïden op maligne hypercalciëmie. De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor corticosteroïden bij de behandeling van maligne hypercalciëmie.

Cinacalcet

Cinacalcet acteert door de spiegels van parathyroïdhormoon, calcium en fosfaat te verlagen door de gevoeligheid van calciumreceptoren op de bijnierschlier voor activering door extracellulair calcium te vergroten. Het wordt voornamelijk toegepast bij bijnierschliertumoren en primaire hyperparathyreoïdie. Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die cinacalcet vergelijken met geen cinacalcet, placebo of andere interventies bij patiënten met maligne hypercalciëmie in de palliatieve fase.

Er zijn enkele case reports verschenen waarbij cinacalcet effectief was in het verlagen van de concentratie van calcium bij maligniteiten, onder andere bij longcarcinoom [Bech 2012, Sheehan 2020]. Naar de mening van de werkgroep is er geen plaats voor cinacalcet in de behandeling van hypercalciëmie in de palliatieve fase, tenzij deze aantoonbaar ontstaan is door primaire hyperparathyreoïdie en symptomatisch is.

Lisdiuretica

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die lisdiuretica vergelijken met geen lisdiuretica, placebo of andere interventies. Naar de mening van de werkgroep is er alleen plaats voor lisdiuretica in de behandeling van hypercalciëmie in de palliatieve fase, indien er bij hyperhydratie overvulling optreedt.

Galliumnitraat

Galliumnitraat is werkzaam door de remming van de osteoclastactiviteit. Er is een significant verschil in de proportie patiënten met een normocalcemische respons ten voordele van galliumnitraat in vergelijking met etidroninezuur [Warrell 1991] en calcitonine [Warrell 1988], hetgeen niet werd gezien in vergelijking met pamidroninezuur [Cvitkovic 2006].

Er is geen plaats voor galliumnitraat in de behandeling van hypercalciëmie in de palliatieve fase, aangezien galliumnitraat niet geregistreerd is in Nederland.

Overige middelen

In de literatuurbespreking zijn ook gerandomiseerde studies beschreven met mithramycine (in vergelijking met pamidroninezuur [Ostenstad 1992]), elcatonine (in vergelijking met incadroninezuur [Matsumoto 2002]) en plicamycine (in vergelijking met pamidroninezuur [Thurlimann 1992]). Deze middelen waren niet effectiever in het verlagen van de calciumconcentratie dan de behandelingen in de vergelijkende arm.

Naar de mening van de werkgroep is er geen plaats voor mithramycine, elcatonine en plicamycine in de behandeling van hypercalciëmie in de palliatieve fase. Daarnaast zijn mithramycine, elcatonine en plicamycine niet verkrijgbaar in Nederland.

De beslisboom is gebaseerd op de richtlijn Hypercalciëmie.

De richtlijn is te vinden op [Palliaweb](#).

De omzetting van richtlijntekst naar beslisbomen is goedgekeurd door de richtlijnwerkgroep.