

Hypercalciëmie

Vastgesteld op: 24-03-2010

Methode: consensus based

Regiehouder: IKNL

Gegenereerd op: 24-06-2024

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

Inhoudsopgave

HYPERCALCIËMIE	3
Gevolgen	3
Oorzaken	3
Diagnostiek	3
Beleid	3
Behandeling van de oorzaak	3
Niet-medicamenteus	3
Medicamenteus	4
Evaluatie	4
Links voor meer informatie	4
COLOFON	5
INLEIDING	6
VÓÓRKOMEN	7
ONTSTAANSWIJZE	8
OORZAKEN	9
DIAGNOSTIEK	10
Anamnese en lichamelijk onderzoek	10
Aanvullend onderzoek	10
BELEID EN BEHANDELING	11
BEHANDELING OORZAAK	12
NIET-MEDICAMENTEUS	13
MEDICAMENTEUS	14
Bisfosfonaten	14
Pamidroninezuur (APD)	14
Zoledroninezuur	14
Andere bisfosfonaten	14
Behandeling van recidief hypercalciëmie	14
Andere medicamenten	15
STAPPENPLAN	16
Diagnostiek	16
Beleid	16
Bewijsvoering	16
REFERENTIES	18

Hypercalciëmie

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

Samenvatting

Hypercalciëmie is een verhoging van de calciumconcentratie in het bloed (geïoniseerd calcium >1,30 mmol/l of gecorrigeerd calcium >2,65 mmol/l). Een geïoniseerd calciumgehalte dat hoger is dan 2,0 mmol/l kan fataal zijn als het niet behandeld wordt.

Gevolgen

Mogelijke klachten (kunnen ook geheel ontbreken):

- anorexie, misselijkheid en braken, obstipatie
- polyurie (veel plassen) en dorst
- moeheid en algemene malaise
- later: uitdroging en gewichtsverlies, ileus, spierzwakte, cerebrale stoornissen, hartritmestoornissen (potentieel levensbedreigend) NB Klachten veroorzaakt door hypercalciëmie zijn gemakkelijk te verwarren met klachten veroorzaakt door algemene achteruitgang, bijwerkingen van opioïden of chemotherapie, symptomen van ileus of hersenmetastasen.

Oorzaken

- meestal: maligniteit (vaak met botmetastasen), vooral bij mamma carcinoom (soms na start van hormonale behandeling), bronchus carcinoom en ziekte van Kahler
- andere oorzaken: o.a. hyperparathyreoïdie (te sterk werkende bijnierschlieren), bijwerkingen van medicatie (calcium, vit. A of D, thiazide-diuretica), sarcoidose, hyperthyreoïdie, chronische nierinsufficiëntie, ziekte van Paget, bijnierinsufficiëntie

Diagnostiek

- anamnese en lichamelijk onderzoek
- laboratoriumonderzoek:
 - geïoniseerd calcium of gecorrigeerd calcium: gecorrigeerd Ca = serumcalcium + 1,0 - (0,025 x serumalbumine)
 - serumcreatinine, serumkalium
- evt. ECG bij hartritmestoornissen, botscan/CT-scan/MRI bij verdenking op botmetastasen

Beleid

- Bespreek met patiënt en naasten of behandeling aangewezen is en zo ja, waar (thuis of in ziekenhuis), afhankelijk van de wens van de patiënt, klachten en levensverwachting.
- Behandel ook de bijbehorende klachten, vooral misselijkheid, braken en obstipatie (zie de desbetreffende hoofdstukken).

Behandeling van de oorzaak

- (wijziging van) antitumortherapie (niet als hypercalciëmie kort na start van hormonale behandeling optreedt)
- wijziging of staken van medicatie

Niet-medicamenteus

Vochttoediening: 2-4 l 0,9% NaCl/24 uur (vaak met toediening van kalium) tot normalisering van serumcalcium.

Medicamenteus

- bij maligne lymfomen: prednisolon 1 dd 60 mg of dexamethason 1 dd 8 mg
- bij andere maligniteiten:
 - zoledroninezuur 4 mg in 15 minuten i.v. (eenmalig)
 - pamidroninezuur (APD) 60-90 mg in 2 uur i.v. (eenmalig)
 - ibandroninezuur 4 mg in een uur i.v. (eenmalig)
 - clodronaat 1500 mg i.v. in 4 uur of 1500 mg s.c. in 2-3 uur
- bij levensbedreigende hypercalciëmie (geïoniseerd calcium >2 mmol/l of ernstige cardiale of neurologische verschijnselen) één van bovengenoemde middelen combineren met calcitonine 2 dd 4-8 IE/kg s.c. of 8-16 IE/kg/24 uur s.c./i.v.
- bij onvoldoende reactie of snel recidief na pamidroninezuur: zoledroninezuur 8 mg in 15 minuten i.v. (eenmalig)

Evaluatie

- door arts en verpleegkundige
- aan de hand van klachten en serumcalcium
- dagelijks tot normalisering van het serumcalcium

Links voor meer informatie

- [Patiënteninformatie op Overpalliatievezorg](#)

Colofon

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

De eerste versie van de richtlijn **Hypercalciëmie** werd in 1994 geschreven als onderdeel van de richtlijnen palliatieve zorg van het Integraal Kankercentrum Midden Nederland. De richtlijn werd in 2005 herschreven door A. de Graeff en R.J.A. Krol en opgenomen in de eerste druk van het richtlijnenboek van de Vereniging van Integrale Kankercentra.

De huidige versie werd in 2009 geschreven door:

- A. de Graeff, internist-oncoloog, UMC Utrecht/Kenniscentrum Palliatieve Zorg Utrecht en arts Academisch Hospice Demeter, De Bilt
- R.J.A. Krol, oncologieverpleegkundige en adviseur palliatieve zorg, Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen

Commentaar werd geleverd door:

- M.H.J. van den Beuken-van Everdingen, internist
- R.M. Bijlsma-van Leeuwen, internist-oncoloog in opleiding
- J.E.J. Fokke, specialist ouderenzorg
- M.J.P.W. Gribling, oncologieverpleegkundige
- J. de Heer, huisarts
- I. van Mansom, specialist ouderengeneeskunde
- E.J.M. de Nijs, verpleegkundig specialist palliatieve zorg i.o. (namens V&VN Palliatieve Verpleegkunde)
- E. Roelofs, huisarts
- G. Uyttewaal, oncologieverpleegkundige
- B. Zwartveld, verpleegkundige (namens V&VN Palliatieve Verpleegkunde)

Inleiding

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

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 50% van het totale calciumgehalte in het plasma uit. Dit is echter afhankelijk van de concentratie van het albumine in het serum. Er is sprake van een 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. Een geïoniseerd calciumgehalte dat hoger is dan 2,0 mmol/l kan fataal zijn indien het niet behandeld wordt. De mediane overleving van patiënten met een hypercalciëmie is 64 dagen. Een belangrijke prognostische factor is de (on)mogelijkheid tot behandeling van de onderliggende maligniteit. De mediane overleving van patiënten met een hypercalciëmie waarvoor geen anti-tumortherapie (meer) beschikbaar is, bedraagt 30-35 dagen; 65-75% overlijdt binnen 3 maanden. De mediane overleving bij patiënten waarbij nog anti-tumorbehandeling mogelijk is (m.n. bij hematologische maligniteiten of mammacarcinoom), loopt in verschillende onderzoeken uiteen van 86-140 dagen. Patiënten met een hypercalciëmie en een plaveiselcelcarcinoom, levermetastasen of een verlaagd serumalbumine hebben een slechtere prognose.

Vóórkomen

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

Van alle patiënten met kanker ontwikkelt 20-30% een hypercalciëmie, bijna altijd in een vergevorderd stadium van de ziekte. De geschatte prevalentie van hypercalciëmie door kanker bedraagt 15-20 per 100.000 personen.

De kans op het ontwikkelen van hypercalciëmie is afhankelijk van de diagnose:

- vaak bij mammacarcinoom (20-40% van de patiënten met een hypercalciëmie, bijna altijd in aanwezigheid van botmetastasen), bij het niet-kleincellig bronchuscarcinoom (12-35%, voornamelijk bij plaveiselcelcarcinomen, waarbij dan meestal geen botmetastasen aantoonbaar zijn) en bij de ziekte van Kahler (multipel myeloom, 30-50%)
- soms bij plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied (uitgaande van mondholte, farynx, larynx of oesofagus) (3-25%), niercarcinoom (3-17%) en maligne lymfomen (1-4%)
- zelden bij het prostaatcarcinoom (ondanks het feit dat hierbij frequent botmetastasen voorkomen), het coloncarcinoom, het maagcarcinoom en het kleincellig bronchuscarcinoom

Als gevolg van de langere overleving van patiënten met een gemetastaseerde maligniteit wordt hypercalciëmie tegenwoordig vaker gezien dan vroeger.

Ontstaanswijze

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

Hypercalciëmie komt voor bij tumoren met botmetastasen, maar kan ook in afwezigheid van botmetastasen optreden. In beide gevallen is er meestal sprake van een verhoogde activiteit van de osteoclasten (cellen betrokken bij de afbraak van bot). In sommige gevallen is er ook sprake van een inhibitie van osteoblasten (cellen waaruit botweefsel wordt gevormd).

Hypercalciëmie wordt met name veroorzaakt door een parathormoon(PTH)-achtig eiwit (PTH-related proteïne, PTH-rP), dat door de tumorcellen wordt aangemaakt. Het PTH-rP komt in de bloedbaan terecht en leidt tot verhoogde activiteit van osteoclasten. PTH-rP is aantoonbaar in het bloed bij 80-90% van de patiënten met een solide tumor en een hypercalciëmie. Men spreekt dan van 'humoral hypercalcaemia of malignancy'. Dit komt voor bij patiënten met botmetastasen, maar ook zonder botmetastasen bij plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied en bij long-, nier-, blaas-, mamma- en ovariumcarcinoom.

Bij botmetastasen of bij de ziekte van Kahler (multipel myeloom) kunnen ook lokaal stoffen geproduceerd worden die osteoclasten stimuleren. In tweederde van de gevallen betreft het PTH-rP, in de overige gevallen kunnen andere stoffen (o.a. osteoclast activating factor (OAF), tumour necrosis factor (TNF), interleukine-1, -6 en -11 (IL-1, IL-6, IL-11) en transforming growth factor (TGF)) een rol spelen.

Bij het ontstaan van hypercalciëmie speelt verder een verhoogde terugresorptie van calcium in de proximale tubuli van de nier een rol. Dit kan zowel een effect zijn van het PTH-rP als van vochttekort.

Verhoogde opname van calcium door de darmen kan optreden bij de ziekte van Hodgkin en bij non-Hodgkin-lymfomen. Productie van calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamine D) door de tumor kan hierbij een rol spelen. Hierbij kan er ook sprake zijn van verhoogde botafbraak.

Sporadisch is er sprake van ectopische productie van PTH.

Oorzaken

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

Hypercalciëmie bij patiënten met kanker treedt meestal op als uiting van activiteit van de ziekte.

Bij patiënten met een mammacarcinoom met botmetastasen kan hypercalciëmie optreden in het kader van de zgn. '**tumor flare**'. Hierbij is er sprake van een toename van pijnklachten en/of hypercalciëmie binnen enkele weken na het starten van hormonale therapie. Dit is meestal een uiting van een positieve reactie op de behandeling.

Bij uitzondering kan er ook bij patiënten met kanker sprake zijn van andere oorzaken van hypercalciëmie:

- primaire hyperparathyroïdie (verhoogde activiteit van de bijnierschors, meestal als gevolg van een adenoom). Dit is de meest voorkomende andere oorzaak.
- bijwerkingen van medicatie (calciumsupplementen, thiazide diuretica, lithium)
- vitamine A- of vitamine D-intoxicatie
- sarcoïdose (ziekte van Besnier-Boeck)
- hyperthyroïdie (te sterk werkende schildklier)
- nierinsufficiëntie met renale osteodystrofie
- ziekte van Paget (botziekte)
- ziekte van Addison (bijnierschorsinsufficiëntie)
- melk-alkali syndroom (overmatig gebruik van melk in combinatie met antacida)

Diagnostiek

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

Anamnese en lichamelijk onderzoek

De meest frequente beginsymptomen zijn:

- anorexie
- misselijkheid en braken
- obstipatie
- polyurie (veel plassen) en dorst
- moeheid en algemene malaise

Soms kunnen klachten geheel ontbreken.

In een later stadium kunnen optreden:

- uitdroging en gewichtsdeling
- ileus
- spierzwakte
- cerebrale symptomen (sufheid en verwardheid c.q. delier, convulsies of coma)
- hartritme- en geleidingsstoornissen

De symptomen van hypercalciëmie zijn meer gecorreleerd aan de snelheid van het stijgen van het calciumgehalte dan aan de hoogte ervan. Er is een beperkte relatie tussen de hoogte van het serumcalcium en de ernst van de klachten.

Hypercalciëmie bij patiënten met kanker geeft eerder klachten dan hypercalciëmie bij andere ziekten. Klachten veroorzaakt door hypercalciëmie zijn bij een patiënt met kanker gemakkelijk te verwarren met klachten veroorzaakt door algemene achteruitgang - met bijwerkingen van opioïden of chemotherapie - of met symptomen ten gevolge van een ileus of hersenmetastasen.

De verpleegkundige kan een belangrijke rol spelen bij het vroegtijdig onderkennen van symptomen ten gevolge van hypercalciëmie.

Aanvullend onderzoek

De diagnose hypercalciëmie wordt gesteld door middel van laboratoriumonderzoek, waarbij een verhoogd gehalte van het geïoniseerd calcium in het serum wordt vastgesteld ($>1,30 \text{ mmol/l}$). De hoogte van het geïoniseerd calcium is niet afhankelijk van het serumalbumine. Indien alleen een bepaling van het totaal serumcalcium wordt verricht (waarvan onder normale omstandigheden ca. 50% is gebonden aan albumine), moet dit gecorrigeerd worden voor het serumalbuminegehalte m.b.v. de volgende formule:

$\text{gecorrigeerd Ca} = \text{Serumcalcium} + 1,0 - (0,025 \times \text{serumalbumine})$

Daarnaast is bepaling van serumkreatinine, serumnatrium, serumkalium en serumfosfaat van belang ter vaststelling van de mate van dehydratie en eventuele elektrolytstoornissen.

Bepalingen van PTH en PTH-rP kunnen worden ingezet. Deze bepalingen hebben echter zelden therapeutische consequenties. Het PTH is meestal verlaagd, tenzij er sprake is van hyperparathyreoïdie of de zeer zelden voorkomende ectopische productie van PTH.

Bij verdenking op hartritmestoornissen wordt een ECG gemaakt.

Indien de patiënt niet bekend is met botmetastasen, kan diagnostiek hiernaar (botscan, CT-scan of MRI) verricht worden.

Beleid en behandeling

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

De beslissing om te behandelen is afhankelijk van de hoogte van het serumcalcium, de aard en de ernst van de klachten, de levensverwachting en de wens van de patiënt. Bij een zeer korte levensverwachting (1-2 weken) wordt overwogen om af te zien van behandeling omdat de patiënt geen baat meer zal hebben bij de behandeling.

Behandeling van hypercalciëmie leidt tot een significante vermindering van de klachten. Afname van polyurie treedt op bij 83% van de patiënten, van neurologische symptomen bij 71%, van obstipatie bij 70%, van misselijkheid en braken bij 56%, van anorexie bij 50% en van malaise/vermoeidheid bij 47%.

Bij een geïoniseerd calcium $>1,5$ mmol/l (overeenkomend met een gecorrigeerd serumcalcium van $>3,0$ mmol/l) wordt meestal een behandeling ingesteld ongeacht de aanwezigheid van symptomen.

Wanneer besloten wordt om de hypercalciëmie te behandelen, bestaat de behandeling in het acute stadium meestal uit toediening van vocht en bisfosfonaten. Indien de faciliteiten voor intraveneuze toediening en controle van het serumcalcium aanwezig zijn, kan de behandeling in principe thuis plaatsvinden. In dat geval kan naast het bisfosfonaat (zie paragraaf Medicamenteuze symptomatische behandeling) 1 liter 0,9% NaCl in 4-6 uur worden gegeven; het effect kan na 4 dagen worden gecontroleerd aan de hand van laboratoriumonderzoek. Intraveneuze toediening van bisfosfonaten wordt in de thuissituatie echter niet vergoed; bij sommige middelen (zoledroninezuur en ibandroninezuur) levert dit problemen op gezien de hoge kosten ervan. Eventueel kan worden gekozen voor subcutane toediening van vocht en clodroninezuur (zie paragraaf Medicamenteuze symptomatische behandeling); de ervaring hiermee is echter gering. In de meeste gevallen wordt de patiënt opgenomen voor behandeling.

Na een hypercalciëmie is de kans op een recidief ongeveer 25%.

Naast de behandeling van de hypercalciëmie is symptoombehandeling van groot belang. De gevolgen van hypercalciëmie maken goede en intensieve verpleegkundige zorg, gericht op observatie, ondersteuning en het verlichten van symptomen noodzakelijk. Indien er sprake is van misselijkheid en/of obstipatie zijn deze te behandelen met anti-emetica, resp. laxantia (zie de desbetreffende richtlijnen). Eventuele verwardheid kan behandeld worden met haloperidol (zie [Richtlijn Delier](#)).

Zie voor punten van aandacht bij palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond de Handreiking ['Palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond'](#).

Behandeling oorzaak

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

Behandeling van de onderliggende maligniteit (hormonale therapie (bij mamma- of prostaatcarcinoom) of chemotherapie) moet altijd worden overwogen. Wanneer er sprake is van een lichte verhoging van het serumcalcium kan hiermee worden volstaan. In de meeste gevallen is in het acute stadium ook symptomatische behandeling noodzakelijk. Hormonale therapie of chemotherapie is er dan o.a. op gericht om de kansen op een recidief hypercalciëmie te verkleinen.

Indien de hypercalciëmie ontstaat in het kader van een 'tumor flare' (zie paragraaf Oorzaken) moet de hormonale behandeling worden voortgezet.

In veel gevallen ontstaat de hypercalciëmie echter nadat anti-tumorthapie gefaald heeft.

Indien calciumsupplementen of medicamenten (bijv. vitamine A of D, lithium of thiazidediuretica) een rol spelen bij het ontstaan van de hypercalciëmie, worden deze gestaakt.

Niet-medicamenteus

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

Hypercalciëmie kan leiden tot een verminderd concentratievermogen van de nier (renale diabetes insipidus) en daardoor tot een polyurie. Als gevolg hiervan, en soms ook als gevolg van anorexie en braken, zijn patiënten met een hypercalciëmie bij presentatie vaak gedehydreerd.

Herstel van de vochtbalans is een absolute voorwaarde om de hypercalciëmie te behandelen. Hierbij wordt meestal 2-4 l 0,9% NaCl/24 uur intraveneus (meestal met toediening van extra kalium) gegeven, totdat het vochtekort is opgelost. Als gevolg van de vochttoediening alleen treedt slechts een geringe daling op van het geïoniseerd calcium. Zeker bij oudere patiënten bestaat in een later stadium kans op overvulling tijdens rehydratie. Monitoring van de hydratietoestand en het gewicht en zondig bijstelling van de toediening van vocht is van groot belang. Zolang de vochtekorten niet zijn aangevuld, is gelijktijdige behandeling met lisdiuretica (bijv. furosemide) echter gecontra-indiceerd.

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 mogelijk om alleen door rehydratie het calciumgehalte te normaliseren. Indien rehydratie onvoldoende effect heeft of het geïoniseerd calciumgehalte hoger is dan 1,5 mmol/l, worden ook bisfosfonaten toegediend.

Dieetmaatregelen (beperking van de calciuminname) zijn bij door tumor geïnduceerde hypercalciëmie niet effectief. Bij een sterk verlaagd serumfosfaat (<1 mmol/l) wordt oraal fosfaat gesuppleerd.

Medicamenteus

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

Bisfosfonaten

Bisfosfonaten zijn middelen die de activiteit van de osteoclasten remmen. Bij de behandeling van hypercalciëmie worden ze altijd parenteraal (meestal intraveneus) toegediend.

De effectiviteit van bisfosfonaten is groter bij patiënten met een hypercalciëmie ten gevolge van botmetastasen dan bij een 'humoral hypercalcemia of malignancy'.

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.

Oraal (continu) of intraveneus (eenmaal per 3-4 weken) toegediende bisfosfonaten worden ook toegepast ter preventie van skeletmorbiditeit (pijn, pathologische fractures, hypercalciëmie) bij patiënten met botmetastasen of de ziekte van Kahler (multipel myeloom). Zie hiervoor [de richtlijn Pijn](#). In deze situatie kan hiermee ook de kans op een recidief hypercalciëmie worden verkleind.

Pamidroninezuur (APD) en zoledroninezuur zijn de meest gebruikte bisfosfonaten.

Pamidroninezuur (APD)

Na intraveneuze toediening van pamidroninezuur (APD) normaliseert het calciumgehalte na gemiddeld 4 dagen, met een maximaal effect na 7 dagen. Meestal wordt eenmalig 90 mg pamidroninezuur (APD), opgelost in 250-500 ml 0,9% NaCl in 2 uur intraveneus gegeven. Bij een serumcalcium <3.5 mmol/l wordt soms 60 mg gegeven. In verschillende studies wordt met deze doseringen bij 60-100% van de patiënten een normalisering van het serumcalcium bereikt. Het effect hiervan kan na 4 dagen gecontroleerd worden. Zo nodig kan een tweede dosis worden gegeven.

De duur van het effect is wisselend en is mede afhankelijk van het feit of er mogelijkheden tot (verandering van) anti-tumorthherapie (hormonaal of cytostatisch) zijn.

Zoledroninezuur

Zoledroninezuur is een nieuw bisfosfonaat, dat eveneens effectief is bij de behandeling van hypercalciëmie. Twee gerandomiseerde studies laten zien dat een eenmalige intraveneuze dosering van 4 mg zoledroninezuur (toegediend in 100 ml 0,9% NaCl of glucose 5% in 15 minuten) effectiever is dan een eenmalige dosering van 90 mg pamidroninezuur (APD) bij de behandeling van hypercalciëmie. Normalisering van het serumcalcium werd vaker (in 88% van de gevallen versus 70% bij pamidroninezuur) en sneller bereikt bij behandeling met zoledroninezuur.

Zoledroninezuur is dan ook het middel van eerste keuze bij de behandeling van hypercalciëmie. De korte duur van de toediening is een bijkomend voordeel. Omdat er veel ervaring bestaat met pamidroninezuur en dit middel aanmerkelijk goedkoper is dan zoledroninezuur, wordt in veel centra nog steeds de voorkeur gegeven aan pamidroninezuur.

Andere bisfosfonaten

Clodroninezuur, etidroninezuur en ibandroninezuur zijn andere bisfosfonaten die effectief zijn bij de behandeling van hypercalciëmie. Clodroninezuur en etidroninezuur zijn minder effectief dan pamidroninezuur in vergelijkend onderzoek. In de praktijk worden deze middelen in Nederland weinig toegepast. In een recent vergelijkend onderzoek was ibandroninezuur mogelijk iets effectiever dan pamidroninezuur.

Behandeling van recidief hypercalciëmie

Bij een recidief hypercalciëmie (meestal ontdekt naar aanleiding van klachten) kan in de meeste gevallen het serumcalcium door middel van herbehandeling met vochttoediening en bisfosfonaten opnieuw normaliseren. De effectiviteit is echter minder dan bij de eerste behandeling. Bij onvoldoende reactie op, of een snel recidief na toediening van pamidroninezuur of 4 mg zoledroninezuur, kan in 52% van de gevallen na eenmalige toediening van 8 mg zoledroninezuur een normalisering van het serumcalcium bereikt worden.

Bij recidiverende hypercalciëmie kan onderhoudsbehandeling met bisfosfonaten (oraal clodroninezuur of

intraveneus pamidroninezuur of zoledroninezuur iedere 3-4 weken) overwogen worden (zie [Richtlijn Pijn](#)).

Andere medicamenten

Bij zeer ernstige, levensbedreigende hypercalciëmie (geïoniseerd serumcalcium >2 mmol/l of hypercalciëmie die gepaard gaat met ernstige cardiale of neurologische problemen) kan behandeling met calcitonine (2 dd 4-8 IE/kg s.c. of 8-16 IE/kg/24 uur s.c./i.v.) worden overwogen. Het effect treedt sneller op dan dat van bisfosfonaten. Omdat vaak snel resistentie optreedt, moet tegelijkertijd gestart worden met bisfosfonaten.

Bij resistente hypercalciëmie kan ook behandeling met calcitonine worden overwogen. Het effect hiervan is vaak teleurstellend.

Bij hypercalciëmie bij patiënten met maligne lymfomen worden vaak corticosteroïden (prednisolon 1 dd 60 mg of dexamethason 1 dd 8 mg p.o.) gegeven. Bij andere tumoren zijn corticosteroïden niet effectief.

Stappenplan

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

Diagnostiek

1. Anamnese en lichamelijk onderzoek
2. Besluit in overleg met de patiënt of verdere diagnostiek en behandeling aangewezen is (afhankelijk van klachten en levensverwachting) en zo ja, waar deze behandeling plaats zal vinden (thuis of in het ziekenhuis)
3. Laboratoriumonderzoek: geïoniseerd calcium of totaal calcium + albumine, kreatinine, natrium, kalium, fosfaat

Beleid

1. Van de onderliggende oorzaak (indien mogelijk):
 - chemotherapie of hormonale therapie bij daarvoor gevoelige tumoren
 - aanpassing van medicatie (calciumsupplementen, vitamine A of D, lithium, thiazidediuretica)
2. Vochttoediening: 2-4 l 0,9% NaCl/24 uur tot normalisering van serumcalcium
3. Bij maligne lymfomen: prednisolon 1 dd 60 mg of dexamethason 1 dd 8 mg
4. Bij andere maligniteiten:

1e keuze: zoledroninezuur 4 mg in 15 minuten i.v. (eenmalig)

Alternatieven:

 - pamidroninezuur (APD) 60-90 mg in 2 uur i.v. (eenmalig)
Argumenten voor pamidroninezuur zijn langdurige ervaring en lage kosten.
 - ibandroninezuur 4 mg in een uur i.v. (eenmalig)
Bij levensbedreigende hypercalciëmie (geïoniseerd calcium >2 mmol/l of ernstige cardiale of neurologische verschijnselen) één van bovengenoemde middelen combineren met calcitonine 2 dd 4-8 IE/kg s.c. of 8-16 IE/kg/24 uur s.c./i.v.
5. Bij onvoldoende reactie of snel recidief: zoledroninezuur 8 mg in 15 minuten i.v. (eenmalig)

Bewijsvoering

Behandeling	Niveau van bewijsvoering	Referentie(s)
Vochttoediening	3	Harinck 1987, Hosking 1981, Rotstein 1992
Prednisolon of dexamethason bij de ziekte van Kahler of maligne lymfomen	4	
Zoledroninezuur	1	Major 2001
Pamidroninezuur (APD)	1	Body 1989 en 1994, Gucalp 1992 en 1994, Morton 1988, Nussbaum 1993, Ostenstad 1992, Purohit 1995, Ralston 1985 en 1989, Thiebaud 1988, Vinholes 1997
Ibandroninezuur	2	Pecherstorfer 1996 en 2003, Ralston 1997

Behandeling	Niveeau van bewijsvoering	Referentie(s)
Clodroninezuur	3	O'Rourke 1993, Purohit 1995, Roemer-Bécuwe 2003, Rotstein 1992, Walker 1996 en 1997
Calcitonine	3	Chevallier 1988, Hosking 1984, Thiebaud 1990, Vaughn 1974, Wisneski 1990

Niveau 1 = gebaseerd op systematische review of ten minste twee gerandomiseerde onderzoeken van goede kwaliteit.

Niveau 2 = gebaseerd op ten minste twee vergelijkende klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of andere vergelijkende onderzoeken.

Niveau 3 = gebaseerd op 1 vergelijkend onderzoek of op niet-vergelijkend onderzoek.

Niveau 4 = gebaseerd op mening van deskundigen.

Referenties

Vastgesteld: 24-03-2010 Regiehouder: IKNL

Agus ZS (2009)

Agus ZS, Berenson JR. Treatment of hypercalcemia. UpToDate, 2009.

Alsirafy SA (2009)

Alsirafy SA, Sroor MY, Al-Shahri MZ. Hypercalcemia in advanced head and neck squamous cell carcinoma: prevalence and potential impact on palliative care. Journal of Supportive Oncology 2009; 7: 154-157.

Body JJ (1989)

Body JJ, Magritte A, Seraj F et al. Aminohydroxypropylidene biphosphonate (APD) treatment for tumor-associated hypercalcemia: a randomized comparison between a 3-day treatment and single 24-hour infusions. Journal of Bone and Mineral Research 1989; 4: 923-928.

Body JJ (1994)

Body JJ, Dumon JC. Treatment of tumour-induced hypercalcemia with the bisphosphonate pamidronate: dose-response relationship and influence of tumour type. Annals of Oncology 1994; 5: 359-363.

Body JJ (2000)

Body JJ, Louviaux I, Dumon JC. Decreased efficacy of bisphosphonates for recurrences of tumor-induced hypercalcemia. Supportive Care in Cancer 2000; 8: 398-404.

Body JJ (2004)

Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. Seminars in Nephrology 2004; 24: 48-54.

Chevallier B (1988)

Chevallier B, Peyron R, Basuyau JP et al. Human calcitonin in neoplastic hypercalcemia. Results of a prospective randomized trial. Presse Medicale 1988; 17: 2375-2377.

Clines GA (2005)

Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. Endocrine-Related Cancer 2005; 12: 549-583.

Dodwell DJ (1992)

Dodwell DJ, Howell A, Morton AR et al. Infusion rate and pharmacokinetics of intravenous pamidronate in the treatment of tumour-induced hypercalcaemia. Postgraduate Medical Journal 1992; 68: 434-439.

Froelich A (1991)

Froelich A, McNair P, Transboel I. Awareness of hypercalcemia in a hospital population? Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations 1991; 51: 37-41.

Grutters JC (1993)

Grutters JC, Hermus AR, Mulder de PH et al. Long-term follow up of breast cancer patients treated for hypercalcaemia with aminohydroxypropylidene biphosphate (APD). Breast Cancer Research 1993; 25: 277- 281.

Gucalp R (1992)

Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. Journal of Clinical Oncology 1992; 10: 134-142.

Gucalp R (1994)

Gucalp R, Theriault R, Gill I et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. Archives of Internal

Medicine 1994; 154: 1935-1944.

Gurney H (1993)

Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet* 1993; 341: 1611-1613.

Harinck HI (1987)

Harinck HI, Bijvoet OL, Plantingh AST et al. Role of bone and kidney in tumor-induced hypercalcemia and its treatment with bisphosphonate and sodium chloride. *American Journal of Medicine* 1987; 82: 1133-1142.

Horwitz MJ (2009)

Horwitz MJ. Hypercalcemia of malignancy. UpToDate, 2009.

Hosking DJ (1981)

Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Quarterly Journal of Medicine* 1981; 50: 473-481.

Hosking DJ (1984)

Hosking DJ, Gilson D. Comparison of the renal and skeletal actions of calcitonin in the treatment of severe hypercalcaemia of malignancy. *Quarterly Journal of Medicine* 1984; 53: 359-368.

Lamy O (2001)

Lamy O, Jenzer-Closuit A, Burckhardt P. Hypercalcaemia of malignancy: an undiagnosed and undertreated disease. *Journal of Internal Medicine* 2001; 250: 73-79.

Leyvraz S (1992)

Leyvraz S, Hess U, Flesch G et al. Pharmacokinetics of pamidronate in patients with bone metastases. *Journal of the National Cancer Institute* 1992; 84: 788-792.

Ling PJ (1995)

Ling PJ, A'Hern RP, Hardy JR. Analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcaemia with intravenous pamidronate (APD). *British Journal of Cancer* 1995; 72: 206-209.

Lumachi F (2009)

Lumachi F, Brunello A, Roma A et al. Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Research* 2009; 29: 1551-1555.

Major P (2001)

Major P, Lortholary A, Hon J et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 558-567.

Morton AP (1988)

Morton AP, Cantrill JA, Craig AE et al. Single dose versus daily intravenous aminohydroxypropylidene biphosphonate (APD) for the hypercalcaemia of malignancy. *British Medical Journal* 1988; 296: 811-814.

Nussbaum SR (1993)

Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60- and 90-mg dosages. *American Journal of Medicine* 1993; 95: 297-304.

O'Rourke NP (1993)

O'Rourke NP, McCloskey EV, Vasikaran S et al. Effective treatment of malignant hypercalcaemia with a single intravenous infusion of clodronate. *British Journal of Cancer* 1993; 67: 560-563.

Ostenstad B (1992)

Ostenstad B, Andersen OK. Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumour-associated hypercalcemia. *Acta Oncol.* 1992;31(8):861-4.

Pecherstorfer M(1996)

Pecherstorfer M, Herrmann Z, Body JJ et al. Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14: 268-276.

Pecherstorfer M(2003)

Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R 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: 539-547.

Penel N (2008)

Penel N, Dewas S, Doutrelant P et al. Cancer-associated hypercalcemia treated with intravenous diphosphonates: a survival and prognostic factor analysis. *Supportive Care in Cancer* 2008; 16: 387-392.

Penel N (2009)

Penel N, Dewas S, Hoffman A et al. Cancer-associated hypercalcemia: validation of a bedside prognostic score. *Supportive Care in Cancer* 2009; 17: 1133-1135.

Purohit OP (1995)

Purohit OP, Radstone CR, Anthony C et al. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *British Journal of Cancer* 1995; 72: 1289-1293.

Ralston SH (1985)

Ralston SH, Gardner MD, Dryburgh FJ et al. Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin and corticosteroids/calcitonin in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* 1985; 2: 907-910.

Ralston SH (1989)

Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* 1989; 2: 1180-1182.

Ralston SH (1990)

Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U et al. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Annals of Internal Medicine* 1990; 112: 499-504.

Ralston SH (1997)

Ralston SH, Thiebaud D, Hermann Z et al. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *British Journal of Cancer* 1997; 75: 295-300.

Roemer-Bécuwe C (2003)

Roemer-Bécuwe C, Viganò A, Romano F et al. Safety of subcutaneous clodronate and efficacy in hypercalcemia of malignancy: a novel route of administration. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 26: 843-848.

Rotstein S (1992)

Rotstein S, Glas U, Eriksson M et al. Intravenous clodronate for the treatment of hypercalcaemia in breast cancer patients with bone metastases - a prospective randomised placebo-controlled multicentre study. *European Journal of Cancer* 1992; 28A: 890-893.

Saunders Y (2004)

Saunders Y, Ross JR, Broadley KE et al. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliative Medicine* 2004; 18: 418-431.

Sawyer N (1990)

Sawyer N, Newstead C, Drummond A et al. Fast (4-h) or slow (24-h) infusions of pamidronate disodium (aminohydroxypropylidene diphosphonate (APD)) as single shot treatment of hypercalcaemia. *Bone and Mineral* 1990; 9: 121-128.

Stewart AF (2005)

Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 373-379.

Thiébaud D (1988)

Thiébaud D, Jaeger P, Jacquet AF et al. Dose-response in the treatment of hypercalcemia of malignancy by a single infusion of the bisphosphonate AHPBP. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6: 762-768.

Thiébaud D (1990)

Thiébaud D, Jacquet AF, Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino 1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate. *Archives of Internal Medicine* 1990; 150: 2125-2128.

Tyrrell CJ (1994)

Tyrrell CJ, Collinson M, Madsen EL et al. Intravenous pamidronate: infusion rate and safety. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl. 7): S27-S29.

Vassilopoulou-Sellin R (1993)

Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH et al. Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer* 1993; 71: 1309-1312.

Vaughn CB (1974)

Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. *Cancer* 1974; 34: 1268-1271.

Vinholes J (1997)

Vinholes J, Guo CY, Purohit OP et al. Evaluation of new bone resorption markers in a randomized comparison of pamidronate or clodronate for hypercalcemia of malignancy. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 131-138.

Walker P (1996)

Walker P, Watanabe S, Lawlor P et al. Subcutaneous clodronate. *Lancet* 1996; 348: 345-346.

Walker P (1997)

Walker P, Watanabe S, Lawlor P et al. Subcutaneous clodronate: a study evaluating efficacy in hypercalcemia of malignancy and local toxicity. *Annals of Oncology* 1997; 8: 915-916.

Walls J (1994)

Walls J, Ratcliffe WA, Howell A et al. Response to intravenous bisphosphonate therapy in hypercalcaemic patients with and without bone metastases: the role of parathyroid hormone-related protein. *British Journal of Cancer* 1994; 70: 169-172.

Wimalawansa SJ (1994)

Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer* 1994; 73: 2223-2230.

Wisneski LA (1990)

Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcified Tissue International* 1990; 46 (Suppl): S26-30.

De Wit S (1994)

De Wit S, Cleton FJ. Hypercalcemia in patients with breast cancer: a survival study. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 1994; 120: 610-614.