

# Bisfosfonaten bij gemetastaseerde ziekte

Christa Putker VS oncologie

Masterclass 2024



# Inhoud

- ▶ Gezonde botten.
- ▶ Oorzaken botverlies
- ▶ botfysiologie
- ▶ De ‘viciuze cirkel’ van botdestructie solide tumoren
- ▶ Botverlies gevolgen
- ▶ De richtlijnen
- ▶ Handreiking botgezondheid
- ▶ Behandeling
- ▶ Bijwerkingen
- ▶ Leefregels
- ▶ Thuistoediening onderdeel van ziekenhuis-verplaatste zorg

# Disclosures

The background of the slide features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of blue, ranging from light to dark. These shapes are primarily located on the right side of the page, creating a modern, layered effect. The rest of the page is a plain white background.

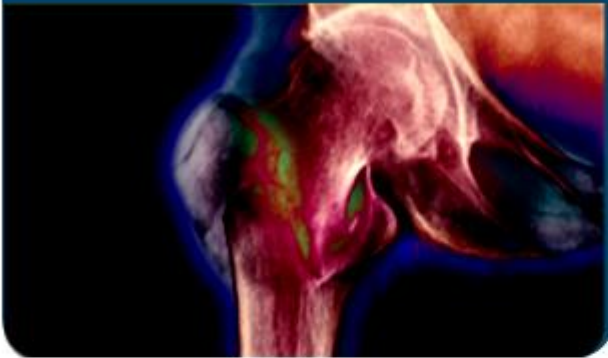
# Gezonde botten. De Functie van het skelet/botten

- Ondersteuning
- Bescherming
- Beweging
- Productie van bloedcellen
- Mineralen huishouding



# Botverlies door verschillende oorzaken

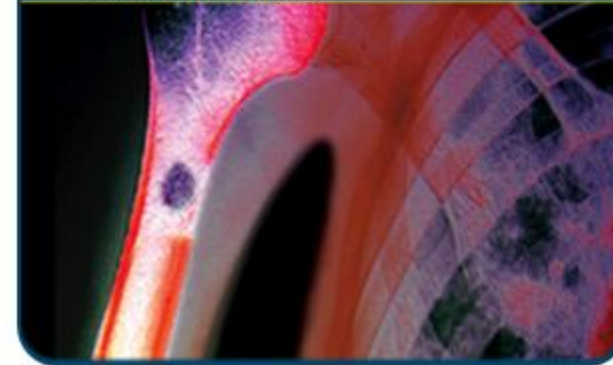
Postmenopauzale osteoporose



Botverlies door hormoon- of glucocorticoïd therapie



Botverlies bij gemetastaseerde solide tumoren



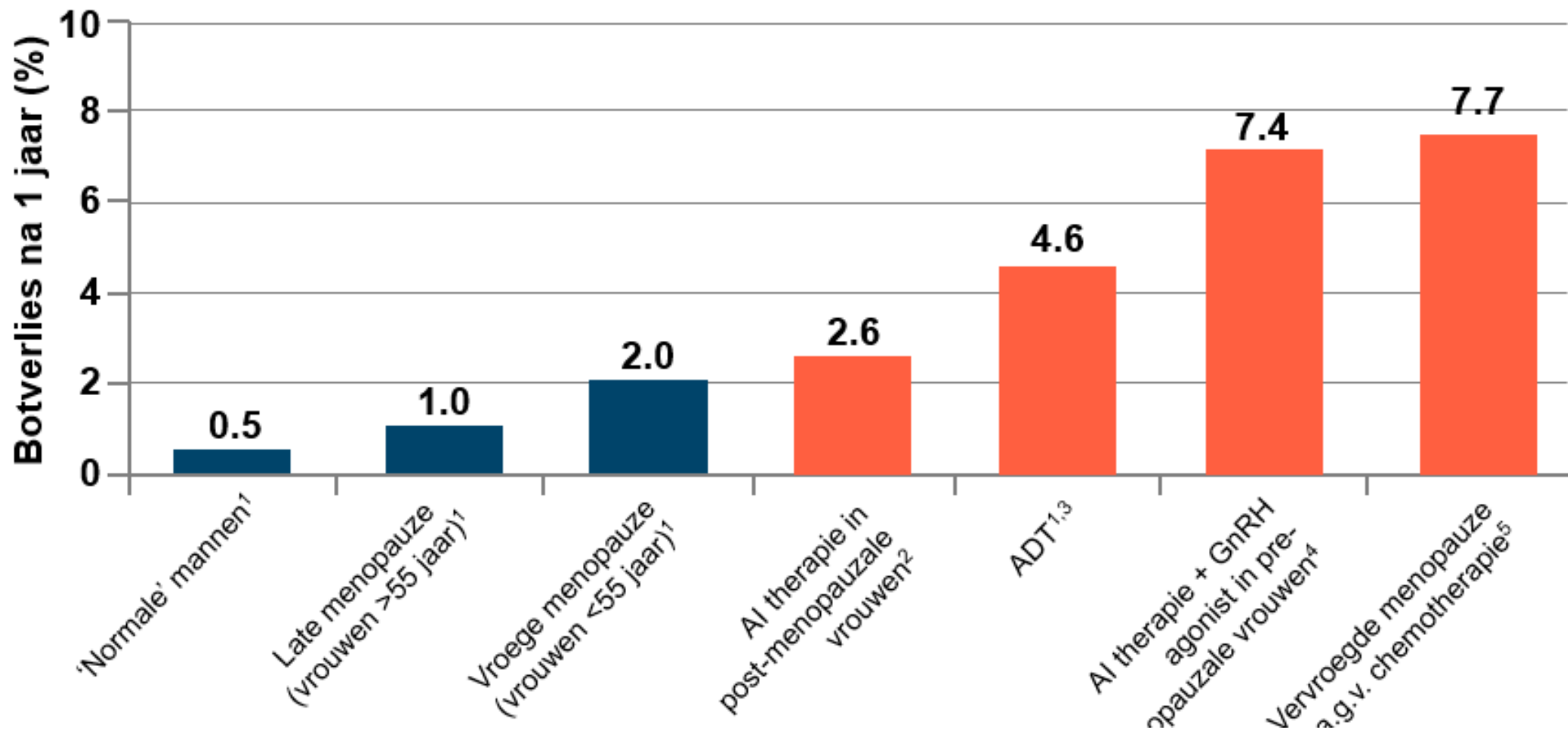
■ **Natuurlijk verloop van botverlies**

■ **Botverlies geïnduceerd door kankertherapie**

ADT= androgen-deprivation therapy

AI= aromatase inhibitor

GnRH= gonadotropin-releasing hormone



# Botfysiologie. Bot is levend, dynamisch weefsel

- ▶ Botopbouw vindt voortdurend plaats.
- Oud bot wordt geresorbeerd door osteoclasten ('bot-eters')
- Nieuw bot wordt gevormd door osteoblasten ('botopbouwers')
- ▶ Osteocyten, rustige (slapende) osteoclasten door het hele bot, voelen spanning en krachten op het bot. Induceren de botombouw als reactie op veranderde mechanische prikkels.
- ▶ Botweefsel dat is beschadigd wordt verwijderd, vervangen en gereconstueerd.
- Bij evenwicht tussen osteoblasten en osteoclasten wordt de botgezondheid gehandhaafd.

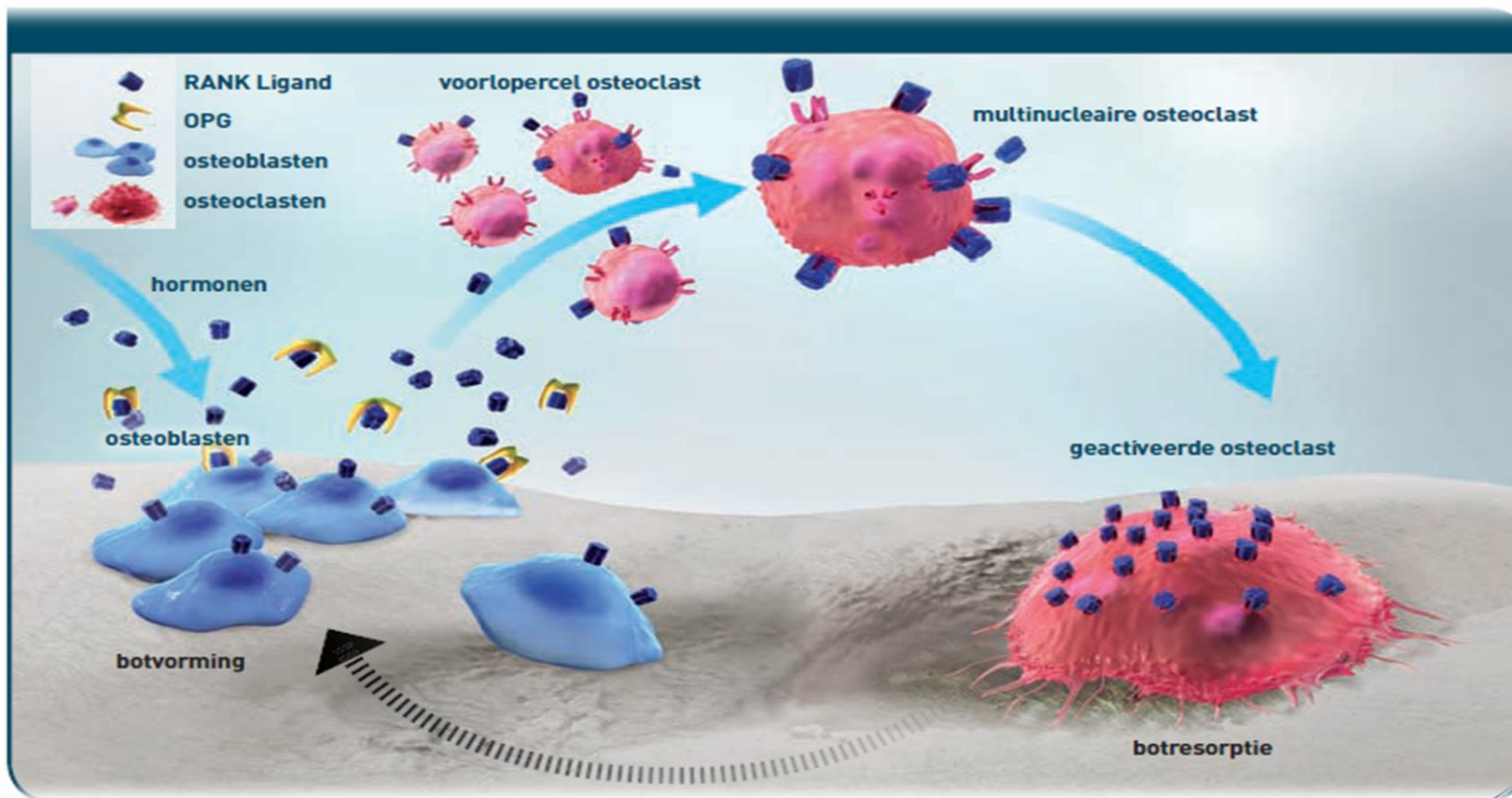


▪ Osteoclasten: zorgen voor de botresorptie

▪ Osteoblasten: zorgen voor de botvorming



# Gezond botmetabolisme





# RANK Ligand is de sleutel bij de ombouw

Osteoblasten (bot-opbouwende cellen) scheiden twee eiwitten af

## 1. RANK Ligand

- Activeert osteoclasten, die de botafbraak bevorderen

## 2. OPG

- Natuurlijke tegenhanger van RANK Ligand
- Voorkomt botresorptie door het wegvangen van RANK Ligand



RANK Ligand

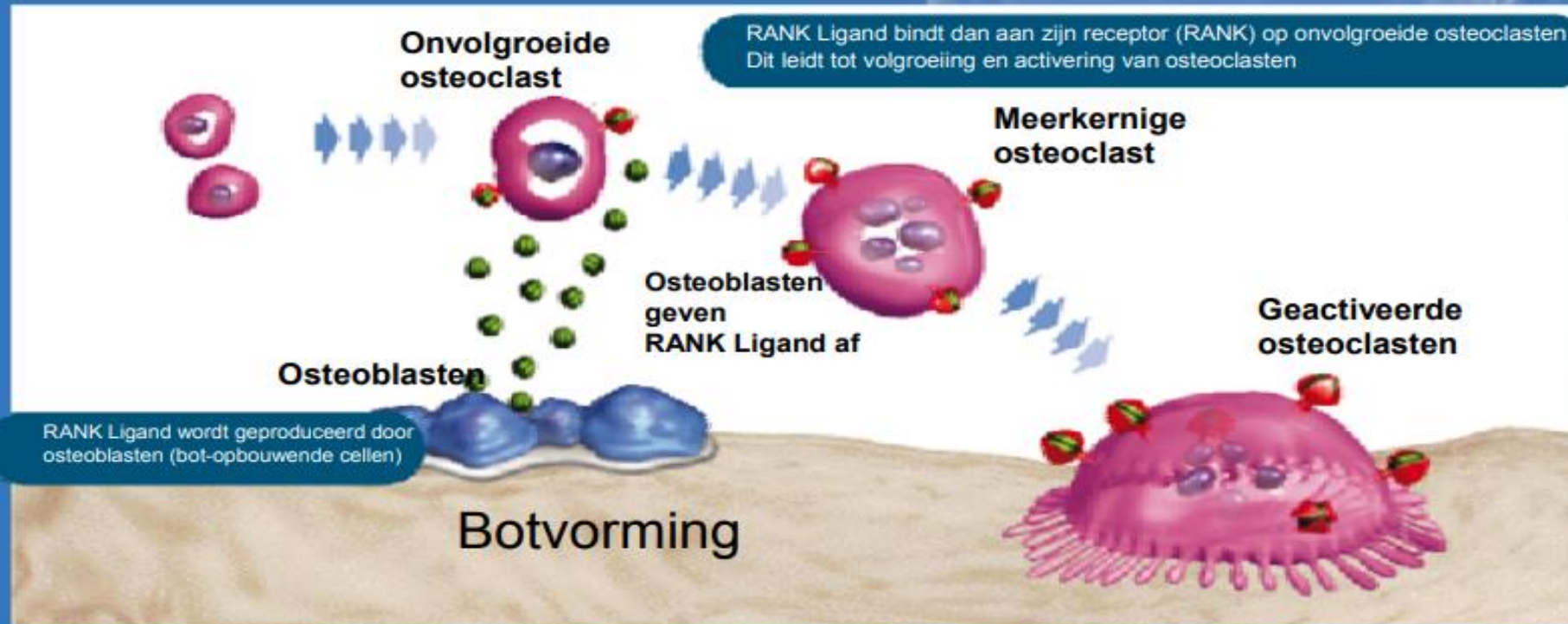


Osteoprotegerine (OPG)

RANK Ligand bindt aan zijn receptoren op het oppervlak van osteoclasten

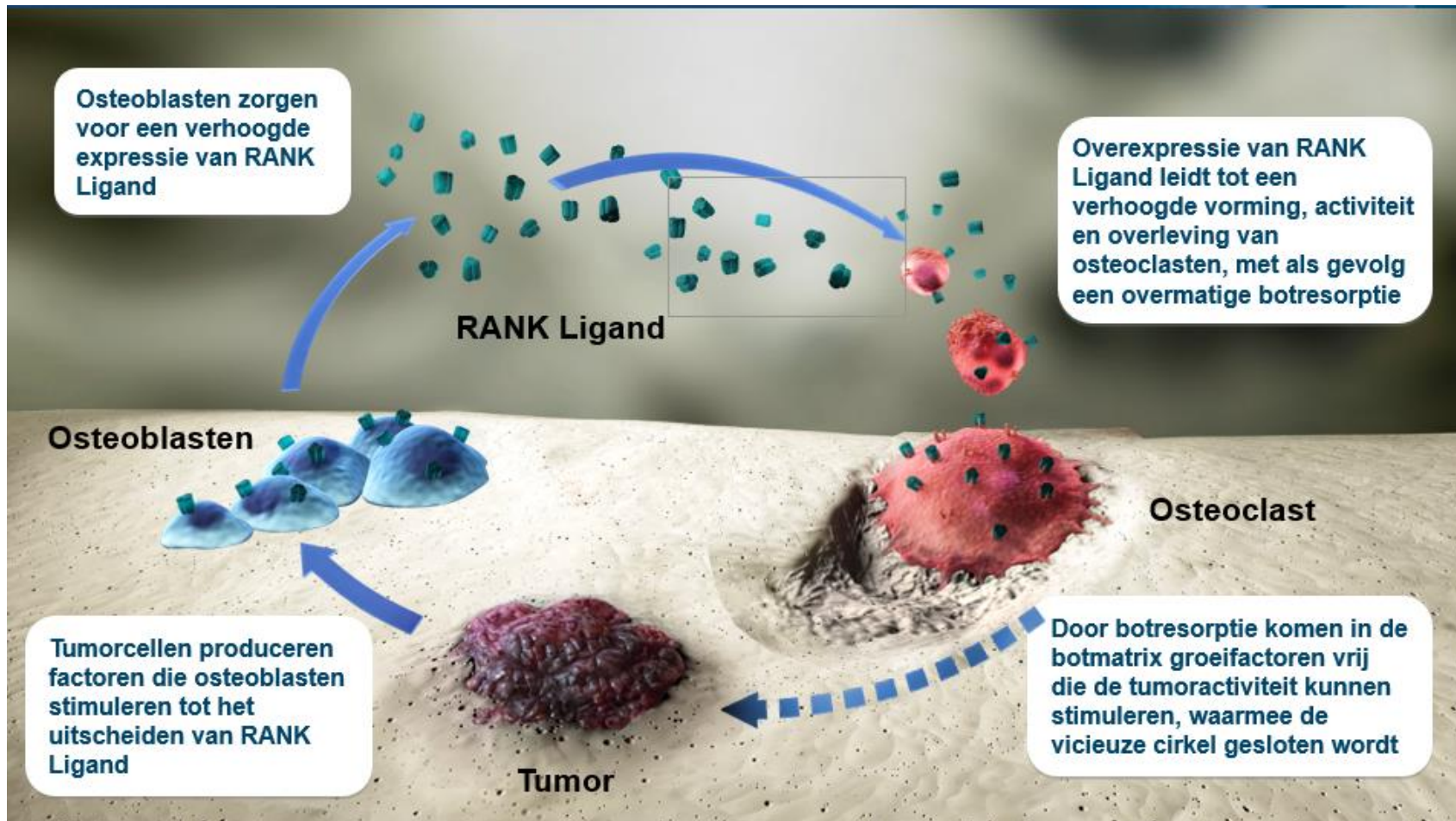
Samen regelen RANK Ligand en OPG de werking van osteoclasten

# RANK Ligand bevordert de botafbraak door het activeren van osteoclasten

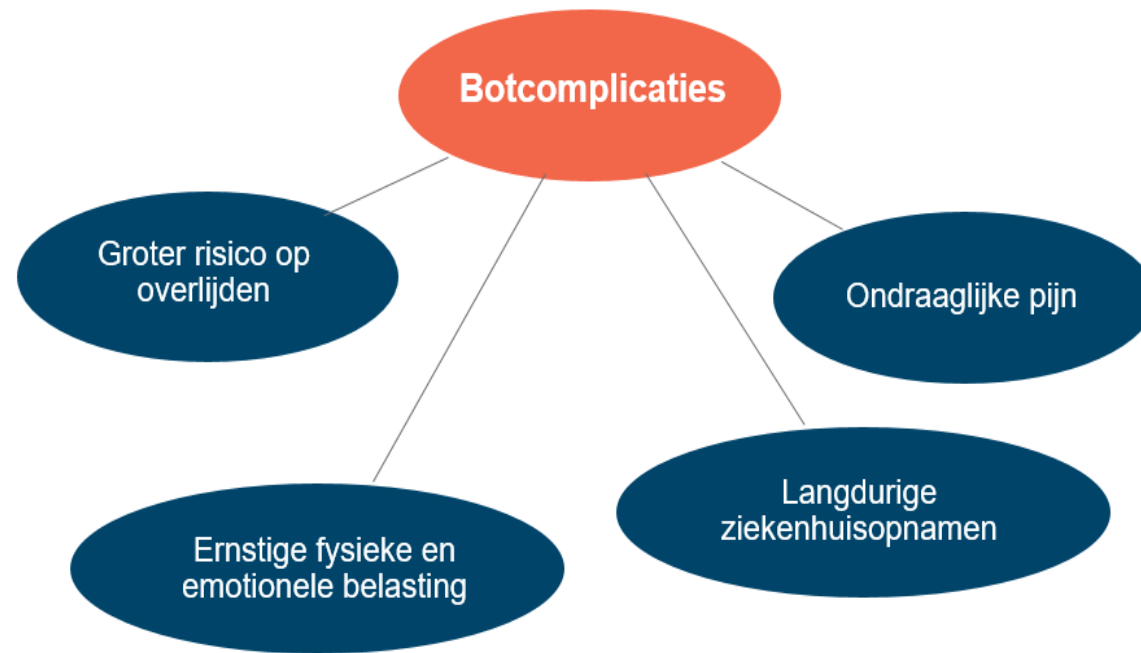


Botvorming

# De 'viciëuze cirkel' van botdestructie solide tumoren



# Botcomplicaties hebben een grote impact op de kwaliteit van leven



## Richtlijndatabase



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

- ▶ Mammacarcinoom
- ▶ Kleincellig + niet kleincellig longcarcinoom
- ▶ Botmetastasen

Niets beschreven over inzet van botversterkers

- ▶ Pijn bij kanker: Schrijf bisfosfonaten standaard voor bij patiënten osteolytische botmetastasen ten gevolge van een mammacarcinoom

Incidentie botmetastasen: Mamma patiënten 70%.  
Longkankerpatiënten 40%

# Pallialine 2019

- Botmetastasen kunnen leiden tot ernstige morbiditeit: pijnklachten, verminderde mobiliteit, pathologische fractures, compressie van zenuwen, wortels of ruggenmerg en hypercalciëmie. Botmetastasen gaan gepaard met een verhoogde resorptie van bot door verhoogde activiteit van osteoclasten.
- Bisfosfonaten zijn middelen die de botafbraak tegengaan door remming van de activiteit van de osteoclasten. Ze worden bij patiënten met botmetastasen gegeven.

Deze behandeling heeft vooral een preventief (zo veel mogelijk voorkomen c.q. uitstellen van aan botmetastasen gerelateerde morbiditeit) en in mindere mate een therapeutisch karakter.

# Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines 2020

- Door optimaal multidisciplinair management van patiënten met botmetastasen, inclusief het gebruik van bisfosfonaten of denosumab, is het voor veel patiënten mogelijk om het beloop van gevorderde kanker te transformeren, door vermindering van skeletcomplicaties en verminderde botdichtheid, pijn en een betere kwaliteit van leven. De micro-omgeving van het beenmerg is ook nauw betrokken bij de metastatische processen die nodig zijn voor de verspreiding van kanker, en er zijn nieuwe gegevens die aantonen dat, het gebruik van op het bot gerichte behandelingen de metastase naar het bot kan verminderen en heeft mogelijke impact op de overleving van de patiënt.
- Botgerichte middelen verminderen significant de skeletmorbiditeit bij patiënten met botmetastasen en zouden deel moeten uitmaken van de standaardbehandeling.
- Door de behandeling geïnduceerd botverlies verhoogt het fractuurrisico naast behandeling met een botgericht middel vereist dit ook aanpassingen van de levensstijl.

# Aanbevelingen guideline

- Start zoledronine of denosumab bij alle borstkankerpatiënten met botmetastasen, of ze nu symptomatisch zijn of niet.
- Zoledronaat of denosumab wordt aanbevolen bij patiënten met gevorderde longkanker, met een levensverwachting van  $\geq 3$  maanden en klinisch significante botmetastasen
- Patiënten moeten een tandheelkundige evaluatie ondergaan en, indien mogelijk, invasieve tandheelkundige behandelingen voltooien voordat ze beginnen
- Correctie van vitamine D-tekort en vitamine D-suppletie met voldoende inname van calcium gedurende de hele periode
- Behandeling met bisfosfonaat (bijv. zoledronine) om rebound-osteolyse te onderdrukken wordt aanbevolen als denosumab langer dan 6 maanden wordt gestaakt



# Handreiking botgezondheid bij patiënten met

- ▶ een mammacarcinoom (2020) gericht op preventie (adjuvante) en palliatieve behandeling
- ▶ een gemetastaseerd longcarcinoom (2023)

# Handreiking

- ▶ Bedoeld om richting te geven bij het behandelen van ossaal gemetastaseerd long- en mammacarcinoom en ter preventie van Skeletal Related Events (SRE's)
  - Ruggenmergcompressie + noodzaak voor behandeling met RT of chirurgie
  - Hypercalciemie (>2,55 mmol/l)
- ▶ **Het ontstaan van botcomplicaties en de daar bij behorende pijn kan worden uitgesteld of voorkomen door op tijd starten met botafbraak remmende middelen.**
- ▶ **Optimaal beheer van botmetastasen vraagt om een multidisciplinaire aanpak**

# Medicamenteuze behandeling

- ▶ Longcarcinoom: Denosumab 120 mg elke 4 weken s.c. of zoledroninezuur 4 mg elke 3-4 weken i.v. NB Denosumab geeft in vergelijking met zoledroninezuur betere effecten (Lipton et al, 2012)
- ▶ Adequate pijnstilling
- ▶ Mammacarcinoom: zoledroninezuur 4 mg elke 3-4 weken i.v., denosumab 120 mg elke 4 weken sc. Pamidronate 90 mg i.v. elke 3-4 weken.
- ▶ NB Bij de keuze tussen de middelen kunnen secundaire redenen (zoals kosteneffectiviteit) een rol spelen.

[zometa-hcp\\_moa\\_h.264-1 - YouTube](#)

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam. Het wordt, in tegenstelling tot bisfosfonaten, niet opgenomen in de botmatrix, maar beperkt de vorming, overleving en activiteit van osteoclasten door zich te binden aan het cytokine RANKL en gaat zo de botafbraak tegen,

# Zometa of denosumab bij longkanker?

- ▶ [Zoledronate or Denosumab for Lung Cancer with Bone Metastases - YouTube](#)

# Bijwerkingen bisfosfonaten

- ▶ Behandeling met zoledroninezuur of APD wordt over het algemeen goed verdragen.
- ▶ Binnen de eerste 3 dagen na toediening kan een griepachtig syndroom (acutefase-reactie) optreden met botpijn, koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, gewrichtspijn, spierpijn, stijfheid, artritis en gewrichtszwelling. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen.

- ▶ Botbeschadiging in de kaak (osteonecrose van de kaak) is een zeldzame bijwerking die kan voorkomen bij patiënten die bisfosfonaten krijgen. Risico op 1: 10.000



# Bijwerkingen Denosumab

- ▶ spier- en gewrichtspijn (>10%)
- ▶ zenuwpijn in de bil en/of het been
- ▶ buikklachten, obstipatie
- ▶ infectie van de urinewegen, van de bovenste luchtwegen of van de huid
- ▶ zelden osteonecrose van de kaak



# Handreiking: aanbeveling

- ▶ Voor eerste toediening patiënt verwijzen tandarts voor tandheelkundig onderzoek i.v.m. preventie kaaknecrose als bijwerking
- ▶ Vooraf lab:: lab controle op creatinine, 25-OHvitamine D, Calcium, fosfaat en Albumine. Indien 25-vit D <30 nmol/L is mag er NIET gestart worden met zoledroninezuur. Calciferoldrank 25.000IE/week gedurende 6-8 weken.
- ▶ Start vitamine D suppletie. (Mamma 10 mcg =400 IE, Long 20 mcg=800 IE)
- ▶ Voor, tijdens en na toediening extra drinken. Na 2 weken labcontrole nierfunctie en beoordeling door verpleegkundig specialist
- ▶ Preventie valrisico
- ▶ Er hoeft geen DEXA scan te worden verricht (niet bij de start of gedurende de follow up).

# Dosering zoledroninezuur

*Verminderde nierfunctie:* bij een creatinineklaring **> 60 ml/min:** geen dosisaanpassing nodig 4mg

bij **50–60 ml/min:** 3,5 mg

bij **40–49 ml/min:** 3,3 mg

bij **30–39 ml/min:** 3 mg

**< 30 ml/min:** gebruik niet aanbevolen, wegens onvoldoende gegevens.

Denosumab altijd s.c. 120 mg éénmaal per vier weken.

# Niet medicamenteuze behandeling/leefregels

- ▶ Voorkom veel stil zitten (Gezondheidsraad, Beweegrichtlijnen, 2017)
- ▶ Minstens 150 minuten per week matig intensieve inspanning, zoals wandelen en fietsen, verspreid over diverse dagen. Langer, vaker en/of intensiever bewegen geeft extra gezondheidsvoordeel zenuwpijn in de bil en/of het been
- ▶ Minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten. Voor ouderen gecombineerd met balansoefeningen
- ▶ Stoppen met roken. Roken is geassocieerd met verminderde botmassa. (11x groter bij rokers dan niet rokers. Stoppen met alcohol.
- ▶ Voldoende buitenkomen
- ▶ Voldoende calciumintake. (1000mg)
- ▶ Aandacht hebben voor mondhygiëne.

# Toediening zometa

Via ziekenhuis/dagbehandeling

Via thuiservicebedrijven

Via ziekenhuis verplaatste zorg

# Zometa thuishoediening-project



## MEDICATIE THUIS | ZOLEDRONINEZUUR



### Populatie - doelgroep

- De patiënt waarbij een behandeling met een bisfosfaat is geïndiceerd door de internist/verpleegkundig specialist .
- Het gaat om circa 450 patiënten, circa 1300 toedieningen per jaar.

Voornemen om te starten met;

- adjuvante (niet palliatieve) mamma ca patiënt; gedurende 3 jaar lang elke 6 mnd. 1 toediening, prostaat ca; 1 x per 3 mnd. 1 toediening
- osteoporose patiënt; 1 x per jaar 1 toediening]



### Inclusie criteria

- Goedkeuring hoofdbehandelaar
- Patiënt heeft een "Mijn Antonius" account en patiënt of diens mantelzorgers heeft daartoe inzage
- Lab waarden zijn goed
- Heeft een normaal aan te prikken vaatbed.
- Woont binnen gehanteerde postcode gebied.
- Is wilsbekwaam
- Er is een veilige werkomgeving voor de verpleegkundige. (thuisituatie/rokers/loslopende dieren)
- Beheerst Nederlandse taal of heeft een mantelzorgers die dat wel doet
- Woning is goed bereikbaar.



### Met wie werken we samen?

- Farmacie st Antoniusziekenhuis
- Bureau Zorgbemiddeling
- Thuiszorg partijen die specialistische verpleegkundige zorg kunnen leveren.



Santé Partners

ExpertCare

**ST ANTONIUS**  
een santeon ziekenhuis

## MEDICATIE THUIS | ZOLEDRONINEZUUR PROCES



Thuis zorg dient medicatie toe conform voorschrift en afgestemd protocol.  
Heeft via "Mijn Antonius" van de patient toegang te de lab waarden om de juiste dosering toe te dienen



### **Doel**

Het veilig en verantwoord toedienen van Zoledroninezuur intraveneus in de thuissituatie.  
De toediening wordt uitgevoerd door een medewerker van een Specialistisch thuiszorg Team.

### **Toepassingsgebied**

Interne geneeskunde/ oncologie/reumatologie/hematologie/ urologie/geriatrie, Farmacie Zorg Thuis, Zorgbemiddeling

### **Verantwoordelijkheden en bevoegdheden**

**De voorschrijver/behandelaar** is verantwoordelijk voor:

- Het stellen van de indicatie tot starten van de behandeling
- Aanmaken orderset Zoledroninezuur iv thuis;
- Voorschrijven recept Zoledroninezuur met gebruiksfrequentie (kan variëren van 1 x per jaar tot 4 x per jaar)
- Patiënten informatiefolder (PIF) Zoledroninezuur iv thuis uitreiken of opsturen naar huisadres
- Lab formulier(en) meegeven/opsturen naar huisadres. NB uitslag eGFR mag max 3 mnd. oud zijn voor de geplande toediendatum
- Schrijven en ondertekenen van formulier; opdrachtformulier risicovolle handeling .  
Formulier is te vinden in EPIC onder correspondentie/brieven met de naam;  
Opdrachtformulier Zoledroninezuur iv thuis
- Inlichten huisarts thuistoediening via correspondentie aan huisarts.
- Na 1 jaar zal behandelaar een verlenging van het opdrachtformulier maken.



## ▼ Afspraken

- ▶ Afspraken oncologie
- ▶ Poli afspraken hematologie

## ▼ Medicatie

### ▼ Zoledroninezuur

✓ ZOLEDRONINEZUUR (ZOLEDRONINEZUUR) 0,04mg/ml INFVLST

Een keer per drie maanden. Toedienen 4 mg via een ader

Afl-100 ml, R-0

Direct actief, Tekenen

ⓘ **ZOLEDRONINEZUUR (ZOLEDRONINEZUUR) 0,04mg/ml INFVLST**

▼ Geen automatische doseringscontrole uitgevoerd. Voer handmatige doseringsco

- ▶ Lab Hematologie



# Standaard tekst brief tandarts

- ▶ Bovenstaande patiënte gaat starten met bisfosfonaten als aanvullende behandeling. Een mogelijke bijwerking van deze medicatie is kaakbotnecrose (MRONJ).
- ▶ Tandheelkundige screening en eventuele sanering voor aanvang van behandeling met bisfosfonaten vermindert het risico op ontwikkelen van kaakbotnecrose. Ook een matige mondhygiëne is een bekende risicofactor voor deze complicatie.
- ▶ Derhalve is het verzoek aan u om voor de start van behandeling met bisfosfonaten het gebit van bovenstaande patiënt te beoordelen op dentogene foci en aandacht te geven aan een goede mondhygiëne.

SUCCESS LOADING...



## Mogelijke problemen

- ▶ Niet digitaalvaardig
  - ▶ Geen patientenportaal
  - ▶ Lastig aan te prikken vaatbed
  - ▶ Vergeten bloed te prikken
  - ▶ Medicatie niet besteld
  - ▶ Veiligheid
- 
- ▶ Ca. 600 patienten thuis in behandeling
  - ▶ 1700 behandelstoelen vrij



Vragen?