

Handreiking: Zorgpad Botgezondheid bij patiënten met een mammacarcinoom

Inleiding

Deze handreiking is bedoeld om verpleegkundig specialisten richting te geven bij het behandelen van onderstaande onderwerpen.

Deze aanbeveling 'zorgpad botgezondheid' bevat drie onderwerpen:

1. Fractuurpreventie bij Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL)
2. Behandeling van ossale metastasen ter preventie Skeletal Related Events (SRE's)
3. Preventie ossale metastasen: bisfosfonaten in de adjuvante setting.

1. Fractuurpreventie bij CTIBL

Bij vrouwen met mammacarcinoom kunnen vooral hormonale effecten van adjuvante behandeling de kans op botverlies extra vergroten. Dit komt vooral door (toegenomen) depletie van oestrogenen. Botverlies leidt tot een (te) lage botdichtheid wat het fractuurrisico verhoogt. Het doormaken van een fractuur heeft vaak een significant verminderde kwaliteit van leven tot gevolg en verhoogt de mortaliteit (heupfractuur kans op overlijden in het eerste jaar na de fractuur is 1 op 4).

Factoren die de fractuurkans verhogen bij postmenopauzale vrouwen met een mammacarcinoom zijn (Hadji, Aapro, & Body, 2011):

- Aromataseremmer
- Chemotherapie
- BMD T-score of ≤ -2.5
- Leeftijd (>65 jaar)
- Glucocorticoïden gebruik
- Low Body Mass Index (BMI) (<20 kg/m²)
- Ouder met een heupfractuur
- Fractuur na het 50^e jaar
- Vallen/verhoogde valneiging
- Roken

Fractuurpreventie: Het identificeren van patiënten met een verhoogd fractuurrisico en met als doel het fractuurrisico te verlagen door medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies in te zetten.

1.1 Patiëntengroepen preventie CTIBL

In de richtlijn mammacarcinoom (Oncoline) worden de volgende groepen genoemd als risicogroepen waarbij nadere diagnostiek geïndiceerd is:

- Postmenopauzale vrouw met een aromataseremmer (anastrozol, exemestaan, letrozol)
- Vrouwen met aromataseremmer en ovariële onderdrukking (door LHRH agonisten, gosereline, leuproreline) <3 maanden na start therapie
- Vrouwen met een premature menopauze (door chemotherapie of ovariëctomie)
- Premenopauzale vrouw met tamoxifen
- Vrouwen met niet-traumatische (wervel-)fracturen.

Vroeg ingetreden menopauze, premenopauzaal gebruik van tamoxifen en postmenopauzaal gebruik van aromataseremmers zijn risicofactoren voor het optreden van osteoporose (CBO, 2012) (Oncoline, 2017).

Literatuur beschrijft bijvoorbeeld dat het botverlies maximaal 11% in drie jaar tijd bedraagt, overeenkomend met 1 punt verlies van de T-score gemeten d.m.v. een DEXA scan. De eerste 12 maanden is het verlies het grootste, tot 0.7 punt van de T-score (Gnant, Mlineritsch, & Luschin-Ebengreuth, 2008).

Vervroegde (tijdelijke) uitval van de ovariële functie door ovariëctomie, LHRH analogen of ten gevolge van chemotherapie leidt ook tot een afname van de botmineraaldichtheid (BMD) van 4-10% gedurende de eerste jaren. Bij gebruik van een LHRH analoog plus tamoxifen is het botverlies (-11,6% na 3 jaren) kleiner dan tijdens de combinatie LHRH en aromataseremmer (14% na 3 jaren). Bij gebruik van aromataseremmers bij postmenopauzale vrouwen is de kans op extra botverlies en fracturen significant hoger dan bij gebruik van tamoxifen of placebo (CBO, 2012).

1.2 Diagnostiek

Botdichtheidmeting (BMD) door middel van een DEXA-scan wordt aanbevolen bij:

- Niet-traumatische (wervel-)fracturen:
 - hierbij is er altijd een behandelindicatie met botresorptieremmers
 - cave metastasen)
- Postmenopauzale vrouwen die behandeld worden met aromataseremmers
- Vrouwen na een premature menopauze < 45 jaar
- Vrouwen die tamoxifen gebruiken gedurende de premenopauze
- Bij (combinaties van) andere risicofactoren.

1.2.1 Tijdstip van meting van BMD (Oncoline, 2017)

- Bij postmenopauzale vrouwen in de beginfase van de behandeling met aromataseremmers: < 3 maanden na starten aromataseremmer
- Bij premenopauzale vrouwen rond een jaar na de ovariële uitval c.q. behandeling met alleen tamoxifen
- Niet-traumatische (wervel-)fracturen: zo snel mogelijk na doormaken van de fractuur.

1.2.2 Vervolgmetingen tijdens de hormonale behandeling

- Bij een T-score tussen de -1,0 tot -2,0 zonder doorgemaakte fracturen en/of zonder behandeling met botresorptieremmers wordt naast bovengenoemde stimulering van lichamelijke activiteit en suppletie van calcium en vitamine D herhaling van het onderzoek na/om de 1 (tot 2 jaar) geadviseerd

- Bij een T-score $> -1,0$ (normaal) kan deze termijn langer zijn (2 jaar)
- Bij het optreden van niet traumatische fracturen
- Tijdens gebruik van botresorptieremmers om de 3-5 jaar
- Een patiënt met een T-score van $-1,8$ na een jaar anti-hormonale therapie osteoporose kan hebben (T-score $-2,5$). Dit is de aanleiding zijn om de interventiegrens bij te stellen naar $\leq -2,0$ (CBO, 2012).

1.3 Medicamenteuze behandeling

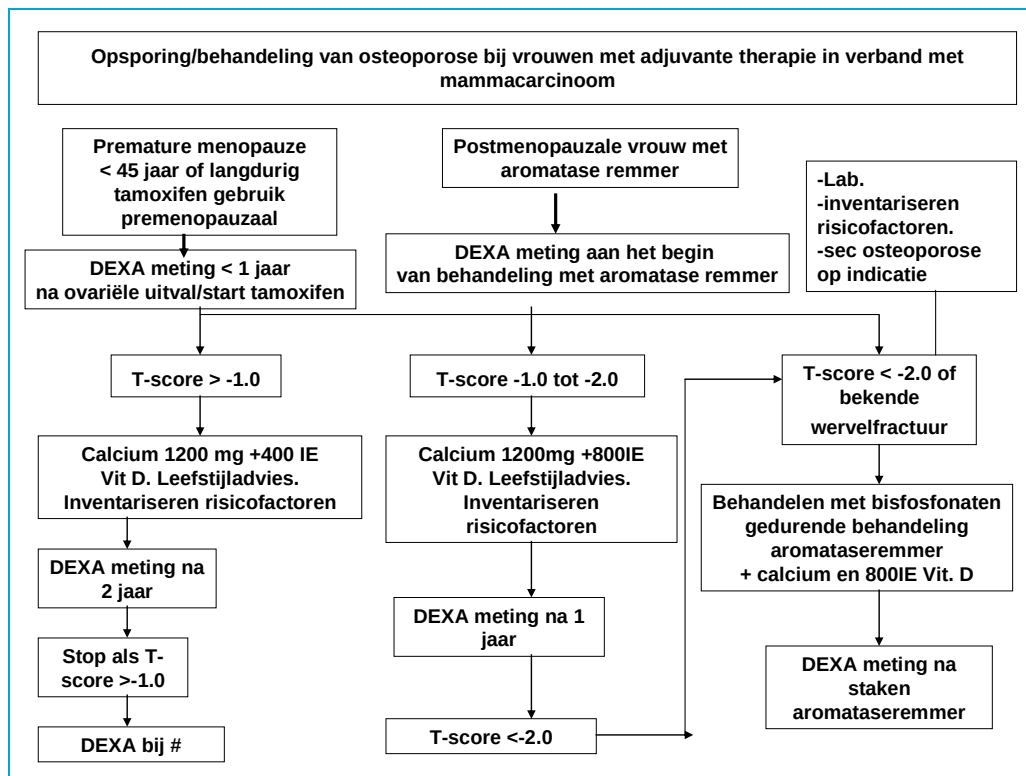
Behandeling met botafbraakremmende medicatie voor 5 jaar wordt geadviseerd bij:

- een T-score van $\leq -2,5$ (= osteoporose) bij de start van de AI behandeling (dus bij eerste risico assessment)
- Behandeling met botafbraakremmende medicatie gedurende 2 tot 5 jaren wordt geadviseerd bij een T-score van $-2,0$ tot $-2,5$ indien er sprake is van:
 - fracturen
 - een premature menopauze
 - tamoxifen gebruik tijdens de premenopauze
 - gebruik van aromataseremmers in de postmenopauze.

Bij de meeste vrouwen met mammacarcinoom wordt de bisfosfonaat behandeling gedurende de periode van adjuvante endocriene therapie voortgezet.

Patiënten > 50 jaar met recente niet traumatische wervelfracturen komen voor behandeling in aanmerking, ongeacht de T- score.

Ook langdurig (> 3 maanden, $> 7,5$ mg dd) gebruik van corticosteroïden is een indicatie voor behandeling met botresorptieremmers.



Medicatie:

- Bisfosfonaten
 - alendroninezuur 70mg/week OR (tablet of drank)
 - risedroninezuur 35mg/week OR (tablet)
 - zoledroninezuur 5mg/jaar (IV)
- Denosumab 60mg 1 x per 6 maanden (subcutaan).

1.4 Niet-medicamenteuze behandeling/leefstijladviezen

1.4.1 Vitamine D

Voldoende buitenkomen zodat er een sufficiënte vitamine D spiegel kan worden bereikt (>50-75 nmol/l) of suppletieadvies indien de patiënte >50 jaar is.

Verstandig zonnen als bron voor vitamine D, dat wil zeggen van april tot oktober tussen 12.00 en 15.00, minstens 15 minuten per dag in de zon te zijn met blootstelling van hoofd en onderarmen; en daarna zon beschermende maatregelen treffen.

1.4.1.1 Suppletie van vitamine D3 (colecalfiferol) bij

- Vrouwen > 50 jaar met een lichte huidskleur die voldoende buiten komen:
10 mcg dd. = 400 IE
- Vrouwen > 50 jaar met een donkere huidskleur of met lichaamsbedekkende kleding:
20 mcg dd. = 800 IE
- Vrouwen > 70 jaar met een lichte huidskleur die voldoende buiten komen:
20 mcg dd. = 800 IE

Hiermee wordt de huidige streefwaarde voor de vitamine D serumspiegel (25 OH vitamine D spiegel) van 50 - 75 nmol/l bereikt.

Dit advies geldt voor alle vrouwen waar bij de vitamine D spiegel *niet* gemeten is (Gezondheidsraad, 2012). Als spiegels gemeten worden, is het advies om zodanig te suppleren dat de 25(OH)vitamine D spiegel gedurende het gehele jaar boven de 50 nmol/l is.

Aanvullend advies:

- Bij een bewezen deficiëntie (<50nmol/l) of osteoporose:
20 mcg dd. = 800 IE.
- Bij een ernstigere deficiëntie (<30nmol/l) moet deze behandeld worden en gecontroleerd. Dit is vooral van belang bij die starten met een botafbraakremmend medicijn.
- Een vitamine D <20nmol/l wordt behandeld in overleg met de behandelend oncoloog (ivm osteomalacie). Klachten kunnen zijn: spierzwakte en spier- of botpijn, die uiteindelijk zelfs invaliderend kan zijn. De eerste verschijnselen zijn vaag en moeilijk herleidbaar: malaise, futloosheid, vage spierklachten. De spierzwakte kan zich uiten in het moeilijk opstaan uit een stoel of moeilijk traplopen. De spierpijn is meestal – maar niet uitsluitend – gelokaliseerd in bovenarmen, schouders, heupen en bovenbenen.

1.4.2 Calcium

Voldoende inname van calcium (1.000 - 1.200 mg dd.), dat wil zeggen naast basisvoeding vier eenheden zuivel of plakken kaas, dan wel suppletie met calciumtabletten.

1.4.3 Bewegen

Voldoende lichaamsbeweging, vooral lopen en het voorkomen van immobiliteit. De beweegrichtlijn geeft als Nederlandse Norm Gezond Bewegen:

- 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
- Minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten. Voor ouderen gecombineerd met balansoefeningen
- Voorkom veel stil zitten (Gezondheidsraad, Beweegrichtlijnen, 2017).

1.4.4 Roken

Het wervelfractuur- en het heupfractuurrisico is bij rokers aanzienlijk is toegenomen. Bij postmenopauzale vrouwen is de risicofactor roken bij 1 op de 8 heupfracturen mede bepalend. Roken heeft een negatieve invloed op de botmassa en het fractuurrisico. Advies: stoppen met roken.

1.4.5 Vallen en valpreventie

Val-gerelateerde risicofactoren dragen significant en onafhankelijk van bot-gerelateerde risicofactoren en osteoporose bij tot het ontstaan van een (volgende) klinische fractuur (CBO, 2012). Voor valpreventieve adviezen zie de (herziene) richtlijn: Preventie van valincidenten bij ouderen (Specialisten, 2017). Vraag minimaal of patiënte is gevallen in het afgelopen jaar en of ze moeite heeft met bewegen, lopen of balans houden.

(https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/preventie_van_valincidenten_bij_ouderen/schatting_valrisico_bij_thuiswonende_ouderen.html).

1.5 Rol verpleegkundig specialist

- Risico inventarisatie bijvoorbeeld door middel van een (ziekenhuis-specifieke) vragenlijst en anamnese
- Bespreken van de leefstijl adviezen en interventies
- Bespreken van de uitslag van de BMD-meting
- Uitleg over preventie van fracturen
- Ken het valrisico van de patiënten
- Uitleg en instructie over de behandeling van osteoporose
- Initiëren en uitvoeren van follow-up (o.a. vervolgmetingen DEXA-scan, laboratorium onderzoek, managen van bijwerkingen en interventies bij therapieontrouw).

1.6 Meetinstrumenten en vragenlijsten

- FRAX (10 jaars fractuurrisico) WHO: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

- Risicofactoren in het FRAX-model: leeftijd, geslacht, BMI, eerdere fractures, heupfractuur bij vader/moeder, roken, glucocorticoïden gebruik, reumatoïde artritis, secundaire osteoporose, gebruik van > 3 eenheden alcohol per dag en BMD van de heup
- Garvan Fracture Risk Calculator: <http://www.garvan.org.au/bone-fracture-risk>
Bij patiënten, die regelmatig vallen (hierbij zou FRAX tot een onderschatting van het fractuurrisico kunnen leiden)
- Valrisicoscreening: Valanalyse 65+ (veiligheid.nl).

1.7 Scholing

- Masterclass Botcomplicaties
- Masterclass Mammacarcinoom.

2. Behandeling van ossale metastasen ter preventie SRE's

Het ontstaan van botcomplicaties en de daarbij voorkomende pijn kunnen worden uitgesteld of voorkomen, mits er op tijd wordt begonnen met een adequate preventieve behandeling.

Botmetastasen kunnen leiden tot pijn, hypercalciëmie, pathologische fracturen en wervelfracturen met myelumcompressie (skeletal related events). Door te behandelen met botafbraakremmende medicatie wordt kans op optreden van deze complicaties verminderd. Tevens wordt interval tot volgende complicatie met aantal maanden verlengd. Botafbraakremmende medicatie draagt bij aan het verhogen van de kwaliteit van leven en verlengen progressievrije periode mammacarcinoom.

2.1 Patiëntengroep

Patiënten met ossaal gemetastaseerd mammacarcinoom.

2.2 Diagnostiek

Controles

- Voor eerste toediening patiënt verwijzen tandarts voor tandheelkundig onderzoek ivm preventie kaaknecrose als bijwerking (zie bijlage 2)
- Na 2 weken labcontrole en beoordeling door verpleegkundig specialist
- Bij deze indicatie hoeft er geen DEXA scan te worden verricht (niet bij de start of gedurende de follow up).

2.3 Medicamenteuze behandeling

2.3.1 Botafbraakremmende medicatie

Botafbraakremmende medicatie is mogelijk in combinatie met andere medicatie. De mate van bottumor load en uitslagen bloedwaarden bepaalt of er eerst anti-tumor behandeling nodig is. Bij een te lage calciumwaarde dan eerst calciumsuppletie alvorens te starten met botafbraak remmende medicatie.

- Zolendroninezuur 4 mg elke 3-4 weken IV
- Denosumab 120 mg elke 4 weken s.c. (XGeva®)
- Pamidronate 90 mg i.v. elke 3-4 weken

2.3.2 Stappenplan pijnmedicatie

Stap 1

Paracetamol met of zonder NSAID

Paracetamol 3 dd 500-1000 mg p.o. of 3 dd 1000 mg supp., evt. in combinatie met NSAID (niet bij nierfunctiestoornissen): diclofenac tot 4 dd 50 mg p.o. of rectaal, naproxen tot 2 dd 500 mg p.o. of rectaal, of ibuprofen tot 4 dd 600 mg p.o. of 4 dd 500 mg rectaal.

Stap 2

Stap 1 continueren + opioïd toevoegen

Morfine: slow-release (startdosis 2 dd 20 mg, bij patiënten > 70 jaar 2 dd 10 mg)

Fentanyl: Fentanyl transdermaal 12 mcg /uur (1x 3 dg)

Oxycodon: slow-release (startdosis 2 dd 5-10 mg, bij patiënten > 70 jaar 2 dd 5 mg)

Methadon (alleen in overleg met palliatief advies team). Indicaties:

- Refractaire pijn
- Patiënten met hoge dosis opioïden
- Combinatie van nociceptieve en neuropathische pijn

Bij kreatinineklaring <50 ml/minuut fentanyl voorschrijven

- Opioïden altijd in combinatie met een kortwerkend opioïd voor doorbraakpijn
- Het effect kan na 24 uur beoordeeld worden. Ophogen in stappen van 50-100%.
Er is geen maximale dosis
- Bespreek bijwerkingen obstipatie, misselijkheid en duizeligheid en geef preventief medicatie
- Autorijden toegestaan bij > 14 dagen stabiele dosis en geen bijwerkingen.

Stap 3

Opioïdrotatie: Overweeg opioïdrotatie (vervangen van een opioïd door een ander) bij: onvoldoende effect van het opioïd en/of onaanvaardbare bijwerkingen.

Behandeling doorbraakpijn

Kortwerkend morfine (Oramorph®) of oxycodon. Per keer 10-15% (1/6 e) van de 24-uurs dagdosering.

Fentanyl intranasaal (Instanyl®), startdosering 50mcg

Dosering z.n. ophogen bij onvoldoende effect: per keer niet meer dan 2 doses die minstens 10 min. van elkaar gescheiden zijn. Tenminste 4 uur wachten voordat een volgende doorbraakpijn-episode met de neusspray kan worden behandeld.

Fentanyl sublinguaal (Abstral®), startdosering 100 mcg, bij onvoldoende effect binnen 15 min. nogmaals 100 mcg.

NB. Instrueer de patiënt dat doorbraakmedicatie 4-6 dd gebruikt kan worden. Als een patiënt meer dan 4-6 x per 24 uur doorbraakmedicatie nodig heeft, wordt de 24 uurs onderhoudsdosering opgehoogd.

2.4 Niet-medicamenteuze behandeling

Vitamine D, Calcium, Bewegen, Roken (zie 1.4).

2.5 Rol verpleegkundig specialist

- Zorg voor, een in het palliatieve zorgplan geïntegreerde, adequate preventie botcomplicaties met coördinatie via de Verpleegkundig specialist
- Bespreek leefstijladviezen m.b.t. voeding, bewegen, niet roken en alcoholgebruik (zie 1.4)
- Besteed aandacht aan pijn (zie 2.5.2)
- Heb aandacht voor de mondhygiëne (zie bijlage 2) en stem een behandeling af op eventuele mond/tandheeskundige interventies.

2.5.2 Pijn

- Besteed aandacht bij diagnostiek en behandeling aan de lichamelijke, psychische (cognitief en affectief), sociale, levensbeschouwelijke en culturele dimensies van pijn
- Bepaal om welke pijn het gaat: nociceptieve, neuropathische pijn of een combinatie van beide en stem de behandeling hierop af

- Maak gebruik van systematische pijnregistratie:
 - Vraag bij poliklinisch bezoek naar een pijncijfer;
 - Leg aan de patiënt uit dat een cijfer onder de 5, beschouwd wordt als een acceptabele pijn
 - Meet de pijn op dit moment met de NRS: de pijn wordt aangegeven met een rapportcijfer op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst denkbare pijn)
 - Registreer de pijnscore
- Onderneem actie bij een pijnscore van 5 of hoger
- Bij patiënten met een NRS ≥ 5 (matige tot ernstige pijn) is het afnemen van een pijnanamnese geïndiceerd
- Besteed aandacht aan doorbraakpijn. Stel vast of het gaat om doorbraakpijn of niet-gereguleerde achtergrondpijn
- Bevorder de therapietrouw door
 - Optimale voorlichting over pijn, de behandeling ervan (inclusief zelfmedicatie) en mogelijke bijwerkingen van de behandeling
 - Bespreken van verwachtingen en weerstanden, benoem dat verslaving niet optreedt
 - Maak afspraken over het evalueren van het beleid.

2.6 Meetinstrumenten en vragenlijsten

- Pijnanamnese
- Mirells score (Mirels & Hilton, 1989): een classificatie gebruikt om te voorspellen wat het risico is op een pathologische fractuur in bot met een metastase

Mirels' scoring system for pathological fracture prediction.			
Score	1	2	3
Site	Upper limb	Lower limb	Trochanteric
Pain	Mild	Moderate	Functional
X-ray appearance	Blastic	Mixed	Lytic
Size of lesion	< 1/3 Cortex	1/3–2/3 cortex	> 2/3 cortex

Dit geeft een minimumscore van 4 en een maximale score van 12.

Een Score van ≥ 9 suggereert dat profylactische fixatie moet worden uitgevoerd.

Voor een score van 8 laesies, behandeling is gebaseerd op het klinische oordeel en voor lagere scores wordt klinisch management en radiotherapie wordt gesuggereerd.

De sensitiviteit van de MIREL-classificatie is $\sim 90\%$ maar de specificiteit is slechts 35%

2.7 Scholing

- Masterclass Botcomplicaties
- Masterclass Pijn bij Kanker.

3. Preventie ossale metastasen: bisfosfonaten in de adjuvante setting

Preklinisch en deels ook klinisch onderzoek suggereert dat middelen die de botsterkte beïnvloedende (calcium regulerende) zoals bisfosfonaten en denosumab de tumorcelproliferatie inhiberen, angiogenese remmen en de T-cel antitumor activiteit stimuleren. Daarnaast remmen ze adhesie van tumorcellen aan bot en extracellulaire matrix. Toegevoegde waarde bij postmenopauzale vrouwen: 3.3% winst in 10-jaar borstkanker specifieke overleving (Oncoline, 2017).

3.1 Patiëntengroepen

Bij diagnose postmenopauzale vrouwen met mammacarcinoom.

Indicatie voor systemische therapie leidt tot een absolute overlevingswinst van minimaal 3%. Bij postmenopauzale vrouwen met stadium II-III borstkanker en een 10-jaars overleving van 84% of minder, nadat het effect van adjuvant systemische therapie is meegerekend, dient toevoeging van een bifosfonaat (oraal clodronaat of intraveneus zoledroninezuur) aan de adjuvante systemische therapie overwogen te worden (Oncoline, 2017).

Dit geldt grofweg voor onderstaande groepen:

- ER+HER2-: $\geq$ T2graad 3 N0, of T 1-4 N+
- ER-HER2+: $\geq$ T2N0 (elke graad), of T 1-4 N+
- ER+HER2+: $\geq$ T2N0 (elke graad), of T 1-4 N+
- Triple neg: $\geq$ T2N0 (elke graad), of T 1-4 N+

3.2 Diagnostiek

- Voor eerste toediening van zoledroninezuur: lab controle op creatinine, 25-OH-vitamine D, Calcium, fosfaat en Albumine.
Indien 25-vit D <30 nmol/L is mag er NIET gestart worden met zoledroninezuur maar moet eerst het Vit D gesuppleerd worden: colecalciferol FNA drank 50.000 IE/ml per 2 weken 1ml.
- Voor elke daarop volgende toediening: cito lab controle creatinine, Calcium, 25-OH-vitamine D.
- Een DEXA-scan is niet van toepassing.

3.3 Medicamenteuze behandeling

- Zoledroninezuur 4 mg iv halfjaarlijks (15 minuten). Toediening gedurende 3 jaar
- Calcium-vit D 500 mg/800 IE. Indien patiënten geen Calcium-houdende voedingsmiddelen neemt (dan Calcium-vit D 1000 mg/800 IE).

Dosis aanpassingen zoledroninezuur bij verminderde nierfunctie (farmacotherapeutisch kompas):

Klaring	Aanpassing dosis
50-60 ml/min	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-35 ml/min	3,0 mg
<35 ml/min	Geen zoledroninezuur

3.3.1 Mogelijke bijwerkingen

- Acute fase reactie (>30% van de patiënten): ontstaat eerste drie dagen na toediening en duurt enkele dagen: griepachtige verschijnselen: koorts, spieren/of botpijn, stijfheid, gewrichtspijn, vermoeidheid, hoofdpijn)
- Atriumfibrilleren
- Hypocalciëmie
- Nierinsufficiëntie
- Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bij langdurig gebruik)
- Osteonecrose van de kaak (0,5-1%).

3.3.2 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor bisfosfonaten
- Hypocalciëmie
- Ernstige nierfunctiestoornissen (kreatklaring < 35 ml/min).
- Osteonecrose van de kaak
- Ernstige vit D deficiëntie (<35nmol/l).

3.4 Niet-medicamenteuze behandeling

Vitamine D, Calcium, bewegen, Roken.

Zie 1.4

3.5 Rol verpleegkundig specialist

- Controles: 1x per jaar consult en 1x per jaar telefonisch (lab, bijwerkingen).
- Begeleiden en monitoren van klachten.
- Bespreek leefstijladviezen m.b.t. voeding, bewegen, niet roken en alcoholgebruik.
- Uitleg over preventie van fractures.
- Uitleg en instructie over de behandeling.
 - Adviezen rondom de toediening van zoledroninezuur: voldoende drinken: voor, tijdens en na de toediening minstens 1 tot 2 glazen water extra; op de dag van de toediening normaal eten en overige medicijnen mogen op de dag van toediening gewoon worden ingenomen
- Tandarts controle voor start bisfosfonaten en tijdens behandeling
 - Adviseer 1-2 keer per jaar consult tandarts en/of mondhygiëniste voor controle van het gebit.
 - Heeft patiënt een gebitsprothese is het belangrijk dat deze goed past en geen drukplekken geeft aan het tandvlees.
 - Dit in verband met een zeer zeldzame bijwerking waarbij problemen ontstaan van kaakbot. Dit komt voor bij 1 op 10.000 gebruikers van deze geneesmiddelen.
 - Risicofactoren daarvoor zijn: slechte mondhygiëne, roken, prednison gebruik, trekken van kiezen/tanden, plaatsen van implantaten en bij mond- en kaakchirurgie
- Mond en kaakchirurgie in principe plaats laten vinden voor de start met de behandeling (dit coördineren, afstemmen behandelplan).

3.6 Meetinstrumenten en vragenlijsten

N.v.t. Voor deze indicatie nog niet ontwikkeld.

3.7 Scholing

Masterclass Botcomplicaties.

Bijlage 1

Aanvullende informatie botresorptieremmende medicatie

Bisfosfonaten:

Bisfosfonaten zijn afgeleid van het natuurlijk voorkomende pyrofosfaat, dat de botmineralisatie remt. Ze hebben een remmend effect op de botresorptie door chemische adsorptie aan de hydroxyapatietskristallen in het bot. Ze worden snel in het bot opgenomen en vervolgens heel langzaam uit het botweefsel uitgescheiden. Bij orale therapie met bisfosfonaten (en andere behandelingen) is motiverende ondersteuning vereist voor goede compliance. Bisfosfonaten (wekelijkse dosering) zijn er in tablet of drankvorm

Innemen bij het opstaan 's ochtends, tenminste een half uur voor het eerste eten of drinken of de eerste geneesmiddelen van die dag. Om de kans op oesofagiale irritatie of bijwerkingen te verminderen: niet gaan liggen < 30 min na inname en daarna alleen nadat er iets gegeten is. De tabletten in hun geheel uitsluitend met een vol glas water innemen. Bisfosfonaten drank in één keer opdrinken, gevolgd door minimaal 30 ml water.

Bijwerkingen kunnen zijn:

- milde bot, gewrichts- of spierpijn
- misselijkheid
- brandend maagzuur / buikklachten

Bij klachten na de start: bisfosfonaat tenminste 1 maand volgens voorschrift in laten nemen, omdat bovengenoemde klachten in de meeste gevallen weer spontaan verdwijnen.

De intraveneuze vorm (zoledroninezuur) is er in doseringen van 5mg of 4 mg.

Bijwerkingen kunnen zijn:

- pijn in spieren en gewrichten (grieperig gevoel)
- rillingen/koorts
- hoofdpijn.

Denosumab:

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam. Het beperkt de vorming, overleving en activiteit van osteoclasten door zich te binden aan het cytokine RANKL en gaat zo de botafbraak tegen. Doordat denosumab niet in het bot achterblijft, herstelt de botresorptie als de patiënt stopt. De activatie van osteoclasten, en dus ook de botafbraak neemt de eerste maanden na het stoppen, fors toe (rebound-effect). Het is onverstandig te stoppen met denosumab (bij de indicatie CTIBL-Osteoporose) zonder het fractuurrisico opnieuw te evalueren met DEXA-VFA. Wanneer het fractuurrisico nog hoog is, is voortzetting van de behandeling met denosumab (tot 10 jaar) of over te gaan op een bisfosfonaat iv of oraal aan te raden. Bij laag risico volstaat een eenmalige gift van zoledronaat 5 mg intraveneus zes maanden na de laatste denosumab injectie, en een hernieuwde evaluatie van het fractuurrisico na 1-2 jaar.

Denosumab is er in een dosering van 60mg per 6 maanden (Prolia®) en 120mg per 4 weken (XGeva®)

Bijwerkingen die voor kunnen komen zijn:

- Spierpijnen- botpijn
- Huiduitslag
- Buikklachten
- Hypocalciëmie.

Bijlage 2

Kaaknecrose

Dit is een zeer zeldzame bijwerking bij bisfosfonaten en denosumab waarbij necrose ontstaat van kaakbot. Dit komt voor bij 1 op 10.000 gebruikers van deze geneesmiddelen. Risicofactoren daarvoor zijn: slechte mondhygiëne, roken, prednison gebruik, trekken van kiezen/tanden, plaatsen van implantaten en bij mond- en kaakchirurgie.

Preventieve maatregelen:

- Voorafgaand aan de behandeling wordt een tandheelkundig onderzoek met passende preventieve tandheelkundige behandeling aanbevolen bij patiënten met een slecht gesaneerd gebit;
- Behandeling dient te worden uitgesteld bij niet-genezen open beschadigingen van harde en zachte weefsels in de mond;
- Tijdens behandeling is een optimale mondhygiëne aangewezen;
- Invasieve tandheelkundige procedures alleen na zorgvuldige overweging uitvoeren en liever niet kort voor of na het toedienen van zoledroninezuur;
- Laat de patiënt direct contact opnemen indien problemen met mond of gebit optreden, zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, niet-genezende zweren of pusafscheiding;
- Bij mogelijk optreden van osteonecrose van de kaak, verwijzen naar kaakchirurg. Dan tijdelijke onderbreking van de behandeling met zoledroninezuur. Bij bewezen osteonecrose van de kaak staken, blijvend staken behandeling met zoledroninezuur (NVMKA, 2015).

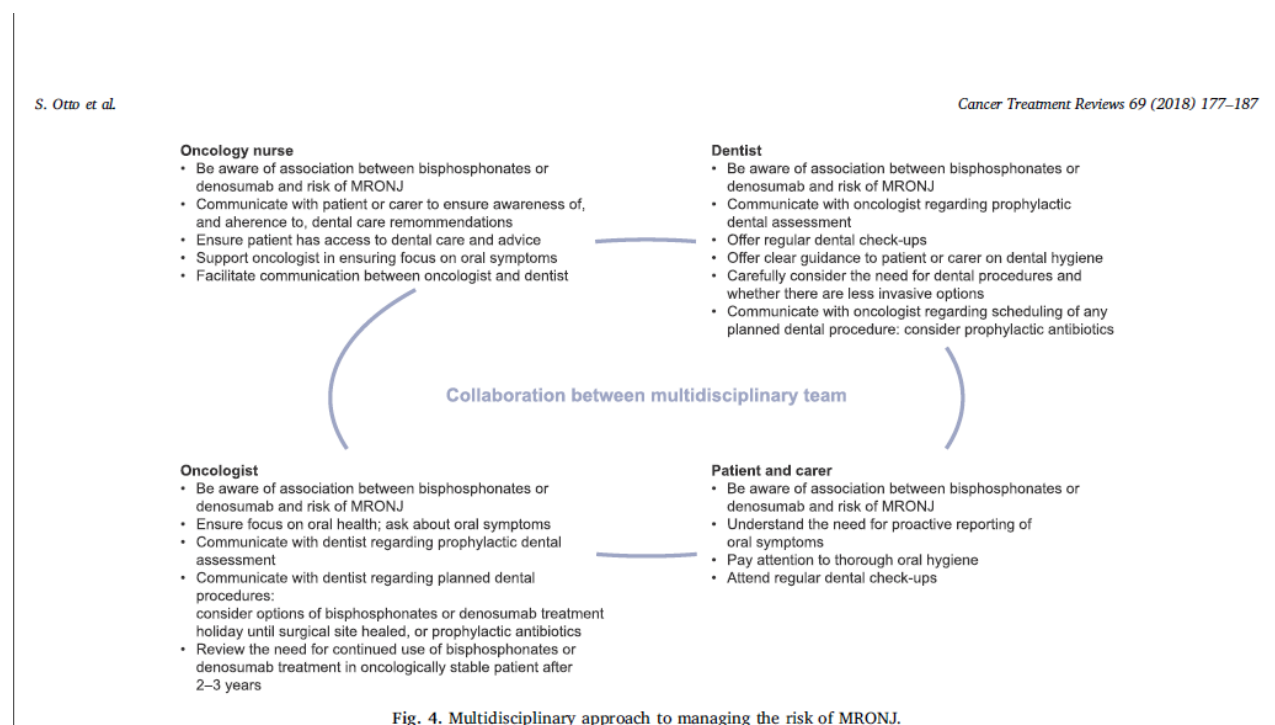


Fig. 4. Multidisciplinary approach to managing the risk of MRONJ.

(Otto, Pautke, Van den Wyngaertb, Niepel, & Schiødte, 2018)

Bijlage 3

Literatuur

- (EBCTCG), E. B. (2015). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet*.
- CBO. (2012). *Osteoporose en fractuurpreventie*.
- Coleman, R., Body, J., Aapro, M., Hadji, P., & Herrstedt, J. (2014). Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*.
- Farmacotherapeutisch Kompas. (sd).
- Gezondheidsraad. (2012). *Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D*. Den Haag.
- Gezondheidsraad. (2017). *Beweegrichtlijnen*. Den Haag.
- Gnant, M., Mlineritsch, B., & Luschin-Ebengreuth, G. (2008). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early stage breast cancer. *Lancet Oncology*, 9: 840-9.
- Hadji, & Coleman. (2016). Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Annals of Oncology*.
- Hadji, P., Aapro, M., & Body, J. (2011). Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Annals of Oncology*, 2: 2546-2555.
- IKNL. (2019). *Pijn bij Patiënten met Kanker*.
- Mirels, & Hilton. (1989). Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures". *Clinical Orthopaedics and Related Research*.
- NVMKA. (2015). *update van de richtlijn BRONJ: Medicatie geRelateerde OsteoNecrose van de Kaak (MRONJ)*.
- Oncoline. (2017). *mammacarcinoom*.
- Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaertb, T., Niepel, D., & Schiødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 177-187.

Specialisten, F. M. (2017). *richtlijnen database*. Opgeroepen op 12 2019, van startpagina- preventie van valincidenten bij ouderen.

Versie oktober 2020

Landelijk netwerk Verpleegkundig Specialisten Oncologie

*Angelie Bosch, verpleegkundig specialist Catharina Ziekenhuis Eindhoven,
Marsha van Oostwaard, verpleegkundig specialist Viecuri Venlo,
Sylvia Verhage, verpleegkundig specialist Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch
& voorzitter netwerk VSO en
Barbara Zwartevelde, verpleegkundig specialist Haga Ziekenhuis Den-Haag.*