

Hypercalciëmie

Vastgesteld op: 11-06-2024

Methode: evidence based

Regi houder: Stichting PZNL

Gegenereerd op: 24-06-2024

Bron: <https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/hypercalciemie>

Inhoudsopgave

HYPERCALCIËME	6
Inleiding	6
Preventie	6
Signalering en diagnostiek	6
Voorlichting	7
Beleid - Behandeling van de oorzaak	7
Beleid - Behandeling van maligne hypercalciëmie	7
Beleid - Behandeling van hypercalciëmie thuis, in hospice of verpleeghuis	8
T.a.v. organisatie	8
T.a.v. materialen en medicatie	8
T.a.v. uitvoering	8
Links voor meer informatie	9
KADER EN WERKWIJZE	10
Aanleiding	10
Doel	10
Doelgroep	10
Drie richtlijntrajecten parallel laten verlopen	10
Werkwijze	10
Leeswijzer	11
INLEIDING	13
Palliatieve zorg bij patiënten met hypercalciëmie	13
Begripsbepaling	14
Prevalentie	15
Symptomatologie	15
Ontstaanswijze	15
Oorzaken	16
Prognose	16
Referenties	16
PREVENTIE	18
Aanbevelingen	18
Uitgangsvraag	18
Aanbevelingen	18
Literatuurbespreking	18
Literatuuronderzoek	18
Zoeken en selecteren van studies	18
Resultaten	19
Beschrijving van de studies	19
Effecten	20
Borstkanker	20
Prostaatcancer	20
Longkanker	21
Multipel myeloom	21
Andere solide tumoren of mix van tumoren	21
Conclusies	22
Borstkanker	22
Prostaatcancer	23
Longkanker	23
Multipel myeloom	23
Andere solide tumoren of mix van tumoren	24

Overwegingen	25
Referenties	25
SIGNALERING EN DIAGNOSTIEK	30
Aanbevelingen	30
Uitgangsvraag	30
Aanbevelingen	30
Literatuurbespreking	30
Overwegingen	30
Anamnese	30
Lichamelijk onderzoek	31
Aanvullend onderzoek	31
Referenties	31
VOORLICHTING	33
Aanbevelingen	33
Uitgangsvraag	33
Aanbevelingen	33
Literatuurbespreking	33
Overwegingen	33
BELEID	35
BEHANDELING VAN DE OORZAAK	36
Aanbevelingen	36
Uitgangsvraag	36
Aanbevelingen	36
Literatuurbespreking	36
Overwegingen	36
Referenties	37
BEHANDELING VAN MALIGNIE HYPERCALCIËME	38
Inleiding	38
Aanbevelingen	38
Uitgangsvraag	38
Aanbevelingen	38
Literatuurbespreking	38
Literatuuronderzoek	38
Zoeken en selecteren van studies	39
Resultaten	39
Beschrijving van de studies	39
Effecten	40
Bisfosfonaten vs. placebo	40
Etidroninezuur vs. placebo	40
Clodroninezuur vs. placebo	40
Bisfosfonaten onderling vergeleken	41
Pamidroninezuur vs. etidroninezuur	41
Pamidroninezuur vs. clodroninezuur	41
Pamidroninezuur vs. ibandroninezuur	42
Pamidroninezuur vs. zoledroninezuur	43
Alendroninezuur vs. clodroninezuur	43
Galliumnitraat	43
Galliumnitraat vs. etidroninezuur	43
Galliumnitraat vs. pamidroninezuur	44
Galliumnitraat vs. calcitonine	44
Calcitonine	45
Pamidroninezuur vs. pamidroninezuur + calcitonine	45

Corticosteroiden	45
Prednisolon vs. geen prednisolon	45
Calcitonine vs. calcitonine + prednisolon	46
Combinatie calcitonine + corticosteroiden	46
Pamidroninezuur vs. calcitonine + corticosteroiden	46
Mithramycine vs. calcitonine + corticosteroiden	46
Bisfosfonaten vs. andere interventies	47
Pamidroninezuur vs. plicamycine	47
Incadroninezuur vs. elcatonine	48
Denosumab	48
Cinacalcet	48
Diuretica	49
Hyperhydratie	49
Conclusies	49
Bisfosfonaten vs. placebo	49
Etidroninezuur vs. placebo	49
Clodroninezuur vs. placebo	49
Bisfosfonaten onderling vergeleken	50
Pamidroninezuur vs. etidroninezuur	50
Pamidroninezuur vs. clodroninezuur	50
Pamidroninezuur vs. ibandroninezuur	51
Pamidroninezuur vs. zoledroninezuur	51
Alendroninezuur vs. clodroninezuur	51
Galliumnitraat	52
Galliumnitraat vs. etidroninezuur	52
Galliumnitraat vs. pamidroninezuur	52
Galliumnitraat vs. calcitonine	52
Calcitonine	53
Pamidroninezuur vs. pamidroninezuur + calcitonine	53
Corticosteroiden	53
Prednisolon vs. geen prednisolon	53
Calcitonine vs. calcitonine + prednisolon	53
Mithramycine vs. calcitonine + corticosteroiden	54
Bisfosfonaten vs. andere interventies	54
Pamidroninezuur vs. mithramycine	54
Pamidroninezuur vs. plicamycine	54
Incadroninezuur vs. elcatonine	55
Denosumab	55
Cinacalcet	55
Diuretica	55
Hyperhydratie	56
Overwegingen	56
Hyperhydratie	56
Bisfosfonaten	56
Denosumab	57
Calcitonine	57
Corticosteroiden	57
Cinacalcet	58
Lisdiuretica	58
Galliumnitraat	58
Overige middelen	58
Referenties	58
BEHANDELING VAN HYPERCALCIËME THUIS, IN HOSPICE OF VERPLEEGHUIS	61
Aanbevelingen	61
Uitgangsvraag	61
Aanbevelingen	61
T.a.v. organisatie	61
T.a.v. materialen en medicatie	61

T.a.v. uitvoering	61
Literatuurbespreking	62
Overwegingen	62
STAPPENPLAN	63
Stap 1 - Overweeg preventie van hypercalciëmie	63
Stap 2 - Signalering en diagnostiek bij (verdenking op) hypercalciëmie	63
Stap 3 - Geef voorlichting over hypercalciëmie	63
Stap 4 - Overweeg behandeling van de oorzaak van hypercalciëmie	63
Stap 5 - Overweeg behandeling van maligne hypercalciëmie	64
Stap 6 - Overweeg behandeling van hypercalciëmie thuis, in een hospice of verpleeghuis	64
BIJLAGEN	65
Verantwoording	65
Autorisatiedatum en geldigheid	65
Initiatief en betrokken verenigingen	65
Initiatief	65
Regi houder	65
Eigenaarschap	65
Autoriserende/instemmende verenigingen	65
Bestuurlijke goedkeuring	65
Meelezers	65
Procesbegeleiding en verantwoording	65
Financiering en juridische betekenis	66
Samenstelling werkgroep	66
Werkgroepleden	66
Klankbordleden	66
Ondersteuning	67
Belangenverklaringen	67
Methode	67
Zoekverantwoording	67
Kennislacunes	67
Kennislacunes in de richtlijn 'Hypercalciëmie in de palliatieve fase'	68
Preventie van hypercalciëmie	68
Behandeling	68
Communicatie- en implementatieplan	68
Afkortingen en begrippen	68

Hypercalciëmie

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

samenvatting

Inleiding

De multidisciplinaire richtlijn 'Hypercalciëmie in de palliatieve fase' is een symptoomgebonden richtlijn. De richtlijn geeft adviezen over diagnostiek, voorlichting en behandeling van hypercalciëmie bij patiënten in de palliatieve fase en de klachten die daar het gevolg van zijn.

De focus van de zorg dient echter de **mens met hypercalciëmie** te zijn en niet hypercalciëmie op zichzelf.

Onder **hypercalciëmie** wordt een verhoging van de concentratie van het geïoniseerd calcium in het plasma of serum verstaan. Onder normale omstandigheden maakt het geïoniseerd calcium circa 55 tot 60% van het totale calciumgehalte uit. Dit is echter afhankelijk van de concentratie van albumine in het serum. Er is sprake van hypercalciëmie als het geïoniseerd calcium meer dan 1,30 mmol/l bedraagt. Bij een normaal serumalbumine komt dit overeen met een concentratie van het totaal calcium van meer dan 2,65 mmol/l.

Bij patiënten met hypoalbuminemie (bijvoorbeeld door chronische ziekte of ondervoeding) kan hypercalciëmie worden onderschat, omdat de totale calciumconcentratie normaal kan zijn, terwijl de concentratie van het geïoniseerd calcium verhoogd is. Het is daarom belangrijk om het serumcalcium te corrigeren voor het albumine indien het niet mogelijk is om een geïoniseerd calcium te bepalen (zie [module Signalering en diagnostiek](#)).

Bij een **pseudohypercalciëmie** is de totale calciumconcentratie verhoogd, terwijl het geïoniseerd calcium normaal is. Dit treedt op bij patiënten met een verhoogde eiwitconcentratie. Voorbeelden hiervan zijn hyperalbuminemie (bijvoorbeeld bij ernstige dehydratie), waarbij er een toegenomen binding van calcium aan albumine is of (zeldzaam) bij multipel myeloom, waarbij er een toegenomen secretie is van calciumbindende immunoglobulines. In beide gevallen wordt er meer inactief calcium gebonden, wat leidt tot een stijging van het totaal calcium, zonder dat het geïoniseerd calcium verhoogd is.

Zie ook [het Stappenplan](#) bij hypercalciëmie bij patiënten in de palliatieve fase. Kijk op [Palliaguide](#) voor de beslisboom 'Hypercalciëmie' (volgt zomer 2024). Kijk voor patiënteninformatie op [Overpalliatievezorg](#).

Preventie

- 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 fracturen, ruggenmergcompressie, noodzaak voor chirurgie van (dreigende) fracturen 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.

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 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) = $0,025 * (\text{serumconcentratie albumine (g/l)} - 40) + \text{serumconcentratie calcium (mmol/l)}$.
- 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).
- 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.

Voorlichting

- 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](#).

Beleid - Behandeling van de oorzaak

- 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).

Beleid - Behandeling van maligne hypercalciëmie

- 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).

Beleid - Behandeling van hypercalciëmie thuis, in hospice of verpleeghuis

- 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.

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 18 G of roze 20 G;
 - 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 perifere infuus, tenzij de patiënt reeds in het bezit is van een centrale veneuze katheter (PICC-katheter, Hickman-katheter, subclaviakatheter of Volledig Implanterbaar Toedieningssysteem (MT)).

Voorwaarden voor een perifere infuus zijn:

- De patiënt is gemakkelijk te prikken.
- De betrokken zorgverlener heeft ervaring met het inbrengen van perifere infuus en is beschikbaar op

moment dat een nieuw infuus ingebracht moet worden.

- Bij gebruik van genoemde centraal veneuze katheters moet de zorgverlener in het bezit zijn van de benodigde deskundigheid.

Links voor meer informatie

- Patiënteninformatie op [Overpalliatievezorg](#).
- Beslisboom op Palliaguide (volgt zomer 2024).

Kader en werkwijze

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

Aanleiding

De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van Geneeskunde (KNMG) en Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) werken nauw samen om het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland [IKNL/Palliactief 2017] te implementeren. Het meerjarenplan richtlijnen is hier onderdeel van. Binnen het Meerjarenplan richtlijnen palliatieve zorg (2018-2023) worden 28 richtlijnen evidence-based herzien.

Sinds 1 januari 2024 is de procesbegeleiding van richtlijnen ondergebracht bij stichting PZNL.

In het kader van dit meerjarenplan is de agendacommissie richtlijnen palliatieve zorg aangesteld voor het prioriteren van richtlijnen voor revisie. De agendacommissie heeft besloten de richtlijn Hypercalciëmie in de palliatieve fase te herzien in 2022. De huidige richtlijn stamt uit 2010 en is consensus-based. Hiermee voldoet de richtlijn niet meer aan de huidige standaard voor de huidig geldende methodologische kwaliteitseisen (AQUA-leidraad), inclusief betrokkenheid van gemandateerde leden vanuit de beroeps- en wetenschappelijke verenigingen [Zorginstituut Nederland 2021].

Doel

Het herzien van de huidige richtlijn Hypercalciëmie in de palliatieve fase, zodat er in 2024 een actuele richtlijn is. Daarnaast het faciliteren van de implementatie van de richtlijn, zodat deze ook in de praktijk gebruikt worden.

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van zorgprofessionals en zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op systematische samenvattingen van wetenschappelijk onderzoek en afwegingen van de voor- en nadelen van de verschillende zorgopties, aangevuld met de expertise en ervaringen van zorgprofessionals en zorggebruikers [AQUA-leidraad 2021].

De richtlijn Hypercalciëmie is primair bedoeld voor zorgprofessionals. In de [module Voorlichting](#) wordt aangegeven waar zorggebruikers informatie kunnen vinden over hypercalciëmie. Deze informatie is afgeleid van de richtlijn Hypercalciëmie in de palliatieve fase.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd internisten, klinisch geriaters, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten en apothekers.

De inhoud van de richtlijn is ook relevant voor zorgverleners in het maatschappelijke en sociale domein en vrijwilligers en hun coördinatoren die werkzaam zijn in de palliatieve en terminale fase. Indien in de richtlijn wordt gesproken over zorgverleners rondom patiënten met hypercalciëmie, kunnen afhankelijk van de specifieke situatie van de patiënt alle bovengenoemde zorgverleners bedoeld worden.

Drie richtlijntrajecten parallel laten verlopen

De herzieningen van de richtlijnen Hypercalciëmie in de palliatieve fase, Koorts in de palliatieve fase en Ascites in de palliatieve fase zijn parallel aan elkaar verlopen. Voor de herziening van elk van de drie richtlijnen is een richtlijnwerkgroep aangesteld. Sommige werkgroepleden met algemene expertise waren betrokken bij twee of drie van de richtlijnen, terwijl andere werkgroepleden met specifieke expertise betrokken waren bij één van de richtlijnen. Elke richtlijnwerkgroep had een kartrekker. Daarnaast is een voorzitter aangesteld voor de drie richtlijnen samen om de gezamenlijke onderdelen af te stemmen met de kartrekkers van de drie afzonderlijke richtlijnen.

Het uitzetten van de knelpuntenenquête, het aanbieden van de richtlijnen voor commentaar en het aanbieden van de richtlijnen voor autorisatie werden gezamenlijk uitgevoerd.

Werkwijze

De richtlijnwerkgroep is op 22 november 2022 voor de eerste maal bijeengekomen. Op basis van een door de werkgroepleden opgestelde enquête heeft een knelpuntenanalyse plaatsgevonden onder zorgverleners en patiënten(vertegenwoordigers). Na het versturen van de enquête hebben zorgverleners en patiënten of naasten

van patiënten gereageerd en knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht zie [Factsheet knelpunteninventarisatie Hypercalciëmie in de palliatieve fase](#) (juli 2023). Op basis hiervan is door de werkgroep een keuze gemaakt voor de volgende onderwerpen:

- preventie
- signalering en diagnostiek:
 - anamnese
 - lichamelijk onderzoek
 - aanvullend onderzoek
- voorlichting
- beleid:
 - behandeling van de oorzaak
 - symptomatische behandeling
- organisatie van zorg: behandeling van hypercalciëmie thuis, in hospice of verpleeghuis.

Voor iedere module werd uit de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. De modules over preventie en behandeling zijn uitgewerkt volgens de evidence-based methodiek GRADE. De consensus-based modules over diagnostiek, voorlichting, behandeling van de oorzaak en organisatie van zorg thuis werden ook onderbouwd met evidence. Deze is echter niet systematisch gezocht en/of beoordeeld, maar gebaseerd op kennis en expertise van de werkgroep. Een uitgebreide beschrijving van de methode waarop deze richtlijn is ontwikkeld, vindt u in [bijlage Methode](#).

De werkgroep heeft gedurende circa 11 maanden gewerkt aan de tekst van de conceptrichtlijn. Alle teksten zijn schriftelijk of tijdens plenaire bijeenkomsten besproken en na verwerking van de commentaren door de werkgroep geaccordeerd. Vervolgens is de conceptrichtlijn voorgelegd aan de klankbordgroep.

Na het verwerken van deze commentaren is de conceptrichtlijn op 18 oktober 2023 ter becommentariëring aangeboden aan alle voor de knelpuntenanalyse benaderde wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen en koepelorganisaties. Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Aan de commentatoren is voorafgaand aan de autorisatie teruggekoppeld wat met de reacties is gedaan. De richtlijn is inhoudelijk vastgesteld op 1 maart 2024. Tenslotte is de richtlijn ter autorisatie/instemming gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties (zie [bijlage Verantwoording](#)).

Leeswijzer

Iedere module of paragraaf in deze richtlijn start met de uitgangsvraag en de bijbehorende aanbevelingen. Bij de aanbevelingen staan graderingen. In tabel 1 is weergegeven wat een sterke of zwakke aanbeveling inhoudt.

Tabel 1. Formulering van aanbevelingen

Gradering van aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
Sterke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	Gebiedende wijs (Geef de patiënt ..., Adviseer ...)
Zwakke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Neutraal

Gradering van aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
Zwakke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Sterke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Gebiedende wijs (Geef niet ..., ontraden, niet aanbevolen)

Voor de evidence-based modules volgt vervolgens de literatuurbespreking. Hierin worden de methode van het literatuuronderzoek, de resultaten, de kwaliteit van het bewijs en de conclusies weergegeven.

Elke module eindigt met de overwegingen.

Inleiding

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

Palliatieve zorg bij patiënten met hypercalciëmie

De richtlijn 'Hypercalciëmie in de palliatieve fase' is een symptoomgebonden richtlijn. De richtlijn geeft adviezen over diagnostiek, voorlichting en behandeling van hypercalciëmie bij patiënten in de palliatieve fase en de klachten die daar het gevolg van zijn.

De focus van de zorg dient echter de **mens met hypercalciëmie** te zijn en niet hypercalciëmie op zichzelf. Dat impliceert het volgende voor de zorg:

- De zorgverlener heeft aandacht voor alle dimensies: niet alleen de lichamelijke dimensie (hypercalciëmie en de daardoor veroorzaakte klachten), maar ook de psychische, sociale en spirituele/existentiële dimensies. Het hebben van een levensbedreigende ziekte met een beperkt levensperspectief heeft grote gevolgen op al deze gebieden. Zie hiervoor het '[Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland](#)' en '[Algemene principes van palliatieve zorg](#)'.
- Het Kwaliteitskader noemt de volgende kernwaarden:

Kernwaarden

- Ieder mens is uniek. Zorg wordt geboden met respect voor de autonomie van de patiënt en wordt afgestemd op de eigenheid en de kwaliteit van leven, zoals elk mens deze voor zichzelf definieert of ervaart. Zorg kan alleen geboden worden wanneer de patiënt en naasten bereid zijn deze te accepteren.
- De zorgverlener gaat met de patiënt en diens naasten een relatie aan gebaseerd op wederzijds respect, integriteit en waardigheid. De omgeving waarin zorg wordt geboden is dusdanig ingericht dat de patiënt zich veilig, gezien en gehoord voelt.
- De zorg wordt afgestemd op de (inter)persoonlijke, culturele en levensbeschouwelijke waarden, normen, wensen en behoeften rondom leven, ziek zijn en sterven van de patiënt en diens naasten.
- De zorgverlener heeft oog voor de grote impact die confrontatie met de naderende dood heeft voor de patiënt en diens naasten. De zorgverlener beseft dat dit invloed kan hebben op hoe iemand naar zichzelf en zijn leven kijkt, hoe iemand zich gedraagt, de balans opmaakt en dat wat van waarde is, herwaardeert.

Bron: Kwaliteitskader Palliatieve zorg Nederland [2017]

- Bij de zorg wordt uitgegaan van de volgende principes, zoals beschreven staat in het [Kwaliteitskader](#):

Principes

- De patiënt of diens wettelijk vertegenwoordiger heeft regie over zijn zorg en bepaalt hoe en welke naasten en zorgverleners daarbij betrokken zijn. De zorg en aandacht is liefdevol en steeds gericht op zowel de patiënt als diens naasten.
- Alle zorg wordt verleend op een manier die:
 - veiligheid en geborgenheid biedt, zonder oordeel, dwang, discriminatie of intimidatie;
 - ruimte biedt voor zelfverwerkelijking;
 - geen onnodig risico of last oplevert;
 - continuïteit biedt;
 - onnodige dubbeling en herhaling voorkomt;
 - privacy en vertrouwelijkheid borgt;
 - in lijn is met (landelijke) wet- en regelgeving.
- Effectieve communicatie vormt, samen met gezamenlijke besluitvorming en proactieve zorgplanning, de basis voor zorgverlening, waarin de patiënt en diens naasten centraal staan.
- De zorg is multidimensioneel van aard en heeft aandacht voor het welbevinden op zowel de fysieke, psychische, sociale en spirituele dimensie van het individu.
- De geboden zorg komt zo goed als mogelijk tegemoet aan de waarden, wensen, behoeften, en omstandigheden van de patiënt en diens naasten.
- Samen met de patiënt en diens naasten wordt voor de fysieke, psychische, sociale en spirituele dimensie proactief geïnventariseerd en vastgelegd voor welke situaties:
 - volstaan kan worden met alledaagse aandacht;
 - behoefte bestaat aan begeleiding of behandeling;
 - crisisinterventie noodzakelijk is.
- Palliatieve zorg wordt in principe interdisciplinair geleverd. Zorgverleners en vrijwilligers vormen een persoonlijk en dynamisch team in nauwe samenwerking met de patiënt en diens naasten. Waar nodig laten generalistische zorgverleners zich adviseren of ondersteunen door in palliatieve zorg gespecialiseerde zorgverleners.
- De zorg wordt geleverd op basis van best beschikbare bewijsvoering (evidence-based). Bij gebrek aan bewijs wordt de zorg geleverd op basis van consensus (experience-based).
- Zorgverleners en vrijwilligers zijn zich bewust van de emotionele impact die het leveren van palliatieve zorg kan hebben op henzelf. Zij reflecteren op hun eigen houding en handelen en hebben oog voor hun persoonlijke balans. Zij dragen daarin zorg voor zichzelf en voor hun collega's.

Bron: Kwaliteitskader Palliatieve zorg Nederland [2017]

- De zorgverlener heeft niet alleen aandacht voor de patiënt, maar ook voor de naasten. De definitie van palliatieve zorg in het kwaliteitskader geeft expliciet aan dat de zorg zich ook uitstrekt tot de naasten. Zie hiervoor ook het [Kwaliteitskader, domein 5 \(sociale dimensie\)](#) en de [themapagina 'Mantelzorgondersteuning in de palliatieve fase'](#) op Palliaweb.
- De zorgverlener informeert de patiënt en diens naasten goed en volledig over hypercalciëmie, de klachten die er het gevolg van (kunnen) zijn, (mogelijke) diagnostiek en (mogelijke) behandeling. Zie hiervoor de [module Voorlichting](#). In deze module wordt ook verwezen naar websites waarin adviezen worden gegeven over goede en begrijpelijke communicatie. Voor het brengen van slecht nieuws kan de [Handreiking slecht-nieuws-gesprek](#) worden gebruikt.
- De zorgverlener beslist samen met de patiënt en de naasten welke diagnostiek en behandeling gewenst, haalbaar en zinvol zijn (gezamenlijke besluitvorming ofwel 'shared decision making'). Dat kan ook betekenen dat de patiënt besluit geen diagnostiek of behandeling te willen. In dit proces komen de zorgverlener en de patiënt met diens naasten tot besluiten die het beste passen bij de waarden, wensen en behoeften van de patiënt in die fase van zijn leven. Wederzijdse informatie-uitwisseling is hierin een essentieel onderdeel, en met name de wijze waarop deze informatie met elkaar wordt gedeeld. Zie hiervoor de desbetreffende pagina van Palliaweb (<https://palliaweb.nl/zorgpraktijk/gezamenlijke-besluitvorming>).
- De zorgverlener anticipeert op problemen die zich in de toekomst kunnen voordoen en gaat in gesprek met de patiënt over diens wensen en voorkeuren en passende zorg in de toekomst, mits deze hier open voor staat. Zie hiervoor [richtlijn 'Proactieve zorgplanning'](#).

Begripsbepaling

Onder **hypercalciëmie** wordt een verhoging van de concentratie van het geïoniseerd calcium in het plasma of serum verstaan. Onder normale omstandigheden maakt het geïoniseerd calcium circa 55 tot 60% van het totale calciumgehalte uit. Dit is echter afhankelijk van de concentratie van albumine in het serum. Er is sprake van hypercalciëmie als het geïoniseerd calcium meer dan 1,30 mmol/l bedraagt. Bij een normaal serumalbumine komt dit overeen met een concentratie van het totaal calcium van meer dan 2,65 mmol/l.

Bij patiënten met hypoalbuminemie (bijvoorbeeld door chronische ziekte of ondervoeding) kan hypercalciëmie worden onderschat, omdat de totale calciumconcentratie normaal kan zijn terwijl de concentratie van het geïoniseerd calcium verhoogd is. Het is daarom belangrijk om het serumcalcium te corrigeren voor het albumine indien het niet mogelijk is om een geïoniseerd calcium te bepalen (zie [module Signalering en diagnostiek](#)).

Bij een **pseudohypercalciëmie** is de totale calciumconcentratie verhoogd, terwijl het geïoniseerd calcium normaal is. Dit treedt op bij patiënten met een verhoogde eiwitconcentratie. Voorbeelden hiervan zijn hyperalbuminemie (bijvoorbeeld bij ernstige dehydratie), waarbij er een toegenomen binding van calcium aan albumine is of (zeldzaam) bij multipel myeloom, waarbij er een toegenomen secretie is van calciumbindende immunoglobulines. In beide gevallen wordt er meer inactief calcium gebonden, wat leidt tot een stijging van het totaal calcium, zonder dat het geïoniseerd calcium verhoogd is [Shane 2023].

Prevalentie

Hypercalciëmie komt voor bij 30% van de patiënten met kanker gedurende het ziekteverloop en dan meestal bij gevorderde ziekte. De prevalentie lijkt de laatste jaren af te nemen, wellicht door het profylactisch voorschrijven van bisfosfonaten of denosumab bij ossaal gemetastaseerde ziekte [Guise 2022].

Bij vrijwel alle kankersoorten kan hypercalciëmie optreden, alhoewel de prevalentie sterk verschilt per soort kanker. Ongeveer een derde van de patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de long, mammacarcinoom of multipel myeloom ontwikkelt hypercalciëmie. Het komt vrijwel niet voor bij patiënten met prostaatcarcinoom, coloncarcinoom of sarcoom [Grill 2000].

De prevalentie van hypercalciëmie in de palliatieve fase door niet-maligne oorzaken is niet bekend.

Symptomatologie

De klachten bij hypercalciëmie zijn vaak aspecifiek en kunnen ook veroorzaakt worden door de onderliggende maligniteit of door de behandeling. Hypercalciëmie wordt daarom niet altijd onderkend of pas in een later stadium. De volgende klachten kunnen optreden: algehele malaise, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verminderde eetlust (anorexie), buikpijn, 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).

Een ernstige hypercalciëmie kan leiden tot nierfalen, hartfalen, coma en zelfs tot de dood [Pelosof 2011, Rosner 2012, Zagzag 2018].

Ontstaanswijze

Er zijn diverse organen en processen verantwoordelijk voor de calciumregulatie. Bij een laag calcium maakt de bijnierschilddklier extra parathormoon (PTH). Het PTH bindt aan receptoren in het skelet en de nieren en zorgt ervoor dat (via inductie vanuit osteoblasten) osteoclasten extra calcium resorberen uit de botten. Daarnaast stimuleert PTH de nieren tot extra reabsorptie van calcium en tot de omzetting van vitamine D in de actieve vorm (calcitriol). Calcitriol zorgt voor een toename van absorptie van calcium uit de darmen, een toegenomen terugresorptie van calcium door de nieren en een toegenomen reabsorptie van calcium uit de botten door de osteoclasten. Calcitonine, uitgescheiden door parafolliculaire C cellen van de schildklier, verlaagt het calciumgehalte door de activiteit van de osteoclasten en de renale reabsorptie van calcium te remmen. Dit heeft echter maar een klein tot verwaarloosbaar effect op de calciumhuishouding bij volwassenen [Zagzag 2018].

Bij maligniteiten zijn er vier processen die kunnen leiden tot hypercalciëmie:

1. Lokale osteolyse ten gevolge van botmetastasen of osteoclast-activerende cytokines (uitgescheiden door tumorcellen, bijvoorbeeld bij multipel myeloom);

2. Productie van PTH related protein (PTHrP), ('humoral hypercalcemia of malignancy' of 'HHCM' genoemd);
3. Productie van calcitriol (bij maligne lymfomen), waardoor er een verhoogde resorptie van calcium in de darmen optreedt;
4. Verhoogde productie van het PTH bij een bijschildkliercarcinoom (zeldzaam).

Oorzaken

- maligniteiten, o.a. multipel myeloom, mamma- of longcarcinoom (meestal t.g.v. botmetastasen), maligne lymfomen, bijschildkliercarcinoom. Indien maligniteit de oorzaak is van de hypercalciëmie wordt er gesproken van maligne hypercalciëmie;
- tumor flare: (meestal) in het begin van de behandeling met tamoxifen kan een zogenaamde tumor flare ontstaan met hypercalciëmie tot gevolg [Nicolic 2001];
- primaire hyperparathyreoïdie t.g.v. adenoom of hyperplasie van de bijschildklieren;
- secundaire of tertiaire hyperparathyreoïdie bij chronische nierinsufficiëntie;
- medicamenteus (bijv. lithium, thiazidediuretica, calciumsupplementen, theofylline, overdosering vitamine A of D, overmatige inname antacida met calcium);
- FHH (familiare hypocalciurische hypercalciëmie);
- granulomateuze ziektes, o.a. sarcoïdose en tuberculose;
- hyperthyreoïdie;
- bijnierschorsinsufficiëntie;
- ziekte van Paget;
- pseudohypercalciëmie [Stewart 2005, Pelosof 2010, Rosner 2012, Zagzag 2018, Shane 2021].

Prognose

In de jaren negentig van de vorige eeuw overleed ongeveer de helft van de patiënten met maligne hypercalciëmie binnen 30 dagen na diagnose [Ralston 1990]. In een meer recente retrospectieve studie bij Braziliaanse patiënten met een symptomatische maligne hypercalciëmie was de mediane overleving 40 dagen (95%NI 33-47 dagen). Hoofd-halstumoren waren de meest voorkomende primaire maligniteit in deze groep (28%) [Ramos 2017]. In een Amerikaanse studie werd database onderzoek gedaan naar patiënten met kanker, waarbij in de periode 2009-2013 het serumcalcium was bepaald. In de groep waarbij hypercalciëmie werd geconstateerd waren borst- en longkanker de meest voorkomende primaire maligniteit en was er geen informatie voorhanden over mogelijke symptomatologie. De gemiddelde overleving vanaf de diagnose kanker was bij normocalcemische patiënten 22,5 maanden (mediaan 14 maanden) en bij patiënten met hypercalciëmie 18,9 maanden (mediaan 11 maanden) (log-rank test, $p < 0,0001$) [Gastanga 2016]. Thillainadesan et al zagen dat 17% van de patiënten met hypercalciëmie door diverse oorzaken overleden gedurende hun ziekenhuisopname [Thillainadesan 2022]. De mogelijkheid om nog te behandelen met chemotherapie na diagnose van maligne hypercalciëmie lijkt een gunstige prognostische factor te zijn [Ramos 2017].

Referenties

- Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, Pirolli M, Quach D, Quigley JM, Mu G, Scott Stryker W, Liede A. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer Med.* 2016 Aug;5(8):2091-100.
- Grill V, Martin TJ. Hypercalcemia of Malignancy. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.* 2000;1:253-263.
- Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer-Associated Hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2022; 386:1443-1451.
- Nikolic-Tomasević Z, Jelic S, Popov I, Radosavljević D, Mitrović L. Tumor 'flare' hypercalcemia—an additional indication for bisphosphonates? *Oncology.* 2001;60(2):123-6.
- Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010 Sep;85(9):838-54. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2011 Apr;86(4):364. Dosage error in article text.
- Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and

mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med.* 1990 Apr 1;112(7):499-504.

Ramos REO, Perez Mak M, Alves MFS, Piotto GHM, Takahashi TK, Gomes da Fonseca L, Silvino MCM, Hoff PM, de Castro G Jr. Malignancy-Related Hypercalcemia in Advanced Solid Tumors: Survival Outcomes. *J Glob Oncol.* 2017 Dec; 3(6): 728–733.

Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;7(10):1722-9.

Shane E. Diagnostic approach to hypercalcemia. Uptodate, 2023.

Shane E. Etiology of hypercalcemia. Uptodate, 2021.

Thillainadesan S, Twigg SM, Perera N. Prevalence, causes and associated mortality of hypercalcaemia in modern hospital care. *Intern Med J.* 2022 Sep;52(9):1596-1601.

Zagzag J, Hu M, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018 Sep;68(5):377-386.

Zorginstituut Nederland. AQUA-Leidraad. 2021. [Internet]. Beschikbaar op: [Aqua-Leidraad \(zorginzicht.nl\)](https://www.zorginzicht.nl). [Geopend op 01-12-2022].

Preventie

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Hoe kan hypercalciëmie in de palliatieve fase worden voorkomen?

Methode: evidence-based

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 fracturen, ruggenmergcompressie, noodzaak voor chirurgie van (dreigende) fracturen 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.

Literatuurbespreking

Literatuuronderzoek

Om de uitgangsvraag van deze module te kunnen beantwoorden, is een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. De onderzoeksvraag die hiervoor is opgesteld is PICO-gestructureerd en luidt:

Wat is het effect van behandeling met bisfosfonaten of denosumab op preventie van hypercalciëmie bij patiënten met multipel myeloom of botmetastasen?

PICO

P	Patiënten met multipel myeloom of botmetastasen zonder hypercalciëmie
I	Bisfosfonaten of denosumab
C	Geen interventie, placebo, of een andere interventie
O	Cruciaal: percentage hypercalciëmie

Zoeken en selecteren van studies

Op 28 december 2022 is in de databases OMD Medline, EMBASE, CENTRAL en de Cochrane Database of Systematic Reviews gezocht naar wetenschappelijke literatuur. Deze zoekactie leverde 4212 hits op. Na ontdebelling (N=908) en het verwijderen van artikelen in een niet-geselecteerde taal (N=314) bleven er 2990 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in [bijlage Zoekverantwoording](#).

Deze resultaten zijn systematisch geselecteerd op basis van de volgende criteria:

- alle inclusiecriteria vermeld in de PICO;
- studietype: systematische reviews, meta-analyses of RCT's; voor systematische reviews en meta-analyses waren bijkomende criteria: zoektocht in minstens twee databases, en kwaliteitsbeoordeling van de

- geïnccludeerde studies;
- taal: Engels, Nederlands;
- geen tijdslimiet.

In eerste instantie zijn de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 440 referenties geïnccludeerd voor beoordeling op basis van het volledig artikel. Uiteindelijk bleven 51 referenties over: 7 systematische reviews [Ford 2013, Jakob 2020, Kumar 2011, Machado 2009, Mhaskar 2017, Ross 2003, Ross 2004, Santini 2019] en 32 RCT's (Amadori 2013, Barrett-Lee 2014, Belch 1991, Berenson 1996, Berenson 1998, Berenson 2001, Choudhury 2011, Clemons 2021a, Clemons 2021b, Diel 2015, Stopeck 2010, Martin 2012, Elomaa 1983, Elomaa 1987, Elomaa 1988, Fizazi 2009, Fizazi 2013, Garcia-Sanz 2015, Gimsing 2010, Glover 1994, Hortobagyi 1996, Hortobagyi 1998, James 2016a, James 2016b, Kohno 2005, Kristensen 1999, Lahtinen 1992, Lipton 2000, Menssen 2002, Murakami 2014, Musto 2003, Pan 2014, Pivot 2011, Robertson 1995, Rosen 2003a, Rosen 2003b, Rosen 2004, Small 2003, Terpos 2000, Terpos 2003, Theriault 1999, van Holten-Verzantvoort 1993, van Holten-Verzantvoort 1987]. In [bijlage Zoekverantwoording](#) is een volledig overzicht opgenomen van de 389 artikelen die niet werden opgenomen na beoordeling van de volledige tekst met redenen.

Resultaten

Beschrijving van de studies

Het literatuuronderzoek identificeerde zeven systematische reviews:

- Ford et al. zochten naar gerandomiseerde studies over de klinische effectiviteit en kosteneffectiviteit van denosumab voor de behandeling van botmetastasen van solide tumoren [Ford 2013]. Ze includeerden 39 studies gepubliceerd tot juli 2011, waarvan er 6 relevant zijn voor deze onderzoeksvraag [Kohno 2005, Lipton 2000, Rosen 2003a, Stopeck 2010, Fizazi 2011, Rosen 2003b].
- Jakob et al. zochten naar gerandomiseerde studies over de effectiviteit van bisfosfonaten en denosumab voor de behandeling van prostaatkanker met botmetastasen [Jakob 2020]. Ze includeerden 25 studies gepubliceerd tot maart 2020, waarvan er 5 relevant zijn voor deze onderzoeksvraag [Small 2003, Wang 2013, Fizazi 2009, Pan 2014, James 2016]. Eén hiervan werd weliswaar enkel als een abstract gepubliceerd [Wang 2013]. Jakob et al. voerden een netwerk meta-analyse uit.
- Kumar et al. zochten naar systematische reviews over de behandeling van multipel myeloom [Kumar 2011]. Ze includeerden één relevante Cochrane review voor deze onderzoeksvraag [Mhaskar 2010]. Deze Cochrane review werd nadien geüpdatet [Mhaskar 2017]. Mhaskar et al. includeerden 24 gerandomiseerde studies gepubliceerd tot juli 2017, waarvan er 9 relevant zijn voor deze onderzoeksvraag [Belch 1991, Lahtinen 1992, Berenson 1998, Terpos 2000, Terpos 2003, Menssen 2002, Garcia-Sanz 2015, Musto 2003, Gimsing 2010].
- Machado et al. zochten naar gerandomiseerde studies over de effectiviteit van clodroninezuur, pamidroninezuur en zoledroninezuur voor de behandeling van kankerpatiënten met botmetastasen [Machado 2009]. Ze includeerden 18 studies, waarvan er 6 relevant zijn voor deze onderzoeksvraag [Kristensen 1999, Berenson 1996, Hortobagyi 1996, Theriault 1999, Kohno 2005, Rosen 2003b].
- Ross et al. zochten naar gerandomiseerde studies over de rol van bisfosfonaten in de behandeling van gemetastaseerde kanker [Ross 2003, Ross 2004]. Ze includeerden 30 studies, waarvan er 6 relevant zijn voor deze onderzoeksvraag [Belch 1991, Hortobagyi 1998, Theriault 1999, Berenson 1998, Elomaa 1983, Robertson 1995]. Het reviewproces werd degelijk uitgevoerd door onafhankelijke onderzoekers. De auteurs voerden eveneens een meta-analyse uit.
- Santini 2019 et al. zochten naar gerandomiseerde studies die de effectiviteit vergeleken van zoledroninezuur elke 12 weken vs. elke 4 weken bij patiënten met solide tumoren en botmetastasen [Santini 2019]. Ze includeerden 3 studies, waarvan er 1 relevant is voor deze onderzoeksvraag [Amadori 2013].

Aanvullend werden nog 14 gerandomiseerde studies gevonden die niet geïnccludeerd of onvoldoende gerapporteerd werden in minstens één van de hiervoor beschreven systematische reviews [Barrett-Lee 2014, Berenson 2001, Choudhury 2011, Clemons 2021a, Clemons 2021b, Diel 2015, Elomaa 1983, Elomaa 1987, Glover 1994, Hortobagyi 1996, Hortobagyi 1998, Kristensen 1999, Murakami 2014, Pivot 2011, Robertson 1995,

Theriault 1999, van Holten-Verzantvoort 1993, van Holten-Verzantvoort 1987].

In totaal werden 32 verschillende relevante gerandomiseerde studies geïncludeerd (gepubliceerd in 43 referenties) (tabel 1). Tabel 2 geeft een overzicht van de risk of bias van de geïncludeerde studies.

Tabel 1. Overzicht van geïncludeerde RCT's over de medicamenteuze behandeling van maligne hypercalciëmie

Tabel 2. Risk of bias van de geïncludeerde RCT's

Effecten

Borstkanker

Elf gerandomiseerde studies evalueerden het effect van denosumab en/of bisfosfonaten bij patiënten met borstkanker en botmetastasen [Amadori 2013, Barrett-Lee 2014, Stopeck 2010, Martin 2012, Elomaa 1983, Elomaa 1987, Elomaa 1988, Glover 1994, Hortobagyi 1996, Hortobagyi 1998, Kohno 2005, Kristensen 1999, Lipton 2000, Pivot 2011, Theriault 1999, van Holten-Verzantvoort 1993, van Holten-Verzantvoort 1987] (Tabel 3). Een twaalfde studie rapporteerde eveneens resultaten voor de subgroep van patiënten met borstkanker [Diel 2015].

Twee studies vergeleken clodroninezuur met placebo [Elomaa 1983, Elomaa 1987, Elomaa 1988] of geen clodroninezuur [Kristensen 1999]. In beide studies was de proportie patiënten met hypercalciëmie lager in de groep behandeld met clodroninezuur, maar geen van beide studies rapporteerde een p-waarde. Het gepoolde relatieve risico was niet significant (0,51, 95%BI 0,16-1,62).

Vier studies vergeleken pamidroninezuur met placebo [Hortobagyi 1996, Hortobagyi 1998, Lipton 2000, Theriault 1999] of geen pamidroninezuur [van Holten-Verzantvoort 1993, van Holten-Verzantvoort 1987]. In de vier studies was de proportie patiënten met hypercalciëmie (gepoolde relatief risico 0,45, 95%BI 0,31-0,67) [Hortobagyi 1996, Hortobagyi 1998, Lipton 2000] of de hypercalciëmie event rate (Theriault 1999: 0,06 vs. 0,17, $p = 0,037$; van Holten-Verzantvoort 1993, van Holten-Verzantvoort 1987: 0,5 vs. 1,6, $p = 0,0030$) na 24 maanden significant lager in de groep behandeld met pamidronaat.

Kohno et al. vergeleken zoledroninezuur met placebo [Kohno 2005]. Ze rapporteerden een lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in de groep behandeld met zoledroninezuur, maar een p-waarde werd niet vermeld. Het gepoolde relatieve risico was net niet significant (0,30, 95%BI 0,08-1,05).

Barrett-Lee et al. vergeleken zoledroninezuur met ibandroninezuur [Barrett-Lee 2014]. Ze rapporteerden een lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in de groep behandeld met zoledroninezuur, maar een p-waarde werd niet vermeld. Het gepoolde relatieve risico was niet significant (1,14, 95%BI 0,83-1,57).

Glover et al. vergeleken vier verschillende doses en/of toedieningsfrequenties van pamidroninezuur [Glover 1994]. Ze rapporteerden echter geen enkel klinisch geval van hypercalciëmie.

Amadori et al. vergeleken twee verschillende toedieningsfrequenties van zoledroninezuur [Amadori 2013]. Ze vonden geen significant verschil in de proportie patiënten met hypercalciëmie (1,9% vs. 0,5%; relatief risico 3,87, 95%BI 0,44-34,34).

In de subset van patiënten met borstkanker rapporteerden Diel et al. een lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in de groep behandeld met denosumab in vergelijking met zoledroninezuur, maar een p-waarde werd niet vermeld [Diel 2015]. Het gepoolde relatieve risico was (net) niet significant (0,61, 95%BI 0,35-1,07). Ze rapporteerden wel een significant langere tijd tot hypercalciëmie in de groep behandeld met denosumab (hazard ratio 0,63, 95%BI 0,41-0,98, $p=0,042$).

Pivot et al. vergeleken twee verschillende toedieningswijzen van ibandroninezuur, en rapporteerden hypercalciëmie bij 3 patiënten, maar een vergelijking tussen de behandelgroepen werd niet gerapporteerd [Pivot 2011].

Tabel 3. Overzicht van effect op hypercalciëmie van denosumab en bisfosfonaten bij patiënten met borstkanker en botmetastasen

Prostaatcancer

Jakob et al. includeerden vijf gerandomiseerde studies die het effect van denosumab en/of bisfosfonaten op hypercalciëmie rapporteerden bij mannen met prostaatcancer en botmetastasen [Jakob 2020, Fizazi 2009, Fizazi

2013, James 2016a, James 2016b, Pan 2014, Small 2003]. De enige studie met clodroninezuur werd als abstract gepubliceerd, waardoor de risk of bias niet kon worden beoordeeld [Wang 2013]. Deze studie wordt voor de huidige richtlijn kort besproken, maar niet meegenomen in de conclusies. Tabel 4 geeft een overzicht van het effect op hypercalciëmie per studie.

Tabel 4. Overzicht van effect op hypercalciëmie van denosumab en bisfosfonaten bij mannen met prostaatkanker en botmetastasen

Fizazi et al. rapporteerden geen enkel event in beide behandelgroepen, waardoor deze studie (en dus denosumab) niet kon worden geïncludeerd in de netwerk meta-analyse [Fizazi 2009, Fizazi 2013]. De analyse van Jacob omvatte 1349 patiënten, die behandeld werden met zoledroninezuur, clodroninezuur, pamidroninezuur of geen behandeling dan wel placebo [Jakob 2020]. In vergelijking met geen behandeling dan wel placebo hebben zoledroninezuur (relatief risico 0,48; 95%BI 0,06-3,69), pamidroninezuur (relatief risico 0,54; 95%BI 0,05-5,85) en clodroninezuur (relatief risico 0,98; 95%BI 0,04-22,37) [Wang 2013] geen significant effect op hypercalciëmie. Ook onderling vergeleken werden geen significante verschillen gevonden (zoledroninezuur vs. pamidroninezuur: relatief risico 0,90, 95%BI 0,04-20,81; zoledroninezuur vs. clodroninezuur: relatief risico 0,49, 95%BI 0,05-5,31; pamidroninezuur vs. clodroninezuur: relatief risico 0,55, 95%BI 0,01-28,09). Op basis van een statistische ranking werden zoledroninezuur en pamidroninezuur als de beste behandelopties gerapporteerd (p-waarde: zoledroninezuur 0,67, pamidroninezuur 0,60, clodroninezuur 0,39, geen behandeling dan wel placebo 0,35).

Longkanker

Murakami et al. rapporteerden geen significant verschil tussen zoledroninezuur en geen zoledroninezuur wat betreft het effect op hypercalciëmie bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom [Murakami 2014]. In de subset van patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom rapporteerden Diel et al. ook geen significant verschil tussen denosumab en zoledroninezuur [Diel 2015].

Tabel 5. Overzicht van effect op hypercalciëmie van denosumab en bisfosfonaten bij patiënten met niet-kleincellige longkanker en botmetastasen

Multipel myeloom

Mhaskar et al. includeerden 14 gerandomiseerde studies die het effect van bisfosfonaten op hypercalciëmie rapporteerden bij patiënten met multipel myeloom [Belch 1991, Lahtinen 1992, McCloskey 2001, Berenson 1998, Brincker 1998, Heim 1995, Terpos 2000, Menssen 2002, Garcia-Sanz 2015, Sezer 2010, Gimsing 2010, Terpos 2003, Musto 2003, Kraj 2000]. In vier studies hadden sommige patiënten bij inclusie reeds hypercalciëmie [Brincker 1998, Heim 1995, Kraj 2000, McCloskey 2001]. Deze studies worden hier dan ook buiten beschouwing gelaten. De studie van Sezer et al. werd als abstract gepubliceerd, waardoor de risk of bias niet kon worden beoordeeld [Sezer 2010]. Ook deze studie wordt voor de huidige richtlijn niet meegenomen in de conclusies. Op basis van een netwerk meta-analyse van 11 studies (weliswaar inclusief de door ons uitgesloten studies) met 4146 patiënten vonden Mhaskar et al. geen significante verschillen tussen de verschillende bisfosfonaten [Mhaskar 2017].

Aanvullend op de review van Mhaskar et al. werd nog een tiende relevante gerandomiseerde studie geïncludeerd [Diel 2015]. Tabel 6 geeft een overzicht van het effect op hypercalciëmie per studie. In geen enkele studie werd een significant verschil gevonden.

Tabel 6. Overzicht van effect op hypercalciëmie van denosumab en bisfosfonaten bij patiënten met multipel myeloom

Andere solide tumoren of mix van tumoren

Zeven gerandomiseerde studies includeerden een mix van patiënten met verschillende kankertypes [Choudhury 2011, Clemons 2021a, Clemons 2021b, Diel 2015, Rosen 2003b] (Tabel 7).

Robertson et al. vergeleken clodroninezuur met placebo, en rapporteerden een lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in de groep behandeld met clodroninezuur, maar een p-waarde werd niet gerapporteerd

[Robertson 1995]. Deze resultaten lijken in lijn met de eerdergenoemde gerapporteerde vergelijkingen tussen clodroninezuur en placebo of geen clodroninezuur [Elomaa 1983, Kristensen 1999, Lahtinen 1992].

Rosen et al. rapporteerden na 9 maanden een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie met zoledroninezuur 4 mg ($p = 0,004$) of 8 mg ($p = 0,044$) in vergelijking met placebo [Rosen 2003b, Rosen 2004]. Deze resultaten lijken in lijn met de eerdergenoemde gerapporteerde vergelijkingen tussen zoledroninezuur en placebo of geen zoledroninezuur [Kohno 2005, Murakami 2014, Garcia-Sanz 2015, James 2016a, James 2016b, Pan 2014].

Rosen et al. rapporteerden een lagere hypercalciëmie event rate met zoledroninezuur 4 mg of 8 mg in vergelijking met pamidroninezuur, maar een p-waarde werd niet gerapporteerd [Rosen 2003a]. De proportie patiënten met hypercalciëmie was significant lager in de groep behandeld met zoledroninezuur 4 mg of 8 mg (1% vs. 3%; $p = 0,025$). Ook Berenson et al. rapporteerden een lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in de groep behandeld met zoledroninezuur 4 mg, maar een p-waarde werd niet gerapporteerd [Berenson 2001].

Choudhury et al. vonden een significant lagere incidentie van hypercalciëmie met zoledroninezuur in vergelijking met ibandroninezuur en pamidroninezuur ($p = 0,041$) (Choudhury 2011). Deze resultaten lijken in lijn met de eerdergenoemde gerapporteerde vergelijking tussen zoledroninezuur en ibandroninezuur [Barrett-Lee 2014], en tussen pamidroninezuur en Ibandroninezuur [Terpos 2003].

Diel et al. rapporteerden een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie met denosumab in vergelijking met zoledroninezuur ($p = 0,028$) [Diel 2015]. Deze resultaten lijken niet in lijn met de eerdergenoemde gerapporteerde resultaten voor prostaatkanker alleen, maar deze studie was wellicht te klein om gevallen van hypercalciëmie te detecteren [Fizazi 2009, Fizazi 2013].

Clemons et al. vonden geen significant verschil tussen pamidroninezuur, zoledroninezuur of denosumab elke 4 weken enerzijds vs. elke 12 weken anderzijds [Clemons 2021a, Clemons 2021b]. Deze resultaten lijken in lijn met de eerdergenoemde gerapporteerde resultaten voor borstkanker alleen [Amadori 2013].

Tabel 7. Overzicht van effect op hypercalciëmie van denosumab en bisfosfonaten bij patiënten met solide tumoren en botmetastasen

Conclusies

Borstkanker

ZEER LAAG	Bij patiënten met borstkanker en botmetastasen lijkt clodroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met placebo of geen clodroninezuur, maar de evidence is zeer onzeker. [Elomaa 1983, Kristensen 1999]
HOOG	Bij patiënten met borstkanker en botmetastasen resulteert pamidroninezuur in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met placebo of geen pamidroninezuur. [Hortobagyi 1996, Hortobagyi 1998, Lipton 2000, Theriault 1999, Van Holten-Verzantvoort 1987 en 1993]
LAAG	Bij patiënten met borstkanker en botmetastasen lijkt zoledroninezuur te resulteren in een lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met placebo. [Kohno 2005]
LAAG	Bij patiënten met borstkanker en botmetastasen lijkt zoledroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met ibandroninezuur. [Barrett-Lee 2014]
ZEER LAAG	De evidence is zeer onzeker over het effect van verschillende doses en toedieningsfrequenties van pamidroninezuur op hypercalciëmie bij patiënten met borstkanker en botmetastasen. [Glover 1994]

ZEER LAAG	Bij patiënten met borstkanker en botmetastasen lijkt zoledroninezuur elke 12 weken niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met zoledroninezuur elke 4 weken. [Amadori 2013]
REDELIJK	Denosumab vermindert waarschijnlijk de proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met zoledroninezuur bij patiënten met borstkanker en botmetastasen, maar het effect is net niet significant. [Diel 2015]

Prostaatcancer

ZEER LAAG	Bij patiënten met prostaatcancer en botmetastasen lijkt pamidroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met placebo, maar de evidence is zeer onzeker. [Jakob 2020, Small 2003]
ZEER LAAG	Bij patiënten met prostaatcancer en botmetastasen lijkt zoledroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met geen zoledroninezuur, maar de evidence is zeer onzeker. [Jakob 2020, James 2016a, James 2016b, Pan 2014]
ZEER LAAG	Bij patiënten met prostaatcancer en botmetastasen lijkt zoledroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met pamidroninezuur, maar de evidence is zeer onzeker. [Jakob 2020]
ZEER LAAG	Bij patiënten met prostaatcancer en botmetastasen lijkt denosumab niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met zoledroninezuur, maar de evidence is zeer onzeker. [Fizazi 2009, Fizazi 2013]

Longcancer

LAAG	Bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom en botmetastasen lijkt zoledroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met geen zoledroninezuur. [Murakami 2014]
LAAG	Bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom en botmetastasen lijkt denosumab niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met zoledroninezuur. [Diel 2015]

Multipel myeloom

LAAG	Bij patiënten met multipel myeloom lijkt etidroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met placebo. [Belch 1991]
ZEER LAAG	Bij patiënten met multipel myeloom lijkt clodroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met placebo, maar de evidence is zeer onzeker. [Lahtinen 1992]

ZEER LAAG	Bij patiënten met multipel myeloom lijkt ibandroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met placebo, maar de evidence is zeer onzeker. [Menssen 2002]
ZEER LAAG	Bij patiënten met multipel myeloom lijkt pamidroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met placebo of geen pamidroninezuur, maar de evidence is zeer onzeker. [Berenson 1996, Berenson 1998, Musto 2003, Terpos 2000]
ZEER LAAG	Bij patiënten met multipel myeloom lijkt zoledroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met geen zoledroninezuur, maar de evidence is zeer onzeker. [Garcia-Sanz 2015]
ZEER LAAG	Bij patiënten met multipel myeloom lijkt pamidroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met ibandroninezuur, maar de evidence is zeer onzeker. [Terpos 2003]
LAAG	Bij patiënten met multipel myeloom lijkt pamidroninezuur 90 mg niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met pamidroninezuur 30 mg, maar de evidence is zeer onzeker. [Gimsing 2010]
LAAG	Bij patiënten met multipel myeloom lijkt denosumab niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met zoledroninezuur. [Diel 2015]

Andere solide tumoren of mix van tumoren

LAAG	Bij patiënten met kanker lijkt clodroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met placebo of geen clodroninezuur. [Elomaa 1983, Kristensen 1999, Lahtinen 1992, Robertson 1995]
REDELIJK	Zoledroninezuur vermindert waarschijnlijk de proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met placebo of geen zoledroninezuur bij patiënten met kanker. [Garcia-Sanz 2015, James 2016a, James 2016b, Kohno 2015, Murakami 2014, Pan 2014, Rosen 2003b, Rosen 2004]
LAAG	Bij patiënten met kanker lijkt zoledroninezuur te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met pamidroninezuur. [Berenson 2001, Choudhury 2011, Rosen 2003a]
LAAG	Bij patiënten met solide tumoren en botmetastasen lijkt zoledroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met ibandroninezuur. [Barrett-Lee 2014, Choudhury 2011]
LAAG	Bij patiënten met kanker lijkt pamidroninezuur niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met ibandroninezuur. [Choudhury 2011, Terpos 2003]
REDELIJK	Denosumab vermindert waarschijnlijk de proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met zoledroninezuur bij patiënten met kanker. [Diel 2015, Fizazi 2009, Fizazi 2013]

ZEER LAAG	<p>Bij patiënten met borst- of prostaatkanker en botmetastasen lijkt toediening van pamidroninezuur, zoledroninezuur of denosumab elke 4 weken niet te resulteren in een significant lagere proportie patiënten met hypercalciëmie in vergelijking met toediening elke 12 weken.</p> <p>[Amadori 2013, Clemons 2021a, Clemons 2021b]</p>
----------------------	--

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 prostaatkarcinoom) is het gebruikelijk om een bisfosfonaat (meestal zoledroninezuur i.v., soms pamidroninezuur i.v. of clodroninezuur p.o.) te geven om zogenaamde skelet related events (SREs) te voorkomen. Bij SREs gaat het om pathologische fracturen, hypercalciëmie, ruggenmergcompressie, noodzaak voor chirurgie van (dreigende) fracturen of noodzaak voor radiotherapie ter verlichting van pijn. Bij patiënten met multipel myeloom en patiënten met botmetastasen t.g.v. mamma- of prostaatkarcinoom 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 prostaatkarcinoom 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.

Referenties

Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, Gaion F, Bertoldo F, Santini D, Rondena R, Bogani P, Ripamonti CI. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):663-70.

Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, Timmins H, Wheatley D, Grieve R, Griffiths G, Murray N. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):114-22.

Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, O'Reilly S, Wilson J, Sutton D, Pater J, Johnston D, Zee B. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1991 Aug;9(8):1397-402.

Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Feb 22;334(8):488-93.

Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs M, Blacklock H, Bell R, Simeone JF, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol*. 1998 Feb;16(2):593-602.

Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, Dreicer R, Kross SA, Lipton A, Seaman JJ. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*. 2001 Apr 1;91(7):1191-200.

Choudhury KB, Mallik C, Sharma S, Choudhury DB, Maiti S, Roy C. A randomized controlled trial to compare the efficacy of bisphosphonates in the management of painful bone metastasis. *Indian J Palliat Care*. 2011 Sep;17(3):210-8.

Clemons M, Ong M, Stober C, Ernst S, Booth C, Canil C, Mates M, Robinson A, Blanchette P, Joy AA, Hilton J, Aseyev O, Pond G, Jeong A, Hutton B, Mazzeo S, Vandermeer L, Kushnir I, Fergusson D; REaCT investigators. A randomised trial of 4- versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2021 Jan;142:132-140.

Clemons M, Liu M, Stober C, Pond G, Jemaan Alzahrani M, Ong M, Ernst S, Booth C, Mates M, Abraham Joy A, Aseyev O, Blanchette P, Vandermeer L, Tu M, Thavorn K, Fergusson D; REaCT investigators. Two-year results of a randomised trial comparing 4- versus 12-weekly bone-targeted agent use in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. *J Bone Oncol*. 2021 Sep 2;30:100388.

Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, Vadhan-Raj S, Spencer A, Steger G, von Moos R, Goldwasser F, Feng A, Braun A. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(11):1467-75.

Elomaa I, Blomqvist C, Gröhn P, Porkka L, Kairento AL, Selander K, Lamberg-Allardt C, Holmström T. Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet*. 1983 Jan 22;1(8317):146-9.

Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, Lamberg-Allardt C, Borgström GH. Treatment of skeletal disease in breast cancer: a controlled clodronate trial. *Bone*. 1987;8 Suppl 1:S53-6.

Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, Holmström T, Taube T, Lamberg-Allardt C, Borgström GH. Clodronate for osteolytic metastases due to breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 1988;42(2):111-6.

Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol*. 2009 Aug;182(2):509-15; discussion 515-6.

Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 Suppl):S51-7; discussion S57-8.

Ford J, Cummins E, Sharma P, Elders A, Stewart F, Johnston R, Royle P, Jones R, Mulatero C, Todd R, Mowatt G. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. *Health Technol Assess*. 2013 Jul;17(29):1-386.

García-Sanz R, Oriol A, Moreno MJ, de la Rubia J, Payer AR, Hernández MT, Palomera L, Teruel AI, Blanchard MJ, Gironella M, Ribas P, Bargay J, Abellá E, Granell M, Ocio EM, Ribera JM, San Miguel JF, Mateos MM; Spanish Myeloma Group (GEMPETHEMA). Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial. *Haematologica*. 2015 Sep;100(9):1207-13.

Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, Mjølhus A, Gluud C, Juliusson G, Gregersen H, Hjorth-Hansen H, Nesthus I, Dahl IM, Westin J, Nielsen JL, Knudsen LM, Ahlberg L, Hjorth M, Abildgaard N, Andersen NF, Linder O, Wisløff F. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):973-82.

Glover D, Lipton A, Keller A, Miller AA, Browning S, Fram RJ, George S, Zelenakas K, Macerata RS, Seaman JJ. Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose-seeking study. *Cancer*. 1994 Dec 1;74(11):2949-55.

Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Dec 12;335(24):1785-91.

Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman JJ, Knight RD, Heffernan M, Mellars K, Reitsma DJ. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2038-44.

Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S, Kuhr K, Adams A, Monsef I, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 3;12(12):CD013020.

James N, Pirrie S, Pope A, Barton D, Andronis L, Goranitis I, Collins S, McLaren D, O'Sullivan J, Parker C, Porfiri E, Staffurth J, Stanley A, Wylie J, Beesley S, Birtle A, Brown J, Chakraborti P, Russell M, Billingham L. TRAPEZE: a randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of chemotherapy with zoledronic acid, strontium-89, or both, in men with bony metastatic castration-refractory prostate cancer. *Health Technol Assess*. 2016 Jul;20(53):1-288.

James ND, Pirrie SJ, Pope AM, Barton D, Andronis L, Goranitis I, Collins S, Daunton A, McLaren D, O'Sullivan J, Parker C, Porfiri E, Staffurth J, Stanley A, Wylie J, Beesley S, Birtle A, Brown J, Chakraborti P, Hussain S, Russell M, Billingham LJ. Clinical Outcomes and Survival Following Treatment of Metastatic Castrate-Refractory Prostate Cancer With Docetaxel Alone or With Strontium-89, Zoledronic Acid, or Both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Apr;2(4):493-9.

Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3314-21.

Kristensen B, Ejlertsen B, Groenvold M, Hein S, Loft H, Mouridsen HT. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med*. 1999 Jul;246(1):67-74.

Kumar A, Galeb S, Djulbegovic B. Treatment of patients with multiple myeloma: an overview of systematic reviews. *Acta Haematol*. 2011;125(1-2):8-22.

Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Lancet*. 1992 Oct 31;340(8827):1049-52.

Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman JJ. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):1082-90.

Machado M, Cruz LS, Tannus G, Fonseca M. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther*. 2009 May;31(5):962-79.

Martin M, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, Fallowfield L, Fujiwara Y, Jassem J, Paterson AH, Ritchie D, Steger GG, Stopeck A, Vogel C, Fan M, Jiang Q, Chung K, Dansey R, Braun A. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 1;18(17):4841-9.

Menssen HD, Sakalová A, Fontana A, Herrmann Z, Boewer C, Facon T, Lichinitser MR, Singer CR, Euller-Ziegler L, Wetterwald M, Fiere D, Hrubisko M, Thiel E, Delmas PD. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002 May 1;20(9):2353-9.

Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 18;12(12):CD003188.

Murakami H, Yamanaka T, Seto T, Sugio K, Okamoto I, Sawa T, Hirashima T, Takeda K, Atagi S, Fukuoka M, Nakanishi Y, Nakagawa K, Yamamoto N. Phase II study of zoledronic acid combined with docetaxel for non-small-cell lung cancer: West Japan Oncology Group. *Cancer Sci*. 2014 Aug;105(8):989-95.

Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Cascavilla N, Melillo L, Scalzulli PR, Dell'Olio M, La Sala A, Mantuano S, Nobile M, Carella AM. Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated myeloma: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma*. 2003 Sep;44(9):1545-8.

Pan Y, Jin H, Chen W, Yu Z, Ye T, Zheng Y, Weng Z, Wang F. Docetaxel with or without zoledronic acid for castration-resistant prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2014 Dec;46(12):2319-26.

Pivot X, Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, Mefti-Lacheraf F, Pujade-Lauraine E, Lefeuvre C, Letessier S, Morvan P, Dür C, Frimat L. Renal safety of ibandronate 6 mg infused over 15 min versus 60 min in breast cancer patients with bone metastases: a randomized open-label equivalence trial. *Breast*. 2011 Dec;20(6):510-4.

Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 1995 Sep;13(9):2427-30.

Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen BL, Seaman JJ. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003 Oct 15;98(8):1735-44.

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2613-21.

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman JJ. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3150-7.

Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Wonderling D, Normand C, Broadley K. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess*. 2004;8(4):1-176.

Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ*. 2003 Aug 30;327(7413):469.

Santini D, Galvano A, Pantano F, Incorvaia L, Rizzo S, Vincenzi B, Castellana L, Giuliana G, Guadagni F, Toia F, Tonini G, Russo A, Badalamenti G, Bazan V. How do skeletal morbidity rate and special toxicities affect 12-week versus 4-week schedule zoledronic acid efficacy? A systematic review and a meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Oct;142:68-75.

Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 1;21(23):4277-84.

Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Vniiegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9.

Terpos E, Viniou N, de la Fuente J, Meletis J, Voskaridou E, Karkantaris C, Vaiopoulos G, Palermos J, Yataganas X, Goldman JM, Rahemtulla A. Pamidronate is superior to ibandronate in decreasing bone resorption, interleukin-6 and beta 2-microglobulin in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2003 Jan;70(1):34-42.

Terpos E, Palermos J, Tsionos K, Anargyrou K, Viniou N, Papassavas P, Meletis J, Yataganas X. Effect of pamidronate administration on markers of bone turnover and disease activity in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2000 Nov;65(5):331-6.

Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Glück S, Stewart JF, Costello S, Kennedy I, Simeone J, Seaman JJ, Knight RD, Mellars K, Heffernan M, Reitsma DJ. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):846-54.

van Holten-Verzantvoort AT, Kroon HM, Bijvoet OL, Cleton FJ, Beex LV, Blijham G, Hermans J, Neijt JP, Papapoulos SE, Sleeboom HP, et al. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993 Mar;11(3):491-8.

van Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OL, Cleton FJ, Hermans J, Kroon HM, Harinck HI, Vermey P, Elte JW, Neijt JP, Beex LV, et al. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long-term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet*. 1987 Oct 31;2(8566):983-5.

Signalering en diagnostiek

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek (anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek) wordt aanbevolen bij patiënten met (verdenking op) hypercalciëmie in de palliatieve fase?

Methode: consensus-based

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) = $0,025 * (\text{serumconcentratie albumine (g/l)} - 40) + \text{serumconcentratie calcium (mmol/l)}$.
- 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).
- 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.

Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

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 (stoomis 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.

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) = $0,025 \cdot (\text{serumconcentratie albumine (g/l)} - 40) + \text{serumconcentratie calcium (mmol/l)}$. 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 bijschildklier carcinoom (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, CT hals/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 [Dierckx 2004]. Op het ECG kan een afwisselend QT-interval te zien zijn, een verlengd PR-interval en/of een verbreed QRS-complex [Kiewiet 2004].

Referenties

Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med.* 2004 Aug;27(2):153-60.

Kiewiet RM, Ponssen HH, Janssens EN, Fels PW. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med.* 2004 Mar;62(3):94-6.

Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. *West J Emerg Med.* 2019 Mar;20(2):316-322.

Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010 Sep;85(9):838-54. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2011 Apr;86(4):364. Dosage error in article text.

Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;7(10):1722-9.

Zagzag J, Hu M, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018 Sep;68(5):377-386.

Voorlichting

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Welke voorlichting wordt aanbevolen bij hypercalciëmie bij patiënten in de palliatieve fase en diens naasten?

Methode: consensus-based

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](#).

Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

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.

Beleid

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

Deze module is onderverdeeld in submodules en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de submodule- en/of paragraaftitel.

Behandeling van de oorzaak

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Welke behandeling gericht op de oorzaak van hypercalciëmie wordt aanbevolen bij patiënten in de palliatieve fase?

Methode: consensus-based

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).

Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

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](#)), sarcoidose [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.

Referenties

Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, Rottoli P, Nunes H, Lower EE, Judson MA, Israel-Biet D, Grutters JC, Drent M, Culver DA, Bonella F, Antoniou K, Martone F, Quadder B, Spitzer G, Nagavci B, Tonia T, Rigau D, Ouellette DR. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021 Dec 16;58(6):2004079.

Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts, Jr JT, Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 99, Issue 10, 1 October 2014, Pages 3561–3569

Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010 Sep;85(9):838-54. Erratum in: *Mayo Clin Proc*. 2011 Apr;86(4):364. Dosage error in article text.

Singer FR, Bone, III HG, Hosking DJ, Lyles KW, Murad MH, Reid IR, Siris ES, Paget's Disease of Bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 99, Issue 12, December 2014, Pages 4408–4422

Zagzag J, Hu M, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2018 Sep;68(5):377-386.

Behandeling van maligne hypercalciëmie

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

Inleiding

Symptomatische behandeling van hypercalciëmie bij patiënten in de palliatieve fase is vrijwel uitsluitend aan de orde bij patiënten met kanker. Primaire hyperparathyreoïdie als oorzaak van hypercalciëmie kan bij patiënten in de palliatieve fase (vermoedelijk uiterst zelden) als co-morbiditeit optreden. Operatieve behandeling is normaal gesproken de eerste behandeling van keuze, maar dit moet wel passen bij de wensen en prognose van de patiënt. Bij een korte levensverwachting kan behandeling met cinccalcet worden overwogen [Van der Plas 2017]. Indien de primaire hyperparathyreoïdie veroorzaakt wordt door een bijschildkliercarcinoom, is de symptomatische behandeling hetzelfde als bij patiënten met andere vormen van kanker.

Bij andere oorzaken van hypercalciëmie bij patiënten in de palliatieve fase is symptomatische behandeling vrijwel nooit aan de orde en kan oorzakelijke therapie overwogen worden (zie [module Behandeling van de oorzaak](#)).

In deze module wordt daarom uitsluitend ingegaan op de behandeling van maligne hypercalciëmie.

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Welke behandeling wordt aanbevolen bij maligne hypercalciëmie in de palliatieve fase?

Methode: evidence-based

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).

Literatuurbespreking

Literatuuronderzoek

Om de uitgangsvraag van deze module te kunnen beantwoorden, is een systematisch literatuuronderzoek

uitgevoerd. De onderzoeksvraag die hiervoor is opgesteld, is PICO-gestructureerd en luidt:

Wat is het effect van bisfosfonaten, calcitonine, denosumab, corticosteroiden, cinacalcet, diuretica, galliumnitraat en hyperhydratie op maligne hypercalciëmie in de palliatieve fase?

PICO

P	Patiënten met kanker en hypercalciëmie in de palliatieve fase
I	Bisfosfonaten, calcitonine, denosumab, corticosteroiden, cinacalcet, diuretica (furosemide), galliumnitraat, hyperhydratie
C	Interventies onderling, andere behandeling, geen behandeling
O	Cruciaal: hoogte van het serumcalcium, duur van het effect, bijwerkingen Belangrijk: kwaliteit van leven, symptomen (misselijkheid, sufheid, obstipatie)

Zoeken en selecteren van studies

Op 13 en 28 december 2022 is in de databases OMD Medline, EMBASE, CENTRAL en de Cochrane Database of Systematic Reviews gezocht naar wetenschappelijke literatuur. Deze zoekactie leverde 2380 hits op. Na ontubbeling (N=306) en het verwijderen van artikelen in een niet-geselecteerde taal (N=257) bleven er 1817 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in [bijlage Zoekverantwoording](#).

Deze resultaten zijn systematisch geselecteerd op basis van de volgende criteria:

- alle inclusiecriteria vermeld in de PICO;
- studietype: systematische reviews, meta-analyses of RCT's; voor systematische reviews en meta-analyses waren bijkomende criteria: zoektocht in minstens twee databases, en kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies;
- taal: Engels, Nederlands;
- geen tijdslimiet.

In eerste instantie zijn de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 164 referenties geïnccludeerd voor beoordeling op basis van het volledig artikel. Uiteindelijk bleven 23 referenties over: 2 systematische reviews [Ross 2004/Saunders 2004, Seisa 2022] en 19 RCT's [Atula 2003, Chapuy 1980, Cvitkovic 2006, Gucalp 1992, Hasling 1987, Kristensen 1992, Major 2001, Matsumoto 2002, Ostenstad 1992, Pecherstorfer 2003, Purohit 1995/Mnholes 1997, Ralston 1985, Rizzoli 1992, Rotstein 1992, Singer 1991, Thurlimann 1992, Warrell 1991, Warrell 1988, Wimalawansa 1997]. In [bijlage Zoekverantwoording](#) is een volledig overzicht opgenomen van de 141 artikelen die niet werden opgenomen na beoordeling van de volledige tekst met redenen.

Resultaten

Beschrijving van de studies

Het literatuuronderzoek identificeerde twee systematische reviews met meta-analyse van goede kwaliteit:

- Ross et al. zochten naar gerandomiseerde studies over de behandeling van maligne hypercalciëmie met bisfosfonaten [Ross 2004, Saunders 2004]. Er werd zeer uitgebreid gezocht tot en met juli 2004, het reviewproces gebeurde hierbij door onafhankelijke onderzoekers. Ze includeerden 27 artikelen en 2 abstracts, waarvan er 10 relevant zijn voor deze onderzoeksvraag [Gucalp 1992, Hasling 1987, Ostenstad 1992, Purohit 1995, Ralston 1985, Rizzoli 1992, Rotstein 1992, Mnholes 1997, Warrell 1991, Wimalawansa 1997].
- Seisa et al. zochten naar studies over de behandeling van maligne hypercalciëmie in het algemeen, en dit als basis voor de ontwikkeling van de Endocrine Society richtlijn over dit onderwerp [Seisa 2022]. Ook hier gebeurde het reviewproces door onafhankelijke onderzoekers. Ze includeerden 21 studies, waarvan er 3 relevant zijn voor deze onderzoeksvraag [Hasling 1987, Rotstein 1992, Singer 1991].

Aanvullend werden nog 9 gerandomiseerde studies gevonden die niet geïnccludeerd werden in minstens één van de bovengenoemde beschreven systematische reviews [Atula 2003, Chapuy 1980, Cvitkovic 2006, Kristensen 1992, Major 2001, Matsumoto 2002, Pechterstorfer 2003, Thurlimann 1992, Warrell 1991].

In totaal werden 19 verschillende gerandomiseerde studies geïnccludeerd (tabel 1). Over de behandeling van maligne hypercalciëmie met denosumab, cinacalcet, diuretica of hyperhydratie werd geen enkele gerandomiseerde studie gevonden.

De meeste studies hadden een onduidelijk of hoog risico op bias (tabel 2). Meerdere studies werden dubbelblind uitgevoerd, maar dikwijls was het onduidelijk of ook de onderzoekers geblindeerd waren. Drie studies waren zeer degelijk uitgevoerd met een laag risico op bias, maar één van de onderzoekers is houder van verschillende patenten van galliumnitraat [Cvitkovic 2006, Warrell 1991, Warrell 1988].

Tabel 1. Overzicht van geïnccludeerde RCT's over de medicamenteuze behandeling van maligne hypercalciëmie

Tabel 2. Risk of bias van de geïnccludeerde RCT's

Effecten

Bisfosfonaten vs. placebo

Etidroninezuur vs. placebo

In twee studies werd etidroninezuur vergeleken met placebo voor de behandeling van maligne hypercalciëmie [Singer 1991, Hasling 1987]. Hasling et al. randomiseerden 20 patiënten met maligne hypercalciëmie naar etidroninezuur 7,5 mg/kg intraveneus per dag gedurende 3-5 dagen of placebo [Hasling 1987]. Singer et al. randomiseerden 202 patiënten met maligne hypercalciëmie naar etidroninezuur 7,5 mg/kg intraveneus per dag of een intraveneuze zoutoplossing gedurende 3 dagen [Singer 1991].

De duur van het effect van etidroninezuur op het serumcalcium en het effect op kwaliteit van leven en symptomen van hypercalciëmie werden in geen van beide studies gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Hasling et al. rapporteerden een grotere proportie patiënten met een normocalcemische respons in de groep behandeld met etidroninezuur, hoewel het verschil niet statistisch significant was (92% vs. 33%, $p = 0,05$) [Hasling 1987]. In beide behandelgroepen werd een significante daling van het serumcalcium gevonden tijdens de behandelperiode, maar de daling was significant sterker in de etidroninezuurgroep vanaf drie dagen behandeling ($p < 0,02$). De resultaten werden enkel gerapporteerd in een figuur.

Singer et al. rapporteerden een significant grotere proportie patiënten met een normocalcemische respons in de groep behandeld met etidroninezuur (totaal serumcalcium: 63% vs. 33%, $p = 0,0006$; gecorrigeerd serumcalcium: 24% vs. 7%, $p = 0,02$) [Singer 1991].

Bijwerkingen

Hasling et al. rapporteerden hypocalciëmie bij 6 patiënten (50%) behandeld met etidroninezuur [Hasling 1987]. Ze vonden geen significante veranderingen in het serumfosfaat.

Singer et al. rapporteerden als voornaamste bijwerkingen veranderingen in smaak (3,5% vs. 0%, RR 5,09, 95% BI 0,29-89,17), misselijkheid (8,8% vs. 4,5%, RR 1,94, 95% BI 0,58-6,49), een stijging van het serum creatinine (12% vs. 5%, RR 2,73, 95% BI 0,84-8,66-) en hypocalciëmie (15% vs. 0%, RR 14,23, 95% BI 1,95-103,61) [Singer 1991]. Statistische significantie werd niet gerapporteerd. Geen enkele bijwerking leidde tot een stopzetting van de behandeling, ook geen enkel overlijden was te verklaren door de behandeling.

Clodroninezuur vs. placebo

In twee studies werd clodroninezuur vergeleken met placebo voor de behandeling van maligne hypercalciëmie [Chapuy 1980, Rotstein 1992]. Chapuy et al. includeerden 5 patiënten met maligne hypercalciëmie in een cross-over studie, waarbij clodroninezuur 3200 mg per dag per os gedurende 4 weken werd vergeleken met placebo [Chapuy 1980]. Rotstein et al. randomiseerden 44 patiënten met maligne hypercalciëmie naar clodroninezuur 300 mg intraveneus per dag gedurende 7 dagen of tot normalisatie van het serumcalcium of naar placebo [Rotstein 1992].

De duur van het effect van clodroninezuur op het serumcalcium en het effect op kwaliteit van leven en symptomen van hypercalciëmie werden in geen van beide studies gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Chapuy et al. rapporteerden significante dalingen van het serumcalcium tijdens de behandeling met clodroninezuur, maar een statistische vergelijking met placebo werd niet weergegeven [Chapuy 1980]. Rotstein et al. rapporteerden een significant grotere proportie patiënten met een normocalcemische respons binnen de 7 dagen in de groep behandeld met clodroninezuur (81% vs. 21%, $p = 0,0003$) [Rotstein 1992]. Het gemiddelde serumcalcium op het einde van de studie was ook lager in de clodroninezuurgroep, maar een p-waarde werd niet gerapporteerd (1,26 vs. 1,66 mmol/l).

Bijwerkingen

Chapuy et al. rapporteerden geen bijwerkingen, zoals gastro-intestinale intolerantie of koorts [Chapuy 1980]. Rotstein et al. rapporteerden bijwerkingen bij 5 patiënten (20%) behandeld met clodroninezuur (overlijden door progressieve ziekte, diarree, vochtretentie, paresthesieën) en 1 patiënt (5%) behandeld met placebo (longoedeem) [Rotstein 1992]. Vier patiënten (19%) behandeld met clodroninezuur hadden hypocalciëmie versus 0% in de placebogroep (RR 6,92, 95%BI 0,40-21,25).

Bisfosfonaten onderling vergeleken

Pamidroninezuur vs. etidroninezuur

Gucalp et al. randomiseerden 65 patiënten met maligne hypercalciëmie naar pamidroninezuur 60 mg intraveneus als een eenmalig infuus over 24 uur of etidroninezuur 7,5 mg/kg intraveneus per dag gedurende 3 dagen [Gucalp 1992].

Kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Gucalp et al. rapporteerden een daling van het serumcalcium van 14,6 +/- 2,2 mg/dl tot 10,5 +/- 1,8 mg/dl (3,64 +/- 0,55 mmol/l tot 2,62 +/- 0,45 mmol/l) voor de pamidroninezuurgroep versus een daling van 13,8 +/- 1,3 mg/dl tot 11,6 +/- 2,0 mg/dl (3,44 +/- 0,32 mmol/l tot 2,89 +/- 0,5 mmol/l) voor de etidroninezuurgroep [Gucalp 1992]. De daling werd significant groter voor de pamidroninezuurgroep vanaf dag 4.

De pamidroninezuurgroep had een significant grotere proportie patiënten met een normocalcemische respons binnen de 7 dagen (70% vs. 41%, $p = 0,026$).

Duur van het effect op serumcalcium

Gucalp et al. rapporteerden een langere duur van complete respons in de pamidroninezuurgroep, maar er werd geen p-waarde gerapporteerd [Gucalp 1992].

Bijwerkingen

In de pamidroninezuurgroep werden meer patiënten met hypocalciëmie (17% vs. 6%), koorts (57% vs. 26%, RR 2,20, 95%BI 1,16-4,20), een reactie op de infuusplaats (23% vs. 0%, RR 17,42, 95%BI 0,4-292,87), nierfunctiebeperking (43% vs. 17%, RR 2,53, 95%BI 1,10-5,83), hypofosfatemie (23% vs. 9%) en/of hypomagnesiëmie (23% vs. 9%) gerapporteerd [Gucalp 1992]. Anderzijds waren er meer patiënten met misselijkheid (0% vs. 17%, RR 0,01-1,52), leverfunctiestoornissen (0% vs. 9%, RR 0,17, 95%BI 0,01-3,09), ulceratieve stomatitis (0% vs. 9%, RR 0,17, 95%BI 0,01-3,09), convulsies (0% vs. 9%, RR 0,17, 95%BI 0,01-3,09), smaakstoornissen (0% vs. 9%, RR 0,17, 95%BI 0,01-3,09) en/of obstipatie (0% vs. 9%, RR 0,17, 95%BI 0,01-3,09) in de etidroninezuurgroep.

Symptomen van hypercalciëmie

De proportie patiënten met misselijkheid daalde van 27-29% tot 0% in de pamidroninezuurgroep en tot 18% in de etidroninezuurgroep [Gucalp 1992]. Ook voor braken werd een daling gerapporteerd. Een verminderde mentale status werd slechts bij weinig patiënten vastgesteld.

Pamidroninezuur vs. clodroninezuur

In twee studies werd pamidroninezuur vergeleken met clodroninezuur voor de behandeling van maligne

hypercalciëmie [Atula 2003, Purohit 1995, Vinholes 1997]. Atula et al. randomiseerden 67 patiënten met maligne hypercalciëmie naar pamidroninezuur 90 mg intraveneus, clodroninezuur 1500 mg intraveneus of clodroninezuur 900 mg intraveneus [Atula 2003]. Purohit et al. randomiseerden 41 patiënten met maligne hypercalciëmie naar pamidroninezuur 90 mg intraveneus of clodroninezuur 1500 mg intraveneus [Purohit 1995, Vinholes 1997]. Het effect op symptomen van hypercalciëmie werden in geen van beide studies gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Atula et al. vonden geen significant verschil tussen de drie behandelgroepen in de proportie patiënten met een normocalcemische respons op dag 5 (pamidroninezuur 90 mg: 85%; clodroninezuur 1500 mg: 76,2%; clodroninezuur 900 mg: 60%; $p > 0,15$) [Atula 2003]. Ook de procentuele vermindering in gecorrigeerd serumcalcium tegen dag 5 verschilde niet significant (-26% vs. -25% vs. -20%; $p > 0,15$). Het gecorrigeerde serumcalcium op dag 5 bedroeg respectievelijk 2,44 vs. 2,52 vs. 2,57 mmol/l.

Purohit et al. rapporteerden eveneens geen significant verschil in de proportie patiënten met een normocalcemische respons (pamidroninezuur 90 mg: 100%; clodroninezuur 1500 mg: 80%; $p > 0,05$) [Purohit 1995, Vinholes 1997]. De (gecorrigeerde) serumcalciumwaarden werden enkel in een figuur gerapporteerd.

Duur van het effect op serumcalcium

Purohit et al. vonden een significant verschil in de duur van het normocalcemische effect ten voordele van pamidroninezuur (mediaan: 28 dagen vs. 14 dagen, $p = 0,01$) [Purohit 1995, Vinholes 1997].

Bijwerkingen

Atula et al. rapporteerden een milde tot matige hypocalciëmie in respectievelijk 1 (5%), 2 (9,5%) en 0 (0%) patiënten (RR 0,53, 95%BI 0,05-5,35) [Atula 2003]. Verder werden geen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling gerapporteerd.

Purohit et al. rapporteerden koorts tijdens de eerste 24-48 uur na toediening bij 3 patiënten (15%) in de pamidroninezuurgroep (RR 7,33, 95%BI 0,40-133,57) [Purohit 1995, Vinholes 1997]. Verder werden geen bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling gerapporteerd.

Kwaliteit van leven

Purohit et al. rapporteerden in een figuur het effect van pamidroninezuur vs. clodroninezuur op de kwaliteit van leven gemeten met de Rotterdam Symptom Checklist [Purohit 1995, Vinholes 1997]. Ze vonden een significante verbetering van de kwaliteit van leven gerelateerd aan de behandeling van hypercalciëmie, maar dit effect was niet blijvend in de clodroninezuurgroep door een recidief van hypercalciëmie.

Pamidroninezuur vs. ibandroninezuur

Pecherstorfer et al. randomiseerden 72 patiënten met maligne hypercalciëmie naar ibandroninezuur 2 mg of 4 mg intraveneus of pamidroninezuur 15 mg, 30 mg, 60 mg of 90 mg intraveneus [Pecherstorfer 2003]. De toegediende doses waren afhankelijk van de ernst van de hypercalciëmie.

Het effect op de kwaliteit van leven en symptomen van hypercalciëmie werden niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Pecherstorfer et al. rapporteerden een gemiddelde daling van het serumcalcium van dag 0 tot dag 4 van 0,73 +/- 0,48 mmol/l voor de ibandroninezuurgroep vs. 0,57 +/- 0,33 mmol/l voor de pamidroninezuurgroep [Pecherstorfer 2003]. Het gemiddelde verschil bedroeg 0,09 mmol/l, met als ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval 0,05, waardoor het effect van ibandroninezuur als niet-inferieur ten opzichte van pamidroninezuur beschouwd werd. De proportie patiënten met een normocalcemische respons bedroeg respectievelijk 76,5% en 75,8% (geen p-waarde).

Duur van het effect op serumcalcium

Pecherstorfer et al. rapporteerden een significant verschil in de duur van het normocalcemische effect ten voordele van ibandroninezuur (mediaan: 14 dagen vs. 4 dagen, $p = 0,0303$) [Pecherstorfer 2003].

Bijwerkingen

De proportie patiënten met een ernstig neveneffect was vergelijkbaar in beide behandelgroepen (ibandroninezuur 59% vs. pamidroninezuur 65%) [Pecherstorfer 2003]. Wat betreft de bijwerkingen die te herleiden zijn tot de

medicatie waren er meer patiënten met een griepachtig syndroom (5,4% vs. 17,6%, RR 0,31, 95%BI 0,07-1,42) en/of hypofosfatemie (0% vs. 5,9%, RR 4,61, 95%BI 0,23-92,63) in de pamidroninezuurgroep en meer patiënten met een hypocalciëmie in de ibandroninezuurgroep (5,4% vs. 0%, RR 0,18, 95%BI 0,01-3,71). De overige verschillen waren nog kleiner; p-waarden werden niet gerapporteerd (ademhalingsproblemen: 2,7% vs. 5,9%, RR 0,46, 95%BI 0,04-4,84; diarree: 2,7% vs. 0%, RR 2,76, 95%BI 0,12-65,62), hypokaliëmie: 2,7% vs. 0%, RR 2,76, 95%BI 0,12-65,62; trombocytopenie: 0% vs. 2,9%, RR 0,31, 95%BI 0,01-7,29; verwardheid: 0% vs. 2,9%, RR 0,31, 95%BI 0,01-7,29).

Pamidroninezuur vs. zoledroninezuur

Major et al. randomiseerden 287 patiënten met maligne hypercalciëmie naar zoledroninezuur 4 mg intraveneus, zoledroninezuur 8 mg intraveneus of pamidroninezuur 90 mg intraveneus [Major 2001]. Het effect op de kwaliteit van leven en symptomen van hypercalciëmie werd niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Major et al. rapporteerden significant lagere gecorrigeerde serumcalciumwaarden op dag 4, 7 en 10 in beide zoledroninezuurgroepen ten opzichte van de pamidroninezuurgroep ($p < 0,05$; enkel gerapporteerd in figuur) [Major 2001]. De proportie patiënten met een normocalcemische respons op dag 10 was significant hoger in de groepen behandeld met zoledroninezuur 4 mg (88,4%; $p = 0,002$) of 8 mg (86,7%; $p = 0,015$) vs. pamidroninezuur (69,7%).

Duur van het effect op serumcalcium

Major et al. rapporteerden een significant langere duur tot recidief hypercalciëmie in de groepen behandeld met zoledroninezuur 4 mg (30 dagen; $p = 0,001$) of 8 mg (40 dagen; $p = 0,007$) vs. pamidroninezuur (17 dagen) [Major 2001].

Bijwerkingen

Voor de meest frequente bijwerkingen werden de volgende frequenties gerapporteerd voor de drie behandelgroepen: koorts (44% vs. 35% vs. 34%, RR 0,75, 95%BI 0,52-1,07), anemie (22% vs. 28% vs. 18%, RR 0,79, 95%BI 0,44-1,412), misselijkheid (29% vs. 21% vs. 27%), RR 0,94, 95%BI 0,50-1,48, obstipatie (27% vs. 19% vs. 13%, RR 0,47, 95%BI 0,25-0,87) en dyspneu (22% vs. 18% vs. 19%, RR 0,86, 95%BI 0,50-1,54) [Major 2001]. De belangrijkste medicatie-gerelateerde bijwerkingen waren koorts, hypofosfatemie en asymptomatische hypocalciëmie, maar van de laatste twee werden geen cijfers gerapporteerd. Graad 3-4 stijgingen van het serum creatinine waren eveneens vergelijkbaar tussen de drie behandelgroepen (2,3% vs. 5,2% vs. 4%, RR 1,72, 95%BI 0,32-9,16). P-waarden werden niet gerapporteerd.

Alendroninezuur vs. clodroninezuur

Rizzoli et al. randomiseerden 70 patiënten met maligne hypercalciëmie naar alendroninezuur 7,5 mg intraveneus of clodroninezuur 600 mg intraveneus [Rizzoli 1992].

De duur van het effect op het serumcalcium, het effect op de kwaliteit van leven en symptomen van hypercalciëmie werden niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

De procentuele daling van het serumcalcium bedroeg 18,9% +/- 1,5% in de alendroninezuurgroep vs. 16,0% +/- 2,0% in de clodroninezuurgroep (geen p-waarde gerapporteerd) [Rizzoli 1992]. De proportie patiënten met een normocalcemische respons op dag 3 bedroeg respectievelijk 40% en 41% (geen p-waarde). De tijd om het nadir van de therapeutische respons te bereiken, bedroeg respectievelijk 5,4 +/- 0,4 dagen en 5,3 +/- 0,4 dagen (geen p-waarde).

Bijwerkingen

De toediening van alendroninezuur of clodroninezuur ging niet gepaard met significante wijzigingen in het serum creatinine [Rizzoli 1992]. Over andere bijwerkingen werd niet gerapporteerd.

Galliumnitraat

Galliumnitraat vs. etidroninezuur

Warrell et al. randomiseerden 71 patiënten met maligne hypercalciëmie naar galliumnitraat 200 mg/m²/dag intraveneus gedurende 5 dagen of etidroninezuur 7,5 mg/kg intraveneus per dag gedurende 5 dagen [Warrell 1991].

Het effect op kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Warrell et al. vonden een significant verschil in de proportie patiënten met een normocalcemische respons ten voordele van galliumnitraat (82% vs. 43%, $p < 0,001$) [Warrell 1991].

Duur van het effect op serumcalcium

Warrell et al. rapporteerden een significant verschil in de duur van de normocalcemische respons ten voordele van galliumnitraat (8 dagen vs. 0 dagen, $p = 0,0005$) [Warrell 1991].

Bijwerkingen

Warrell et al. rapporteerden een significant grotere proportie patiënten met hypofosfatemie in de groep behandeld met galliumnitraat (97% vs. 43%, RR 2,26, 95%BI 1,53-3,33, $p < 0,001$) [Warrell 1991]. Hyperfosfatemie daarentegen werd frequenter vastgesteld bij patiënten behandeld met etidroninezuur (0% vs. 11%, RR 0,13, 95%BI 0,01-2,23; geen p-waarde). De proportie patiënten met belangrijke nierinsufficiëntie was vergelijkbaar (15% vs. 11%, RR 1,36, 95%BI 0,40-4,05; geen p-waarde).

Symptomen van hypercalciëmie

Warrell et al. rapporteerden geen significant verschil in de proportie patiënten met een verbeterde mentale status na de behandeling (33% vs. 38%, geen p-waarde) [Warrell 1991].

Galliumnitraat vs. pamidroninezuur

Cvitkovic et al. randomiseerden 64 patiënten met maligne hypercalciëmie naar galliumnitraat 200 mg/m²/dag intraveneus gedurende 5 dagen of pamidroninezuur 60 mg of 90 mg intraveneus (dosis naar geleide van de ernst van hypercalciëmie) [Cvitkovic 2006].

Het effect op kwaliteit van leven en symptomen van hypercalciëmie werd niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Cvitkovic et al. rapporteerden een hogere proportie patiënten met een normocalcemische respons ten voordele van galliumnitraat, maar een p-waarde werd niet gerapporteerd (69% vs. 56%) [Cvitkovic 2006]. De serumcalciumwaarden werden enkel in een figuur gerapporteerd.

Duur van het effect op serumcalcium

Cvitkovic et al. rapporteerden een langere duur van de normocalcemische respons ten voordele van galliumnitraat, maar een p-waarde werd niet gerapporteerd (mediaan: 7 dagen vs. 1 dag) [Cvitkovic 2006].

Bijwerkingen

Geen enkele patiënt ontwikkelde een acuut nierfalen tijdens de studie [Cvitkovic 2006]. De proportie patiënten met hypofosfatemie was vergelijkbaar, maar een p-waarde werd niet gerapporteerd (88% vs. 82%, RR 1,08, 95%BI 0,86-1,35).

Galliumnitraat vs. calcitonine

Warrell et al. randomiseerden 50 patiënten met maligne hypercalciëmie naar galliumnitraat 200 mg/m²/dag intraveneus gedurende 5 dagen of calcitonine 8 IU/kg intramusculair om de 6 uur gedurende 5 dagen [Warrell 1988].

Het effect op kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Warrell et al. vonden een significant verschil in de proportie patiënten met een normocalcemische respons ten voordele van galliumnitraat (75% vs. 31%, $p = 0,002$) [Warrell 1988].

Duur van het effect op serumcalcium

Warrell et al. rapporteerden een significant verschil in de duur van de normocalcemische respons ten voordele van

galliumnitraat (11 dagen vs. 2 dagen, $p < 0,01$) [Warrell 1988].

Bijwerkingen

Warrell et al. rapporteerden significant meer patiënten met hypofosfatemie in de groep behandeld met galliumnitraat (91% vs. 45%, $p = 0,001$) [Warrell 1988]. Wat betreft misselijkheid (14% vs. 35%, $p = 0,094$), pijn ter hoogte van de injectieplaats (41% vs. 62%, $p = 0,15$) en nierfalen (33% vs. 15%, $p > 0,4$) werden geen significante verschillen gerapporteerd.

Symptomen van hypercalciëmie

Warrell et al. rapporteerden geen significant verschil in de proportie patiënten met een verbeterde mentale status na de behandeling (46% vs. 27%, $p = 0,16$) [Warrell 1988].

Calcitonine

Pamidroninezuur vs. pamidroninezuur + calcitonine

Wimalawansa et al. rapporteerden in één publicatie over drie kleine gerandomiseerde studies [Wimalawansa 1997]. In één van deze drie studies werden 14 patiënten met vaste tumoren en maligne hypercalciëmie gerandomiseerd naar pamidroninezuur 60 mg intraveneus (éénmalig) of dezelfde dosis pamidroninezuur aangevuld met calcitonine 200 IU subcutaan om de 8 uur gedurende 7 dagen.

Bijwerkingen en het effect op kwaliteit van leven werden in deze studie niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Wimalawansa et al. rapporteerden significant lagere serumcalciumwaarden op dag 1 en 2 in de combinatiegroep, maar de waarden werden enkel in een figuur gerapporteerd [Wimalawansa 1997].

Duur van het effect op serumcalcium

Wimalawansa et al. rapporteerden geen significant verschil in de duur van de normocalcemische respons (gemiddeld: 14 vs. 13 dagen, geen p-waarde) [Wimalawansa 1997].

Symptomen van hypercalciëmie

De daling van de serumcalciumwaarden ging gepaard met een verbetering van de symptomen gerelateerd aan hypercalciëmie, maar cijfers werden niet gerapporteerd [Wimalawansa 1997].

Corticosteroiden

Prednisolon vs. geen prednisolon

Kristensen et al. randomiseerden 30 vrouwen met borstkanker en maligne hypercalciëmie naar prednisolon 3 x 25 mg/dag p.o. gedurende 2 dagen of geen prednisolon [Kristensen 1992].

De duur van het effect op serumcalcium en het effect op kwaliteit van leven werden niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Kristensen et al. rapporteerden een significante daling van het serumcalcium in beide behandelgroepen, maar de daling was sneller in de groep behandeld met prednisolon ($p = 0,021$) [Kristensen 1992]. Het mediane verschil in serumcalciumwaarden was 0,28 mmol/l (95%BI 0,09-0,52) op dag 4 en 0,21 mmol/l (95%BI 0,12-0,44) op dag 8. De auteurs rapporteerden een significant grotere proportie patiënten met een normocalcemische respons in de groep behandeld met prednisolon (47% vs. 0%, $p = 0,028$), maar het berekende relatieve risico was niet significant in het voordeel van prednisolon (15,00; 95%BI 0,93-241,20).

Bijwerkingen

Geen enkele patiënt behandeld met prednisolon had de klassieke bijwerkingen van corticosteroiden [Kristensen 1992]. In de controlegroep werd een significante daling van het serum kalium op dag 4 vastgesteld ($p = 0,0034$). In beide behandelgroepen hadden drie patiënten oedemen ten gevolge van de rehydratie.

Symptomen van hypercalciëmie

Hypercalciëmie-gerelateerde symptomen verdwenen bij normalisatie van het serumcalcium, maar cijfers werden

niet gerapporteerd.

Calcitonine vs. calcitonine + prednisolon

Wimalawansa et al. rapporteerden in één publicatie over drie kleine gerandomiseerde studies [Wimalawansa 1997]. In twee van deze drie studies werd calcitonine 200 IU subcutaan elke 8 uur gedurende 7 dagen vergeleken met dezelfde dosis calcitonine aangevuld met orale prednisolon 40 mg per dag. In de eerste studie werden 10 patiënten met vaste tumoren en maligne hypercalciëmie gerandomiseerd, in de tweede studie 10 patiënten met multipel myeloom en maligne hypercalciëmie.

In geen van beide studies werden bijwerkingen en het effect op kwaliteit van leven en symptomen van hypercalciëmie gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

In de studie die 10 patiënten met vaste tumoren includeerde werden geen significante verschillen gevonden tussen de twee behandelgroepen [Wimalawansa 1997]. In de studie met de 10 myeloompatiënten waren de serumcalciumwaarden tegen dag 5 significant hoger in de groep die enkel met calcitonine behandeld werd ($p < 0,01$; enkel gerapporteerd in een figuur). De proportie patiënten met een normocalcemische respons was hoger in de combinatiegroep (0% vs. 80%), maar een p-waarde werd niet gerapporteerd.

Duur van het effect op serumcalcium

De duur van het effect op het serumcalcium werd enkel gerapporteerd voor de studie met de vaste tumoren [Wimalawansa 1997]. Het effect duurde slechts 3-4 dagen, en dit effect werd niet verlengd door de toevoeging van prednisolon aan calcitonine.

Combinatie calcitonine + corticosteroiden

Pamidroninezuur vs. calcitonine + corticosteroiden

Ralston et al. randomiseerden 39 patiënten met maligne hypercalciëmie naar pamidroninezuur 15 mg intraveneus per dag tot normalisatie van het serumcalcium of het bereiken van een nadir, mithramycine 0,25 mg/kg intraveneus (herhaald na 2 dagen indien het serumcalcium $> 2,90$ mmol/l bleef), of prednisolon 40 mg/dag p.o. in combinatie met calcitonine 400 IU subcutaan elke 8 uur gedurende 9 dagen [Ralston 1995].

De duur van het effect op serumcalcium en het effect op kwaliteit van leven werden in deze studie niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Ralston et al. rapporteerden significant lagere serumcalciumwaarden in de pamidroninezuurgroep dan in de groep behandeld met calcitonine en prednisolon op dag 6 en dag 9, maar de waarden werden enkel in een figuur gerapporteerd [Ralston 1985].

Bijwerkingen

De bijwerkingen van pamidroninezuur waren voorbijgaande koorts in 4 patiënten (31%) en lokale tromboflebitis in 2 patiënten (15%) [Ralston 1985]. Geen enkele patiënt behandeld met calcitonine en prednisolon klaagde over misselijkheid of vasomotorische symptomen, maar meerdere patiënten vonden de frequente injecties van calcitonine niet comfortabel. Statistische vergelijkingen tussen de behandelgroepen werden niet gerapporteerd.

Symptomen van hypercalciëmie

Ralston et al. rapporteerden geen significante verschillen in de verbetering van specifieke hypercalciëmie-gerelateerde symptomen tussen de pamidroninezuurgroep en de groep behandeld met calcitonine en prednisolon (58% vs. 50%, geen p-waarde) [Ralston 1985]. Ook voor de aspecifieke symptomen (zoals malaise, vermoeidheid, botpijn en viscerale pijn) waren er geen significante verschillen in verbetering (31% vs. 7%, geen p-waarde).

Mithramycine vs. calcitonine + corticosteroiden

Effect op serumcalcium

Ralston et al. rapporteerden geen statistische vergelijking tussen de groep behandeld met mithramycine en de

groep behandeld met calcitonine en prednisolon, en de serumcalciumwaarden werden enkel in een figuur gerapporteerd [Ralston 1985]. Eén patiënt behandeld met mithramycine stierf ten gevolge van een hypercalcemische crisis.

Bijwerkingen

De bijwerkingen van mithramycine waren misselijkheid, braken en malaise in 2 patiënten (15%), milde trombocytopenie in 1 patiënt (8%) en leverfunctiestoornissen in 11 patiënten (85%) [Ralston 1985]. Geen enkele patiënt behandeld met calcitonine en prednisolon klaagde over misselijkheid of vasomotorische symptomen, maar meerdere patiënten vonden de frequente injecties van calcitonine niet comfortabel. Statistische vergelijkingen tussen de behandelgroepen werden niet gerapporteerd.

Symptomen van hypercalciëmie

Ralston et al. rapporteerden geen significante verschillen in de verbetering van specifieke hypercalciëmie-gerelateerde symptomen tussen de groep behandeld met mithramycine en de groep behandeld met calcitonine en prednisolon (42% vs. 50%, geen p-waarde) [Ralston 1985]. Ook voor de aspecifieke symptomen (zoals malaise, vermoeidheid, botpijn en viscerale pijn) waren er geen significante verschillen in verbetering van deze symptomen (8% vs. 7%, geen p-waarde).

Bisfosfonaten vs. andere interventies

Pamidroninezuur vs. mithramycine

In aanvulling op de eerder vermelde studie van Ralston et al. [Ralston 1985] werd nog een tweede studie gevonden die pamidroninezuur vergeleek met mithramycine voor de behandeling van maligne hypercalciëmie [Ostenstad 1992]. In deze tweede studie werden 28 patiënten gerandomiseerd tussen pamidroninezuur 30-90 mg intraveneus of mithramycine 1,25 mg intraveneus.

Geen van beide studies rapporteerden het effect op kwaliteit van leven.

Effect op serumcalcium

Ralston et al. rapporteerden significant lagere serumcalciumwaarden in de pamidroninezuurgroep dan in de groep behandeld met mithramycine op dag 9, maar de waarden werden enkel in een figuur gerapporteerd [Ralston 1985]. Eén patiënt behandeld met mithramycine stierf ten gevolge van een hypercalcemische crisis. Ostenstad et al. rapporteerden een significant grotere proportie patiënten met een normocalcemische respons op dag 6 bij behandeling met pamidroninezuur t.o.v. mithramycine (100% vs. 27%, $p = 0,0001$) [Ostenstad 1992].

Duur van het effect op serumcalcium

De drie patiënten behandeld met mithramycine en met een normocalcemische respons in de studie van Ostenstad et al. waren hernieuwd hypercalcemisch op dag 6, terwijl 2 van de 11 patiënten behandeld met pamidroninezuur en met een normocalcemische respons hernieuwd hypercalcemisch waren op dag 12 [Ostenstad 1992]. Een statistische vergelijking werd niet gerapporteerd.

Bijwerkingen

De bijwerkingen van pamidroninezuur waren voorbijgaande koorts in 4 patiënten (31%) en lokale tromboflebitis in 2 patiënten (15%) [Ralston 1985]. De bijwerkingen van mithramycine waren misselijkheid, braken en malaise in 2 patiënten (15%), milde trombocytopenie in 1 patiënt (8%) en leverfunctiestoornissen in 11 patiënten (85%) [Ralston 1985]. Statistische vergelijkingen tussen de behandelgroepen werden niet gerapporteerd door Ralston et al.

Ostenstad et al. rapporteerden geen ernstige bijwerkingen [Ostenstad 1992]. Geen enkele patiënt ontwikkelde chronisch nierfalen.

Symptomen van hypercalciëmie

Ralston et al. rapporteerden geen significante verschillen in de verbetering van specifieke hypercalciëmie-gerelateerde symptomen tussen de pamidroninezuurgroep en de groep behandeld met mithramycine (58% vs. 42%, geen p-waarde) [Ralston 1985]. Ook voor de aspecifieke symptomen (zoals malaise, vermoeidheid, botpijn en viscerale pijn) waren er geen significante verschillen in verbetering (31% vs. 8%, geen p-waarde).

Pamidroninezuur vs. plicamycine

Thurlimann et al. randomiseerden 48 patiënten met maligne hypercalciëmie naar pamidroninezuur 60 mg intraveneus of plicamycine 0,25 mg/kg intraveneus [Thurlimann 1992]. Het effect op kwaliteit van leven en hypercalciëmie-gerelateerde symptomen werd in deze studie niet gerapporteerd.

Effect op serumcalcium

Thurlimann et al. rapporteerden een significant hogere daling van het serumcalcium tegen dag 7 in de pamidroninezuurgroep (gemiddelde: 1,09 +/- 0,37 mmol/l vs. 0,67 +/- 0,57 mmol/l; $p < 0,01$) [Thurlimann 1992]. Op dag 7 was de proportie patiënten met een normocalcemische respons significant groter in de pamidroninezuurgroep (86% vs. 48%, $p < 0,01$).

Duur van het effect op serumcalcium

De proportie patiënten met een normocalcemische respons op dag 90 of bij overlijden was significant groter in de pamidroninezuurgroep (64% vs. 38%, $p < 0,05$) [Thurlimann 1992].

Bijwerkingen

In de pamidroninezuurgroep hadden significant meer patiënten flebitis op de injectieplaats (53% vs. 11%, $p < 0,05$), koorts (40% vs. 9%, $p < 0,01$) of hypocalciëmie (32% vs. 5%, $p < 0,01$) [Thurlimann 1992]. In de groep behandeld met plicamycine daarentegen hadden significant meer patiënten last van braken (0% vs. 37%, $p < 0,01$).

Incadroninezuur vs. elcatonine

Matsumoto et al. randomiseerden 26 patiënten met maligne hypercalciëmie naar incadroninezuur 10 mg intraveneus (éénmalig) of elcatonine 40 IU intramusculair tweemaal per dag gedurende 7 dagen [Matsumoto 2002].

Het effect op kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd in deze studie.

Effect op serumcalcium

Matsumoto et al. berekenden een area under the curve (AUC) om het tijdsverloop van de daling van het gecorrigeerde serumcalcium weer te geven [Matsumoto 2002]. De AUC was significant groter in de incadroninezuurgroep (gemiddelde: -10,26 +/- 3,61 mg/dl vs. -5,05 +/- 5,31 mg/dl (-2,56 +/- 0,9 mmol/l vs. -1,26 +/- 1,32 mmol/l); $p = 0,04$). De proportie patiënten met een normocalcemische respons was significant groter in de incadroninezuurgroep (82% vs. 20%, $p = 0,009$).

Duur van het effect op serumcalcium

In de incadroninezuurgroep was er een progressieve daling van het gecorrigeerde serumcalcium van dag 2 tot 6, terwijl in de groep behandeld met elcatonine het effect slechts duurde tot dag 2 [Matsumoto 2002]. Een statistische vergelijking tussen de behandelgroepen werd niet gemaakt.

Bijwerkingen

In de incadroninezuurgroep werden bij 3 patiënten bijwerkingen vastgesteld gerelateerd aan de behandeling: milde koorts bij 2 patiënten en verminderd bewustzijn bij 1 patiënt [Matsumoto 2002]. In de groep behandeld met elcatonin werden leverfunctiestoornissen vastgesteld bij 2 patiënten. Een statistische vergelijking tussen de behandelgroepen werd niet gemaakt.

Symptomen van hypercalciëmie

Minstens matige verbeteringen in subjectieve symptomen en objectieve bevindingen werden gerapporteerd in 70% van de patiënten in de incadroninezuurgroep vs. 14% in de groep behandeld met elcatonine ($p = 0,026$) [Matsumoto 2002]. Resultaten per symptoom werden niet gerapporteerd.

Denosumab

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die denosumab vergelijken met geen denosumab, placebo of andere interventies.

Cinacalcet

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die cinacalcet vergelijken met geen cinacalcet, placebo of andere interventies.

Diuretica

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die diuretica vergelijken met geen diuretica, placebo of andere interventies.

Hyperhydratie

Er zijn geen gerandomiseerde studies gevonden die hyperhydratie vergelijken met geen hyperhydratie, placebo of andere interventies.

Conclusies

Bisfosfonaten vs. placebo

Etidroninezuur vs. placebo

LAAG	Etidroninezuur lijkt te resulteren in een grotere proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met placebo. [Singer 1991, Hasling 1987]
LAAG	Etidroninezuur lijkt te resulteren in een grotere daling van het serumcalcium in vergelijking met placebo bij patiënten met maligne hypercalciëmie. [Singer 1991]
ZEER LAAG	Etidroninezuur lijkt te resulteren in een grotere proportie patiënten met hypocalciëmie in vergelijking met placebo, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Singer 1991, Hasling 1987]
ZEER LAAG	Etidroninezuur lijkt niet te resulteren in een significant grotere proportie patiënten met smaakstoornissen, misselijkheid en/of een stijging van het serum creatinine in vergelijking met placebo, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Singer 1991]
ZEER LAAG	Etidroninezuur lijkt geen effect te hebben op het serumfosfaat, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Singer 1991]

Clodroninezuur vs. placebo

LAAG	Clodroninezuur lijkt te resulteren in een grotere proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met placebo. [Rotstein 1992]
ZEER LAAG	Clodroninezuur lijkt te resulteren in een daling van het serumcalcium in vergelijking met placebo bij patiënten met maligne hypercalciëmie, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Rotstein 1992, Chapuy 1980]
ZEER LAAG	Clodroninezuur lijkt niet te resulteren in een significant grotere proportie patiënten met hypocalciëmie in vergelijking met placebo, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Rotstein 1992]

ZEER LAAG	De bewijsvoering is zeer onzeker over de bijwerkingen van clodroninezuur in de behandeling van maligne hypercalciëmie. [Rotstein 1992, Chapuy 1980]
----------------------	--

Bisfosfonaten onderling vergeleken

Pamidroninezuur vs. etidroninezuur

ZEER LAAG	Pamidroninezuur lijkt te resulteren in een grotere proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met etidroninezuur, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Gucalp 1992]
ZEER LAAG	Pamidroninezuur lijkt te resulteren in een sterkere daling van het serumcalcium in vergelijking met etidroninezuur bij patiënten met maligne hypercalciëmie, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Gucalp 1992]
ZEER LAAG	De duur van de normocalcemische respons lijkt langer met pamidroninezuur dan met etidroninezuur, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Gucalp 1992]
ZEER LAAG	In vergelijking met etidroninezuur lijkt pamidroninezuur te leiden tot meer koorts, reacties op de infuusplaats, en nierfunctiebeperking, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Gucalp 1992]
ZEER LAAG	In vergelijking met etidroninezuur lijkt pamidroninezuur te leiden tot significant minder misselijkheid, leverfunctiestoornissen, ulceratieve stomatitis, convulsies, smaakstoornissen en obstipatie, en lijkt niet te leiden tot significant meer hypofosfatemie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Gucalp 1992]
ZEER LAAG	De bewijsvoering is zeer onzeker over het effect van pamidroninezuur op symptomen van hypercalciëmie in vergelijking met etidroninezuur. [Gucalp 1992]

Pamidroninezuur vs. clodroninezuur

LAAG	Pamidroninezuur lijkt niet te resulteren in een significante toename van de proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met clodroninezuur. [Atula 2003, Purohit 1995]
ZEER LAAG	Pamidroninezuur lijkt niet te resulteren in een sterkere daling van het serumcalcium in vergelijking met clodroninezuur bij patiënten met maligne hypercalciëmie, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Atula 2003]
ZEER LAAG	De duur van de normocalcemische respons lijkt langer met pamidroninezuur dan met clodroninezuur, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Purohit 1995]
ZEER LAAG	In vergelijking met clodroninezuur lijkt pamidroninezuur niet te leiden tot significant meer hypocalciëmie en/of koorts, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Atula 2003, Purohit 1995]
ZEER LAAG	De bewijsvoering is zeer onzeker over het effect van pamidroninezuur op kwaliteit van leven in vergelijking met clodroninezuur. [Purohit 1995]

Pamidroninezuur vs. ibandroninezuur

LAAG	Pamidroninezuur lijkt niet te resulteren in een toename van de proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met ibandroninezuur. [Pecherstorfer 2003]
LAAG	Pamidroninezuur lijkt niet te resulteren in een sterkere daling van het serumcalcium in vergelijking met ibandroninezuur bij patiënten met maligne hypercalciëmie. [Pecherstorfer 2003]
ZEER LAAG	De duur van de normocalcemische respons lijkt langer met ibandroninezuur dan met pamidroninezuur, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Pecherstorfer 2003]
LAAG	In vergelijking met pamidroninezuur lijkt ibandroninezuur niet te leiden tot significant meer hypocalciëmie, hypokaliëmie en diarree, en tot significant minder koorts, respiratoire klachten, hypofosfatemie, trombocytopenie en verwardheid. [Pecherstorfer 2003]

Pamidroninezuur vs. zoledroninezuur

LAAG	Zoledroninezuur lijkt te resulteren in een toename van de proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met pamidroninezuur. [Major 2001]
ZEER LAAG	De duur van de normocalcemische respons lijkt langer met zoledroninezuur dan met pamidroninezuur, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Major 2001]
LAAG	In vergelijking met pamidroninezuur lijkt zoledroninezuur te leiden tot meer obstipatie. [Major 2001]
LAAG	In vergelijking met pamidroninezuur lijkt zoledroninezuur niet te leiden tot significant meer koorts. [Major 2001]
ZEER LAAG	In vergelijking met pamidroninezuur lijkt zoledroninezuur niet te leiden tot significant meer anemie, misselijkheid, dyspneu, hypofosfatemie, asymptomatische hypercalciëmie of ernstige nierfunctiestoornissen, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Major 2001]

Alendroninezuur vs. clodroninezuur

ZEER LAAG	Alendroninezuur lijkt niet te resulteren in een toename van de proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met clodroninezuur, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Rizzoli 1992]
ZEER LAAG	Alendroninezuur lijkt niet te resulteren in een sterkere daling van het serumcalcium in vergelijking met clodroninezuur bij patiënten met maligne hypercalciëmie. [Rizzoli 1992]

Galliumnitraat

Galliumnitraat vs. etidroninezuur

--	--

HOOG	Galliumnitraat resulteert in een grotere proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met etidroninezuur. [Warrell 1991]
LAAG	De duur van de normocalcemische respons lijkt langer met galliumnitraat dan met etidroninezuur. [Warrell 1991]
REDELIJK	Galliumnitraat leidt waarschijnlijk tot meer hypofosfatemie in vergelijking met etidroninezuur. [Warrell 1991]
LAAG	Galliumnitraat lijkt niet te leiden tot significant meer nierinsufficiëntie in vergelijking met etidroninezuur. [Warrell 1991]
ZEER LAAG	Galliumnitraat lijkt niet te leiden tot significant minder hyperfosfatemie in vergelijking met etidroninezuur, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Warrell 1991]

Galliumnitraat vs. pamidroninezuur

REDELIJK	Galliumnitraat resulteert waarschijnlijk niet in een significante toename van de proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met pamidroninezuur. [Cvitkovic 2006]
LAAG	De duur van de normocalcemische respons lijkt langer met galliumnitraat dan met pamidroninezuur. [Cvitkovic 2006]
LAAG	Galliumnitraat lijkt niet te leiden tot significant meer hypofosfatemie in vergelijking met pamidroninezuur. [Cvitkovic 2006]

Galliumnitraat vs. calcitonine

HOOG	Galliumnitraat resulteert in een grotere proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met calcitonine. [Warrell 1988]
LAAG	De duur van de normocalcemische respons lijkt langer met galliumnitraat dan met calcitonine. [Warrell 1988]
REDELIJK	Calcitonine leidt waarschijnlijk niet tot significant meer pijn op de injectieplaats in vergelijking met galliumnitraat. [Warrell 1988]
LAAG	Galliumnitraat lijkt te leiden tot meer hypofosfatemie in vergelijking met calcitonine. [Warrel 1988]
LAAG	Galliumnitraat lijkt niet te leiden tot meer misselijkheid of nierfalen in vergelijking met calcitonine. [Warrel 1988]

LAAG	Galliumnitraat lijkt niet te leiden tot een grotere verbetering in de mentale status in vergelijking met Calcitonine. [Warrell 1988]
-------------	---

Calcitonine

Pamidroninezuur vs. pamidroninezuur + calcitonine

ZEER LAAG	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, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Wimalawansa 1997]
ZEER LAAG	De duur van de normocalcemische respons lijkt niet langer met pamidroninezuur gecombineerd met calcitonine dan met pamidroninezuur alleen, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Wimalawansa 1997]
ZEER LAAG	De bewijsvoering is zeer onzeker over het effect van pamidroninezuur gecombineerd met calcitonine op hypercalciëmie-gerelateerde symptomen in vergelijking met pamidroninezuur alleen. [Wimalawansa 1997]

Corticosteroiden

Prednisolon vs. geen prednisolon

LAAG	Prednisolon lijkt niet te resulteren in een significant grotere proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met geen prednisolon. [Kristensen 1992]
ZEER LAAG	Prednisolon lijkt te resulteren in een sterkere daling van het serumcalcium in vergelijking met geen prednisolon bij patiënten met maligne hypercalciëmie, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Kristensen 1992]
ZEER LAAG	De bewijsvoering is zeer onzeker over de bijwerkingen van prednisolon in de behandeling van maligne hypercalciëmie. [Kristensen 1992]

Calcitonine vs. calcitonine + prednisolon

ZEER LAAG	De bewijsvoering is zeer onzeker over het effect van de toevoeging van prednisolon aan calcitonine in vergelijking met calcitonine alleen op het serumcalcium, de normocalcemische respons en de duur van de respons bij patiënten met maligne hypercalciëmie. [Wimalawansa 1997]
ZEER LAAG	Pamidroninezuur lijkt te resulteren in een sterkere daling van het serumcalcium in vergelijking met de combinatie van calcitonine en prednisolon bij patiënten met maligne hypercalciëmie, maar de bewijsvoering is zeer onzeker. [Ralston 1985]
ZEER LAAG	De bewijsvoering is zeer onzeker over de bijwerkingen van pamidroninezuur in vergelijking met de combinatie van calcitonine en prednisolon in de behandeling van maligne hypercalciëmie. [Ralston 1985]

ZEER LAAG	<p>Pamidroninezuur lijkt niet te resulteren in een grotere verbetering van hypercalciëmie-gerelateerde symptomen in vergelijking met de combinatie van calcitonine en prednisolon, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.</p> <p>[Ralston 1985]</p>
----------------------	---

Mithramycine vs. calcitonine + corticosteroiden

ZEER LAAG	<p>De bewijsvoering is zeer onzeker over het effect van mithramycine in vergelijking met de combinatie van calcitonine en prednisolon op het serumcalcium bij patiënten met maligne hypercalciëmie.</p> <p>[Ralston 1985]</p>
ZEER LAAG	<p>De bewijsvoering is zeer onzeker over de bijwerkingen van mithramycine in vergelijking met de combinatie van calcitonine en prednisolon in de behandeling van maligne hypercalciëmie.</p> <p>[Ralston 1985]</p>
ZEER LAAG	<p>Mithramycine lijkt niet te resulteren in een grotere verbetering van hypercalciëmie-gerelateerde symptomen in vergelijking met de combinatie van calcitonine en prednisolon, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.</p> <p>[Ralston 1985]</p>

Bisfosfonaten vs. andere interventies

Pamidroninezuur vs. mithramycine

REDELIJK	<p>Pamidroninezuur resulteert waarschijnlijk in een grotere proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met mithramycine.</p> <p>[Ostenstad 1992]</p>
ZEER LAAG	<p>Pamidroninezuur lijkt te resulteren in een sterkere daling van het serumcalcium in vergelijking met mithramycine bij patiënten met maligne hypercalciëmie, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.</p> <p>[Ralston 1985]</p>
ZEER LAAG	<p>De bewijsvoering is zeer onzeker over het effect van pamidroninezuur op de duur van de normocalcemische respons bij patiënten met maligne hypercalciëmie in vergelijking met mithramycine.</p> <p>[Ostenstad 1992]</p>
ZEER LAAG	<p>De bewijsvoering is zeer onzeker over de bijwerkingen van pamidroninezuur in vergelijking met mithramycine in de behandeling van maligne hypercalciëmie.</p> <p>[Ralston 1985, Ostenstad 1992]</p>
ZEER LAAG	<p>Pamidroninezuur lijkt niet te resulteren in een grotere verbetering van hypercalciëmie-gerelateerde symptomen in vergelijking met mithramycine, maar de bewijsvoering is zeer onzeker.</p> <p>[Ralston 1985]</p>

Pamidroninezuur vs. plicamycine

LAAG	<p>Pamidroninezuur lijkt te resulteren in een grotere proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met plicamycine.</p> <p>[Thurlimann 1992]</p>
LAAG	<p>Pamidroninezuur lijkt te resulteren in een sterkere daling van het serumcalcium in vergelijking met plicamycine bij patiënten met maligne hypercalciëmie.</p> <p>[Thurlimann 1992]</p>

LAAG	Pamidroninezuur lijkt niet te resulteren in een significant langere duur van de normocalcemische respons bij patiënten met maligne hypercalciëmie in vergelijking met plicamycine. [Thurlimann 1992]
LAAG	Pamidroninezuur lijkt te leiden tot meer koorts en tromboflebitis op de injectieplaats in vergelijking met plicamycine bij patiënten met maligne hypercalciëmie. [Thurlimann 1992]
LAAG	Plicamycine lijkt te leiden tot meer braken in vergelijking met pamidroninezuur bij patiënten met maligne hypercalciëmie. [Thurlimann 1992]
LAAG	Pamidroninezuur lijkt niet te leiden tot significant meer hypocalciëmie in vergelijking met plicamycine bij patiënten met maligne hypercalciëmie. [Thurlimann 1992]

Incadroninezuur vs. elcatonine

LAAG	Incadroninezuur lijkt te resulteren in een grotere proportie patiënten met maligne hypercalciëmie met een normocalcemische respons in vergelijking met elcatonine. [Matsumoto 2002]
LAAG	Incadroninezuur lijkt te resulteren in een sterkere daling van het serumcalcium in vergelijking met elcatonine bij patiënten met maligne hypercalciëmie. [Matsumoto 2002]
ZEER LAAG	De bewijsvoering is zeer onzeker over het effect van incadroninezuur op de duur van de normocalcemische respons bij patiënten met maligne hypercalciëmie in vergelijking met elcatonine. [Matsumoto 2002]
ZEER LAAG	De bewijsvoering is zeer onzeker over de bijwerkingen van incadroninezuur in vergelijking met elcatonine in de behandeling van maligne hypercalciëmie. [Matsumoto 2002]
LAAG	Incadroninezuur lijkt niet te resulteren in een significant grotere verbetering van hypercalciëmie-gerelateerde symptomen in vergelijking met elcatonine. [Matsumoto 2002]

Denosumab

GEEN EVIDENTIE	Over het effect van denosumab op hypercalciëmie kan geen uitspraak gedaan worden op basis van gerandomiseerde studies.
-----------------------	--

Cinacalcet

GEEN EVIDENTIE	Over het effect van cinacalcet op hypercalciëmie kan geen uitspraak gedaan worden op basis van gerandomiseerde studies.
-----------------------	---

Diuretica

GEEN EVIDENTIE	Over het effect van diuretica op hypercalciëmie kan geen uitspraak gedaan worden op basis van gerandomiseerde studies.
-----------------------	--

Hyperhydratie

GEEN EVIDENTIE	Over het effect van hyperhydratie op hypercalciëmie kan geen uitspraak gedaan worden op basis van gerandomiseerde studies.
-----------------------	--

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 [Dellay 2016, 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 behandelingseffect. 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 (RR 0,69; 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.

Corticosteroiden

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 corticosteroiden op maligne hypercalciëmie. De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor corticosteroiden bij de behandeling van maligne hypercalciëmie.

Cinacalcet

Cinacalcet acteert door de spiegels van parathyroïd hormoon, calcium en fosfaat te verlagen door de gevoeligheid van calciumreceptoren op de bijnierschilddklier voor activering door extracellulair calcium te vergroten. Het wordt voornamelijk toegepast bij bijnierschilddkliertumoren 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.

Referenties

Atula ST, Tähtelä RK, Nevalainen JI, Pykkänen LH. Clodronate as a single-dose intravenous infusion effectively provides short-term correction of malignant hypercalcemia. *Acta Oncol.* 2003;42(7):735-40.

Bech A, Smolders K, Telling D, de Boer H. Cinacalcet for hypercalcemia caused by pulmonary squamous cell carcinoma producing parathyroid hormone-related peptide. *Case Rep Oncol.* 2012;5 (1):1-8.

Camozzi V, Luisetto G, Basso SM, et al. Treatment of chronic hypercalcemia. *Med Chem.* 2012;8(4):556-63.

Chakhtoura M, El-Hajj Fuleihan G. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Dec;50(4):781-792.

Chapuy MC, Meunier PJ, Alexandre CM, Vignon EP. Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on hypercalcemia produced by bone metastases. *J Clin Invest.* 1980 May;65(5):1243-7.

Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M, Rossi JF, Warrell RP Jr. Randomized, double-blind, phase II trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *Cancer J.* 2006 Jan-

Feb;12(1):47-53.

Dalkin AC, Rosner MH. Denosumab in the treatment of hypercalcemia secondary to malignancy. *Orphan Drugs: Research and Reviews* 2015;5:113–121

Dellay B, Groth M. Emergency management of malignancy-associated hypercalcemia. *Adv Emerg Nurs J*. 2016;38(1):15–25 [quiz E1].

Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman SP, Tauer K, Neidhart J, Mallette LE, Siegel R, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol*. 1992 Jan;10(1):134-42.

Hasling C, Charles P, Mosekilde L. Etidronate disodium in the management of malignancy-related hypercalcemia. *Am J Med*. 1987 Feb 23;82(2A):51-4.

Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *J Assoc Physicians*. 1981;50(4):473–81.

Hu M, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3144-3152.

Jiang L, Cui X, Ma H, Tang X. Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):400.

Kristensen B, Ejlersen B, Holmegaard SN, Krarup-Hansen A, Transbøl I, Mouridsen H. Prednisolon in the treatment of severe malignant hypercalcaemia in metastatic breast cancer: a randomized study. *J Intern Med*. 1992 Sep;232(3):237-45.

Legrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med*. 2008;149(4):259–63.

Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):558-67.

Matsumoto, T., et al., Comparative study of incadronate and elcatonin in patients with malignancy-associated hypercalcaemia. *Journal of International Medical Research*, 2002. 30(3): p. 230-43.

Ostenstad, B. and O.K. Andersen, Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumour-associated hypercalcemia. *Acta Oncologica*, 1992. 31(8): p. 861-4.

Pecherstorfer, M., et al., Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Supportive Care in Cancer*, 2003. 11(8): p. 539-47.

Van der Plas WY, Noltes ME, Schaeffers AWMA, Brouwers AH, van der Horst-Schrivers ANA, Kruijff S. De diagnostiek en behandeling van primaire hyperparathyreoïdie [Diagnostic approach and treatment of primary hyperparathyroidism]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D1870.

Purohit, O.P., et al., A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *British Journal of Cancer*, 1995. 72(5): p. 1289-93.

Ralston, S.H., et al., Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin, and corticosteroids/calcitonin in treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet*, 1985. 2(8461): p. 907-10.

Rizzoli, R., B. Buchs, and J.P. Bonjour, Effect of a single infusion of alendronate in malignant hypercalcaemia: dose dependency and comparison with clodronate. *International Journal of Cancer*, 1992. 50(5): p. 706-12.

Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Wonderling D, Normand C, Broadley K. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess*. 2004;8(4):1-176.

Rotstein S, Glas U, Eriksson M, Pfeiffer P, Hansen J, Söderqvist J, Bandmann U, Strid S. Intravenous clodronate for the treatment of hypercalcaemia in breast cancer patients with bone metastases—a prospective randomised placebo-controlled multicentre study. *Eur J Cancer*. 1992;28A(4-5):890-3.

Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, Edmonds PM, Patel S; Steering Group. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med*. 2004 Jul;18(5):418-31.

Seisa MO, Saadi S, Nayfeh T, Muthusamy K, Shah SH, Firwana M, Hasan B, Jawaid T, Abd-Rabu R, Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Luger A, Torres Roldan VD, Urtecho M, Wang Z, Murad MH. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Management of Hyperglycemia in Adults Hospitalized for Noncritical Illness or Undergoing Elective Surgical Procedures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):2139-2147.

Sheehan M, Tanimu S, Tanimu Y, Engel J, Onitilo A. Cinacalcet for the treatment of humoral hypercalcemia of malignancy: an introductory case report with a pathophysiologic and therapeutic review. *Case Rep Oncol*. 2020;13(1):321-329.

Singer FR, Ritch PS, Lad TE, Ringenberg QS, Schiller JH, Recker RR, Ryzen E. Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate. A controlled, multicenter study. The Hypercalcemia Study Group. *Arch Intern Med*. 1991 Mar;151(3):471-6. Erratum in: *Arch Intern Med* 1991 Oct;151(10):2008.

Thürlimann B, Waldburger R, Senn HJ, Thiébaud D. Plicamycin and pamidronate in symptomatic tumor-related hypercalcemia: a prospective randomized crossover trial. *Ann Oncol*. 1992 Sep;3(8):619-23.

Vinholes J, Guo CY, Purohit OP, Eastell R, Coleman RE. Evaluation of new bone resorption markers in a randomized comparison of pamidronate or clodronate for hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):131-8.

Warrell RP Jr, Murphy WK, Schulman P, O'Dwyer PJ, Heller G. A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol*. 1991 Aug;9(8):1467-75.

Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ, Bockman RS. Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia. A randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med*. 1988 May;108(5):669-74.

Wimalawansa SJ Combined therapies with calcitonin and corticosteroids, or bisphosphonate, for treatment of hypercalcemia of malignancy. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 1997; 15(3):160-164.

Behandeling van hypercalciëmie thuis, in hospice of verpleeghuis

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Wat wordt aanbevolen ten aanzien van de organisatie, materialen en medicatie, en uitvoering van de behandeling van hypercalciëmie thuis, in een hospice of verpleeghuis bij patiënten in de palliatieve fase?

Methode: consensus-based

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.

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 18 G of roze 20 G;
 - 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 (VT)).
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 centraal veneuze katheters moet de zorgverlener in het bezit zijn van de benodigde deskundigheid.

Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

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.

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 Implanteerbaar Toedieningssysteem (VT)).

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.

Stappenplan

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL

Stap 1 - Overweeg preventie van hypercalciëmie

- 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.
- 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.

Stap 2 - Signalering en diagnostiek bij (verdenking op) hypercalciëmie

- 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. 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.
- Beoordeel de hydratietoestand, inclusief bloeddruk (liggend en staand) en hartfrequentie. Doe zo nodig een neurologisch onderzoek (spierkracht, coördinatie en reflexen) en beoordeel de mentale status. Let op zwellingen in het kader van een maligniteit.
- 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 het geïoniseerd calcium, of, indien dit niet mogelijk is, het gecorrigeerde serumcalcium. Bepaal daarnaast een serumkreatinine, serumnatrium en serumkalium, bloedbeeld, M-proteïne in bloed en urine, PTH, PTHrP en vitamine D.
- Zet aanvullend onderzoek in als de oorzaak van hypercalciëmie niet duidelijk is en als dit therapeutische consequenties heeft. Overweeg een ECG te maken bij vermoeden op ritmestoornissen of een (gecorrigeerd) calcium >3,5 mmol/l en zet op indicatie beeldvormend onderzoek in: echo hals, CT-hals/thorax/abdomen, PET-CT of botscaan.

Stap 3 - Geef voorlichting over hypercalciëmie

- Heb tijd en aandacht voor de patiënt en diens naasten. Stem de voorlichting af op de behoefte van de patiënt en diens naasten. 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.
- 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://www.overpalliatievezorg.nl).

Stap 4 - Overweeg behandeling van de oorzaak van hypercalciëmie

- 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, zoals genoemd in deze richtlijn;
- staken van oorzakelijke medicatie (bijvoorbeeld supplementen of preparaten met calcium, vitamine D en/of vitamine A).

Stap 5 - Overweeg behandeling van maligne hypercalciëmie

- 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.

Stap 6 - Overweeg behandeling van hypercalciëmie thuis, in een hospice of verpleeghuis

- 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;
 - de benodigde materialen beschikbaar zijn en de financiering ervan geen probleem is;
 - 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).

Bijlagen

Vastgesteld: 11-06-2024 Regiehouder: Stichting PZNL



Verantwoording



Autorisatiedatum en geldigheid

Deze multidisciplinaire richtlijn is goedgekeurd op 1 mei 2024. De eigenaars van de richtlijn moeten kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen.

Bij voorkeur beoordelen de eigenaars jaarlijks de (modules van de) richtlijn op actualiteit. Zo nodig wordt de richtlijn tussentijds op onderdelen bijgesteld. De geldigheidstermijn van de richtlijn is maximaal 5 jaar na vaststelling. Indien de inhoud dan nog actueel wordt bevonden, wordt de geldigheidsduur verlengd. De geldigheid van de (modules van de) richtlijn komt eerder te vervallen, indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn tot (modulaire) herziening. Stichting PZNL draagt gedurende de hele geldigheidsduur zorg voor het beheer en de ontsluiting van deze richtlijn.

Initiatief en betrokken verenigingen

Initiatief

- Agendacommissie richtlijnen palliatieve zorg (KNMG/IKNL)
- IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland)

Regiehouder

Stichting PZNL is als regiehouder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van (de modules van) deze richtlijn en daarmee de eerstverantwoordelijke om bij te houden of de richtlijn geüpdatet moet worden.

Eigenaarschap

Het eigenaarschap van deze richtlijn ligt bij de beroeps- en wetenschappelijke verenigingen die de herziening hebben uitgevoerd en de richtlijn hebben geautoriseerd.

Autoriserende/instemmende verenigingen

- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
- Patiëntenfederatie Nederland
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

Bestuurlijke goedkeuring

- Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Meelezers

- Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Verenso, vereniging van specialisten ouderengeneeskunde

Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders

in de oncologische en palliatieve zorg dat zich richt op het continu verbeteren van de oncologische en palliatieve zorg.

IKNL benadert preventie, diagnose, behandeling, nazorg en palliatieve zorg als een keten waarin de patiënt centraal staat. Om kwalitatief goede zorg te waarborgen ontwikkelt IKNL producten en diensten ter verbetering van de oncologische zorg, de nazorg en de palliatieve zorg, zowel voor de inhoud als de organisatie van de zorg binnen en tussen instellingen.

Daarnaast draagt IKNL nationaal en internationaal bij aan de beleidsvorming op het gebied van oncologische en palliatieve zorg.

Sinds 1 januari 2024 is de procesbegeleiding van richtlijnen ondergebracht bij stichting PZNL.

Stichting PZNL rekent het (begeleiden van) ontwikkelen, implementeren en evalueren van multidisciplinaire, evidence based richtlijnen voor de palliatieve zorg tot een van haar primaire taken. Stichting PZNL werkt hierbij conform de daarvoor geldende (inter)nationale kwaliteitscriteria. Bij ontwikkeling gaat het in toenemende mate om onderhoud (modulaire revisies) van reeds bestaande richtlijnen.

Financiering en juridische betekenis

Deze richtlijn(module) is gefinancierd door ZonMW. De inhoud van de richtlijn(module) is niet beïnvloed door de financierende instantie.

Een richtlijn is een kwaliteitsstandaard. Een kwaliteitsstandaard beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een kwaliteitsstandaard in het Register van Zorginstituut Nederland betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden in het dossier van de patiënt. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van elke zorgverlener, zowel BIG-geregistreerd als niet BIG-geregistreerd.



Samenstelling werkgroep



Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke en beroepsverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines.

Het patiëntenperspectief is vertegenwoordigd door de Patiëntenfederatie Nederland in de klankbordgroep.

Bij de uitvoer van het literatuuronderzoek is een literatuuronderzoeker betrokken.

Werkgroepleden

- Dhr. dr. A. (Alexander) de Graeff, voorzitter, internist-oncoloog, hospice-arts, NIV
- Dhr. drs. A.H. (Bart) de Heij, internist-oncoloog, NIV
- Mevr. J.C. (Jeanet) Leijds-van Drie MSc, verpleegkundig specialist palliatieve zorg, V&VN (vanaf 11-1-2023)
- Mevr. drs. M. (Merel) Krulder, geriater, NVKG
- Mevr. J.M.G. (Jolanda) van Loenhout MANP, verpleegkundig specialist palliatieve zorg, V&VN (tot 11-1-2023)

Klankbordleden

- Mevr. drs. D.A.P. (Linda) Jonkers, openbaar apotheker, KNMP
- Mevr. M. (Mary) de Weerd, adviseur patiëntenbelang, Patiëntenfederatie Nederland

Ondersteuning

- Mevr. L.K. (Jacqueline) Liu, secretaresse, IKNL, stichting PZNL (vanaf 1-1-2024)
- Mevr. dr. C.H. (Corinne) Stoop, procesbegeleider, adviseur palliatieve zorg, IKNL, stichting PZNL (vanaf 1-10-2023)
- Mevr. drs. I.D. (Inge) van Trigt, procesbegeleider, senior adviseur palliatieve zorg, IKNL, stichting PZNL (vanaf 1-1-2024)
- Dhr. dr. J. (Joan) Mayen, literatuuronderzoeker, ME-TA



Belangenverklaringen



Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van de werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke en beroepsverenigingen. Alle leden van de richtlijnwerkgroep en klankbordgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een onafhankelijkheidsverklaring 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling' zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG en Orde van Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld. De bevindingen zijn schriftelijk vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via richtlijnen@pzn.nl.



Methode



Zie [bijlage Methode \(PDF\)](#).



Zoekverantwoording



Zie [bijlage Zoekverantwoording_vraag 1 \(PDF\)](#).

Zie [bijlage Zoekverantwoording_vraag 2 \(PDF\)](#).

Zie [bijlage Evidence tabellen_vraag 1 \(PDF\)](#).

Zie [bijlage Evidence tabellen_vraag 2 \(PDF\)](#).



Kennislacunes



Van een kennislacune wordt gesproken als na kennissynthese geconstateerd wordt dat een gebrek aan kennis het maken van de afweging van gewenste en ongewenste effecten belemmert. De volgende vormen van kennislacunes kunnen worden onderscheiden [IQ healthcare 2013]:

- Er is geen gepubliceerd onderzoek gevonden dat aansluit op de geformuleerde uitgangsvraag (mits er optimaal gezocht is);
- Het gevonden onderzoek (één of meerdere studies) was van onvoldoende kwaliteit, vanwege
 - Lage bewijskracht van het gebruikte onderzoekdesign (bijvoorbeeld observationeel of niet-vergelijkend onderzoek bij therapeutische interventies);

- De schatting van de effectmaat of -maten is niet precies (breed betrouwbaarheidsinterval), bijvoorbeeld doordat het onderzoek te klein in omvang was;
- De onderzoeksresultaten zijn inconsistent, waardoor geen goede conclusie kan worden getrokken over het effect en de effectgrootte;
- Het bewijs is indirect, door het gebruik van een andere patiëntenpopulatie dan waar de richtlijn op van toepassing is, andere uitkomst of andere determinanten of door uitsluitend indirecte vergelijkingen;
- Er is een grote kans op rapportage- of publicatiebias (bijvoorbeeld door een sterke mate van belangenverstrengeling).

De geformuleerde kennislacunes zullen door stichting PALZON worden beoordeeld op basis van onder andere:

- al lopend onderzoek op het gebied;
- hoe goed de lacune te onderzoeken is.

Deze informatie is op te vragen bij stichting PZNL (richtlijnen@pzn.nl).

Kennislacunes in de richtlijn ‘Hypercalciëmie in de palliatieve fase’

Preventie van hypercalciëmie

- De optimale dosis, het optimale dosisinterval en de optimale duur van de behandeling met bisfosfonaten is onbekend.

Behandeling

- Over het effect van denosumab, cinacalcet, diuretica en hyperhydratie op hypercalciëmie kan geen uitspraak gedaan worden op basis van gerandomiseerde studies.



Communicatie- en implementatieplan



Zie [bijlage Communicatie- en implementatieplan \(PDF\)](#).



Afkortingen en begrippen



Zie [bijlage Afkortingen en begrippen \(PDF\)](#).