

## Colofon

Deze richtlijn is gebaseerd op de Nederlandse richtlijn 'Hypercalciëmie versie 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

Deze richtlijn is vertaald naar de Vlaamse situatie door:

- Dr. Verbeke Natacha, oncoloog UZ Gent
- Dr. Eva De Raes, geriater UZ Gent
- Yvonne Israël, verpleegkundige palliatief supportteam UZ Gent

Pallialine.be beoogt de ruime verspreiding van kennis rond palliatieve zorg. Eenieder die dit voor eigen publicaties wenst mag dan ook vrijuit gebruik maken van en citeren uit de inhoud van deze website, mits expliciete bronvermelding waarvoor wij volgende schrijfwijze suggereren:

'Dr. Verbeke Natacha, Dr. Eva De Raes, Mevr. Yvonne Israël. Hypercalciëmie in de palliatieve zorg - een richtlijn. September 2011. Toegankelijk via [www.pallialine.be](http://www.pallialine.be)

'''

### **Inleiding:**

Men spreekt van hypercalciëmie bij een verhoging van de calciumconcentratie in het bloed. Er is sprake van hypercalciëmie bij een waarde van geïoniseerd calcium (Ca<sup>2+</sup>) hoger dan 1,3 mmol/L. Bij een normaal serumalbumine komt dit overeen met een concentratie van het totaal calcium van meer dan 2,65 mmol/L.

Kankerpatiënten met een diagnose van hypercalciëmie hebben een slechte prognose. Een belangrijke prognostische factor is de mogelijkheid tot behandeling van de onderliggende maligniteit. Zo geen behandeling meer mogelijk, bedraagt de mediane overleving 30 dagen. De mediane overleving bij patiënten waarbij wel nog anti-tumorbehandeling mogelijk is (vb bij hematologische maligniteiten of mammacarcinoom), loopt in verschillende onderzoeken uiteen van 86 tot 140 dagen. Als ongunstige prognostische factoren weerhouden we de aanwezigheid van levermetastasen, plaveiselcelcarcinoom en een verlaagd serumalbumine.

### **Epidemiologie:**

Van alle patiënten met kanker ontwikkelt 20%-30% hypercalciëmie. De geschatte prevalentie van hypercalciëmie door kanker bedraagt 15-20 per 100.000 personen. Hypercalciëmie komt het meest voor bij borstkanker, multipel myeloom, non-small cell longkanker en hypernefroom.

Als gevolg van de langere overleving van patiënten met een gemetastaseerde maligniteit wordt hypercalciëmie tegenwoordig vaker gezien dan vroeger. Anderzijds vermoedt men dat de incidentie zal dalen gezien het toenemend gebruik van bisfophonaten, gegevens hieromtrent ontbreken echter.

### Etiologie:

Hypercalciëmie bij kankerpatiënten komt zowel voor bij patiënten met als zonder botmetastasen en kan onderverdeeld worden in 4 types :

1. Osteolytische botafbraak: Botmetastasen breken het bot af (lokale loslating van cytokines en lokaal geproduceerd PTHrP) zodat meer calcium in het bloed terecht komt. De hoeveelheid botmetastasen houden geen verband met de graad van hypercalciëmie.
2. Paraneoplastisch: productie van parathyroid hormone-related proteïne ( PTHrP) door de tumorcellen (zelfs in afwezigheid van botmetastasen). Men spreekt van ‘humoral hypercalcaemia of malignancy’ (HHM). PTHrP veroorzaakt toegenomen botresorptie en verhoogde terugresorptie van calcium in de proximale tubuli van de nier.
3. Secretie (tumorproductie) van 1,25-dihydroxyvitamine D. Patiënten met een lymfoom kunnen een verhoogde productie hebben van 1,25-(OH)2D, wat leidt tot een toegenomen botresorptie en intestinale calciumabsorptie.
4. Ectopische secretie van PTH.
5. Gelijktijdig optreden van primaire hyperparathyreoidie

Type	frequentie	Botmetastasen	Oorzakelijke stof	Tumoren
Osteolytische hypercalciëmie	20%	Frequent, uitgebreid	PTHrP, cytokines, chemokines	Borsttumor, MM, lymfoom
Humorale hypercalciëmie of malignancy	80%	Beperkt of afwezig	PTHrP	Spinocellulair carcinoom, hypernefroom, ovarium-, endometrium- en borstkanker
1.25 (OH)2D secretie	< 1%	Wisselend	1.25 (OH)2D	Lymfoom
Ectopisch hyperparathyroïdie	<1 %	Wisselend	PTH	Wisselend

### Diagnostiek

A. Anamnese en lichamelijk onderzoek:

Algemeen:

- 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.
- Patiënten met maligne hypercalciëmie hebben gewoonlijk *hogere* serum calciumconcentraties, kennen een *snellere* stijging van het serumcalcium en hebben hierdoor *meer* symptomen dan bij hypercalciëmie uitgelokt door andere ziekten. Patiënten met deze stoornis hebben dan ook meestal een gevorderd ziektebeeld en een slechte prognose.

Meest frequente beginsymptomen:

- Anorexie
- Nausea en braken
- Constipatie
- Polyurie en dorst
- Moeheid en algemene malaise

Symptomen in later stadium:

- Uitdroging en gewichtsval
- Ileus
- Spierzwakte
- Cerebrale symptomen (sufheid en verwardheid, delier, convulsies, coma)
- Hartritme- en geleidingsstoornissen

B. Aanvullend onderzoek

- De diagnose van hypercalcemie wordt gesteld door middel van laboratoriumonderzoek waarbij een verhoogd gehalte van het *geïoniseerd calcium* in het serum wordt vastgesteld. De hoogte van het geïoniseerd calcium is niet afhankelijk van het serumalbumine. Wanneer enkel een bepaling van het totaal serumcalcium wordt verricht (waarvan onder normale omstandigheden ongeveer 50% is gebonden aan albumine), dan dient dit gecorrigeerd te worden voor het serumalbuminegehalte met behulp van volgende formule:

$$\text{Gecorrigeerd Ca (mg/dL)} = \text{Serumcalcium (mg/dL)} + \{0.8 \times (4.0 - \text{serumalbumine (mg/dL)})\}$$

- Gradaties van hypercalciëmie:
  - Mild: 10.5-11.9 mg/dL (2.6-2.9 mmol/L)
  - Matig: 12-13.9 mg/dL // (3.0-3.4 mmol)
  - Ernstig:  $\geq 14.0$  mg/dL ( $\geq 3.5$  mmol/L)
- Aanvullend is bepaling van serumcreatinine en serumelectrolyten (Na, K, P<sub>04</sub>) belangrijk ter inschatting van de mate van dehydratie.

- Bepaling van PTH en PTHrP. Het PTH is meestal laag normaal of verlaagd, tenzij er sprake is van concomittante hyperparathyreoidie of de zeer zelden voorkomende ectopische produktie van PTH. Zeer hoge waarden van PTHrP kunnen voorspellend zijn voor therapiefalen door middel van bisfosfonaten.
- 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> wordt gemeten indien wordt gedacht aan hypercalciëmie op basis van lymfoom (Hodgkin of non-Hodgkin), sarcoidose of andere granulomateuse ziekten.
- Bij verdenking van hartritme stoornissen wordt een EKG gemaakt.
- Indien de patiënt niet gekend is met botmetastasen, kan diagnostiek hiernaar gebeuren door middel van botsintigrafie, CT scan of MRI scan.

## **Beleid en behandeling**

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 terminale patiënt moet ernstig overwogen worden of de hypercalciëmie nog moet behandeld worden. De hypercalciëmie spontaan laten evolueren maar de symptomen behandelen, kan soms de beste palliatie zijn.

### Integrale benadering

- geef uitleg over de betekenis en de oorzaak van hypercalciëmie
- geef uitleg over de niet-medicamenteuze maatregelen die patiënt kan toepassen
- geef uitleg over de medicatie die toegediend wordt
- geef aan bij welke tekens of klachten de arts moet gecontacteerd worden

### Oorzakelijke behandeling

- Behandeling van de onderliggende maligniteit moet altijd overwogen worden gezien hypercalciëmie een teken is van ziekteprogressie. Hormonale therapie of chemotherapie is er op gericht om de kansen op een recidief hypercalciëmie te verkleinen.
- Belang van staken van calciumsupplementen ( parenteraal of oraal) en medicatie die kan leiden tot hypercalciëmie (Ca/ vitamine D preparaten, lithium, thiazidediuretica, antacida). Eveneens staken van medicatie die de neurocognitie en de mentale alertheid beïnvloeden zoals sedativa, hypnotica en sommige analgetica

### Niet- medicamenteuze symptomatische behandeling.

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 vaak

gedehydrateerd. Dehydratatie leidt tot een verminderde glomerulaire filtratie en dus een verdere daling van urinair calciumexcretie. Herstel van de vochtbalans is dus een absolute voorwaarde om hypercalciëmie te behandelen. Over hoeveelheid vocht en snelheid van toediening bestaan er geen gerandomiseerde studies, maar meestal wordt er gestart met 2-4 L 0.9% NaCl/24 uur intraveneus, afhankelijk van de nierfunctie, cardiale toestand en ernst van de hypercalciëmie. Monitoring van de hydratatiestoestand en het gewicht is van groot belang, zeker bij oudere patiënten. Zolang de vochttekorten niet zijn aangevuld, is gelijktijdige behandeling met lisdiuretica (vb. furosemide) echter gecontra-indiceerd. Bij een sterk verlaagd serumfosfaat (< 1 mmol/l) wordt oraal fosfaat toegediend.

#### Medicamenteuze symptomatische behandeling

Bisfosfonaten zijn de efficiëntste, veiligste en meest bestudeerde geneesmiddelen in behandeling van hypercalciëmie bij kankerpatiënten. Ze remmen de activiteit van osteoclasten. Gezien weinig absorptie na PO toediening, worden ze enkel parenteraal (meestal intraveneus) toegediend.

Behandeling met bisfosfonaat moet gestart worden zodra de diagnose van hypercalciëmie gesteld wordt, gezien het calcium normaliseert binnen de 2 tot 4 dagen, met een maximaal effect na 4 tot 7 dagen. 60-90% van de patiënten hebben een normaal calciumgehalte binnen de 4 tot 7 dagen, met een responsduur van 1 tot 3 weken.

De effectiviteit van bisfosfonaten is groter bij patiënten met een hypercalciëmie ten gevolge van botmetastasen dan bij een "humoral hypercalciëmie of malignancy". Intraveneus toegediende bisfosfonaten worden in het algemeen goed verdragen. Koorts en andere griepachtige verschijnselen zijn de meest voorkomende bijwerkingen maar zijn transiënt en reageren goed op paracetamol, naast gastro-intestinale ongemakken. Asymptomatische hypocalciëmie en milde hypofosfatemie kunnen voorkomen. Ter preventie van nierfunctiestoornissen dient men zich rigoreus te houden aan de aanbevolen transfusiesnelheid. Osteonecrose van de kaak treden sporadisch op in deze palliatieve setting.

Zoledroninezuur en Pamidroninezuur zijn de meest gebruikte bisfosfonaten.

- Zoledroninezuur:

Zoledroninezuur is de eerste keus bij behandeling van hypercalciëmie. Twee gerandomiseerde studies toonden aan dat een eenmalige intraveneuze toediening van 4 mg zoledroninezuur (toegediend in 100 mg 0,9% NaCl of glucose 5 % in 15 min) effectiever was dan een eenmalige dosering van 90 mg pamidronaat bij de behandeling van hypercalciëmie. Normalisering van het calcium werd vaker gezien bij behandeling met zoledroninezuur en het effect zou langer aanhouden, maar het verschil was klein. (gemiddelde nadir calciumgehalte bedroeg 9.8 mg/dl met zoledroninezuur, 10.8 mg/dl met pamidronaat.)

Gezien er veel ervaring is met pamidroninezuur en het product ook goedkoper is, wordt er in bepaalde centra nog de voorkeur gegeven aan gebruik van pamidroninezuur.

- Pamidroninezuur:

Pamidroninezuur wordt intraveneus toegediend aan een dosis van 90 mg, opgelost in 250-500 ml 0,9 % NaCl over 2 uur. 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. De duur van het effect is

wisselend en hangt af of er nog mogelijkheden tot behandeling (chemo- of hormonotherapie) zijn.

#### Andere bisfosfonaten:

Etidroninezuur, clodroninezuur en ibandroninezuur zijn andere bisfosfonaten die effectief zijn bij de behandeling van hypercalciëmie. Studies tonen aan dat clodroninezuur en etidroninezuur minder effectief zijn dan pamidroninezuur. Recent onderzoek toonde aan dat ibandroninezuur ( 4 mg IV over 60 min) mogelijk iets effectiever zou zijn dan pamidroninezuur.

In thuissituatie kan clodroninezuur ook subcutaan worden toegediend ( 1500 mg S.C. in 50-250 ml 0.9% NaCl over 2-3uur ). Het calcium normaliseert in 80 % van de gevallen. Als bijwerking weerhouden we lokale pijn, zwelling, roodheid en hematomen ( < 10 %). Gebruik van hyaluronidase om de subcutane toxiciteit tegen te gaan is niet zinvol.

#### Behandeling van recidief hypercalciëmie

In de meeste gevallen kan door herbehandeling met vochttoediening en bisfosfonaten, het serumcalcium opnieuw normaliseren. De effectiviteit is minder dan bij de eerste behandeling. Bij onvoldoende reactie of bij een snel recidief, kan bij de helft van de patiënten, na eenmalige toediening van 8 mg zoledroninezuur een normalisering van het serumcalcium bereikt worden.

Bij recidiverende hypercalciëmie kan een onderhoudsbehandeling met bisfosfonaten (iedere 3-4 weken) overwogen worden.

#### Andere medicamenten:

Glucocorticoiden kunnen gebruikt worden bij patiënten met een lymfoom en een verhoogd 1.25 (OH)<sub>2</sub> vit D . Bij andere tumoren zijn corticosteroiden niet effectief.

Calcitonine behandeling ( 2 dd 4-8IE/kg s.c.of 8-16 IE/kg/24 uur s.c./i.v.) kan overwogen worden bij patiënten met een levensbedreigende hypercalciëmie of ernstige cardiale en neurologische verschijnselen. Calcitonine zorgt voor een snelle daling van het serumcalcium ( maximaal respons binnen 12-24 uur), maar het effect is tijdelijk, zodat tegelijkertijd gestart moet worden met bisfosfonaten.

Mitramycine blokkeert de botresorptie door inhibitie van de osteoclast RNA synthese. Gezien uitgesproken bijwerkingen (nefrotoxiciteit, levertoxiciteit, thrombopenie) en mindere efficiëntie dan bisfosfonaten, wordt dit niet frequent gebruikt.

Galliumnitraat, toegediend in een continu infuus gedurende 5 dagen, wordt enkel gebruikt bij patiënten die niet reageren op hoge dosissen bisfosfonaten.

Dialyse kan belangrijk zijn als patiënten door nier- of cardiale insufficiëntie geen vochttoediening of bisfosfonaten kunnen krijgen.

## Stappenplan:

### Diagnostiek:

1. Anamnese en klinisch onderzoek
2. Ga in overleg met patiënt of verdere diagnostiek en behandeling aangewezen zijn (afhankelijk van klachten en levensverwachting) en zo ja, waar deze behandeling zal worden uitgevoerd (thuis of in ziekenhuis)
3. Laboratoriumonderzoek: totaal calcium (+ albumine) of geïoniseerd calcium; serumcreatinine, natrium, kalium, fosfaat

### Beleid:

1. Behandeling van de onderliggende oorzaak indien mogelijk:
  - Aanpassing van medicatie ( calciumsupplementen, vitamine A of D, lithium, thiazidediuretica)
  - Chemotherapie/hormonotherapie
2. Vochttoediening: 2-4 L 0,9% NaCl/ 24 uur tot normalisering van het serumcalcium
3. Bisfosfonaten:
  - Zoledroninezuur 4 mg in 15 min i.v. ( eenmalig)
  - Alternatieven:
    - Pamidroninezuur 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 s.c. in 2-3 uur
4. Calcitonine ( 2 dd 4-8IE/kg s.c.of 8-16 IE/kg/24 uur s.c./i.v.) combineren met bisfosfonaten bij patiënten met een levensbedreigende hypercalciëmie of ernstige cardiale en neurologische verschijnselen.
5. Dexamethasone 1 dd 8 mg of prednisolon 1 dd 60 mg bij lymfomen
6. Bij onvoldoende reactie of snel recidief: zoledroninezuur 8 mg in 15 minuten i.v.

## **Bewijsvoering**

Behandeling	Niveau van bewijsvoering	Referenties
Vochttoediening	1C	Harinck 1987, Hosking 1981, Rotstein 1992
Prednisolon of dexamethason bij de ziekte van Kahler of maligne lymfomen	1C	
Zoledroninezuur	1A	Major 2001
Pamidroninezuur ( APD)	1 B	Body 1989 en 1994, Gucalp 1992 en 1994, Morton 1988, Nusbaum 1993, Ostenstad 1992, Purohit 1995, Ralston 1985 en 1989, Thiebaut 1988, Vinchalez 1997
Ibandroninezuur	2B	Pecherstorfer 1996 en 2003, Ralston 1997
Clodroninezuur	2B	O'Rourke 1993, Purohit

		1995, Roemer Bécuwe 2003, Rotstein 1992, Walker 1996 en 1997
Calcitonine	2C	Chevalier 1988, Hosking 1984, Thiebaud 1990, Vaughn 1974, Wisneski 1990

## LEGENDE

Graden van aanbeveling	Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
<b>1A</b> Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
<b>1B</b> Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
<b>1C</b> Sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	Observationele studies of casestudies.	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt.
<b>2A</b> Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
<b>2B</b> Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
<b>2C</b> Zwakke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk.	Observationele studies of casestudies of RCT's met majeure beperkingen.	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn.

bron: Van Royen, P. GRADE, een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling weer te geven. *Huisarts Nu* 2008; 37(9):505-9

## Referenties: (nieuwe)

1. Sargent J.T.S, Smith O.P. Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adult and children with haematological disorders. *British journal of haematology* 2010;149: 465-477.
2. Makras P, Papapoulos S. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones* 2009; 8(2):83-95.
3. Santini D, Galluzzo S, Zoccoli A et al. New molecular targets in bone metastases. *Cancer treatment reviews* 36S3 2010; S6-S10.



4. Castellano D, Sepulveda J, Garcia-Escobar I et al. The role of RANK-ligand inhibition in cancer: the story of denosumab. *The oncologist* 2011; 16: 136-145.