Bisfosfonaten infusie bij kinderen met osteoporose

ACHTERGROND

Osteoporose kan een primaire oorzaak hebben of secundair zijn aan bijvoorbeeld het langdurig gebruik van corticosteroïden, darmfalen of chronische immobiliteit. Primaire oorzaken van osteoporose zijn osteogenesis imperfecta (OI), andere genetische oorzaken van primaire osteoporose (LRP5, WNT1, PLS3, SGMS2 mutaties) en idiopatische juveniele osteoporose.

Bisfosfonaten remmen de vorming en activiteit van osteoclasten door de inductie van apoptose van deze osteoclasten. Dit leidt tot vermindering van botresorptie met als gevolg hogere botmineraal dichtheid (BMD).
Gezien het werkingsmechanisme zullen aandoeningen met lage botformatie / turnover meestal minder goed reageren op bisfosfonaten dan hoge botformatie / turnover aandoeningen zoals OI.
Bij patiënten met osteoporose ten gevolge van een WNT1 of LRP5 gen mutatie wordt bisfosfonaten therapie niet geadviseerd.

In het verleden waren fracturen of een orthopedische ingreep reden om bisfosfonaten behandeling 6 weken uit te stellen. De huidige expert opinion is dat dit niet nodig is bij kinderen met osteogenesis imperfecta. Bij kinderen met een historie van verminderd fractuurherstel of secundaire osteoporose moet er worden overlegd met de hoofdbehandelaar.

INDICATIE BISFOSFONATEN INFUSIE

Onderstaande, waarbij geen spontaan herstel, door verdwijnen van risicofactoren (bv stop van behandeling met dexamethason), is te verwachten.

A. Osteogenesis imperfecta (OI) / andere vormen van primaire osteoporose zoals PLS3 of SGMS2 gen mutatie (niet WNT1 of LRP5 gen mutaties) / secundaire osteoporose zoals bij langdurig gebruik van corticosteroïden / immobiliteit en
B. De aanwezigheid van een verlaagde botminerale dichtheid (zie ad 2) én klinisch significante geschiedenis van fractuur / fracturen (zie ad 1a/b/c, bij 1a hoeft geen verlaagde botdichtheid te zijn)

1) Klinisch significante geschiedenis van fractuur / fracturen in anamnese:
   a. Compressie fractuur van één of meerdere wervel(s).
   b. Twee of meer fracturen na minimaal / gering trauma van de lange pijpbeenderen tot de leeftijd van 10 jaar
   c. Drie of meer fracturen na minimaal / gering trauma van de lange pijpbeenderen tot de leeftijd van 19 jaar

2) Verlaagde BMD gemeten middels Dual Energy X-ray Absorptiometrie (DEXA; LWK en totale lichaam zonder hoofd): Z-score ≤ -2 SDS, zo nodig gecorrigeerd voor kleine lengte.
   Bereken eventueel volumetrische BMD van de lumbale wervelkolom (LWK) bij kleine lengte.
   a. vd Sluis et al. Arch Dis Child 2002
   b. Ward KA et al. Arch Dis Child 2007.

Contra-indicatie:
- Infectie met temperatuur > 38.5 °C
- Hypocalciëmie (totaal Ca < 2,2 mmol/l)
- Overgevoeligheid voor bisfosfonaten
- Terughoudendheid bij nierinsufficiëntie (vooral bij zoledroninezuur)

Mogelijke lange-termijn bijwerkingen:
De lange termijn effecten van langdurige bisfosfonaat behandeling zijn onzeker. Lange-termijn remming van osteoclasten kan leiden tot de ontwikkeling van niet dynamisch bot waarin microschade vaak niet wordt gerepareerd. Dit kan bij hoge dosis leiden tot fragiliteit / stress fracturen, met name in het femur bij volwassenen. Bisfosfonaten interfereren ook met de groeiplaat en veroorzaken horizontale lijnen van niet geresorbeerde, gecalcificeerde en hypertrofe chondrocyten die met elke infusie in de metafysen van de lange pijpbeenderen ontstaan. Op den duur herstelt dit.
Bisfosfonaten behandeling heeft invloed op de ontwikkeling van het gebit en timing van het doorkomen van het volwassen gebit. Bij volwassenen is osteonecrose van de kaak beschreven al bijwerking van bisfosfonaten, bij kinderen is dit niet beschreven.

Bisfosfonaten zijn gedurende vele jaren aanwezig in gemineraliseerd bot. Bisfosfonaten passeren de placenta. Zwangerschap moet voorkomen worden tijdens de behandeling en binnen 12 maanden na de laatste dosis bisfosfonaten.

Doel:
- Afname pathologische fracturen
- Verbetering botdichtheid
- Bij ernstige osteogenesis imperfecta indien aanwezig: pijn- en vermoeidheidsreductie

VOORAFGAAND AAN 1E INFUSIE

- Laboratorium controle: calcium, fosfaat, alkalische fosfatase, ureum, kreatinine, albumine, 25OH vitamine D, PTH
    - Indien 25OH vitamine D < 50 nmol/l verhoog vitamine D suppletie
    - Indien totaal calcium < 2.2 mmol/l, overleg met hoofdbehandelaar of (dienstdoend) kinderendocrinoloog, indien PTH verhoogd, start calciumsuppletie of verhoog de calcium inname in de voeding.
    - Bij zoledroninezuur bepaling GFR ivm nefrotoxiciteit
        - Berekende GFR dient > 90 ml/min/1.73m^2 te zijn.
          Vereenvoudigde Schwarz formule: GFR = 40 x lengte (cm)/serum kreatinine (µmol/l).
          Indien GFR< 90 ml/min/1.73m^2 geef geen zoledroninezuur.

- DEXA meting (LWK en “whole body” zonder hoofd (WBLH), bij immobiele patiënten ook femur) en zo nodig wervelmorfometrie (IVA). Indien wervelmorfometrie niet mogelijk is zo nodig laterale X-WK.

- Vitamine D suppletie voor start van behandeling met bisfosfonaten: minimaal 400 IE (10 mcg) per dag, bij kinderen met een donkere huiskleur of kinderen die weinig buiten zijn minimaal 800 E per dag . Een vitamine D deficiëntie dient te zijn gecorrigeerd voor start van bisfosfonaten infusie.
- Calcium suppletie: afhankelijk van de leeftijd en calcium inname via voeding. Aanbevolen inname minimaal 2-3 zuivelproducten per dag afhankelijk van de leeftijd.

PROCEDURE INFUSIE

Ten tijde van infusie:
- Verpleegkundige controles: gewicht, HF, RR, temperatuur voor en na toediening (vraag naar contra-indicaties!).

- Bel zo nodig hoofdbehandelaar of dienstdoende kinderendocrinoloog bij acute fase reactie (bij eerste infusie, waarschijnlijk tgv activatie T-cellen met vrijkomen pro-inflammatoire cytokinen):
    - Temperatuur > 38.5°C
    - RR of HF met meer dan 20% toe- of afnemen ten opzichte van baseline
    - Myalgie en/of artralgie

Bijwerkingen en complicaties:

- Voorbijgaande temperatuursverhoging (enkele dagen; 1-2 graden verhoging), algemene malaise en vermoeidheid: vooral na de eerste infusie, geef zo nodig paracetamol en/of NSAID's
- Misselijkheid en braken, hoofdpijn
- Hypotensie of hypertensie
- Metaalsmaak, gewijzigde smaak of smaakverlies (verdwijnt binnen enkele uren)
- Huiduitslag en jeuk, oogirritatie of roodheid zijn zeldzame bijwerkingen
- Botpijn
- Hypocalciëmie: waarschuw kinderen en ouders contact op te nemen bij eventuele klachten van tintelingen of gevoel van doofheid rond de mond, in vingers en tenen, spierkrampen of -spasmen of convulsie (noem om in het laatste geval 112 te bellen). Indien er twijfel is over of de vitamine D suppletie is genomen controleer dan na de infusie het serum calcium.

DOSERING BISFOSFONATEN BEHANDELING (intraveneus)

Zoledronaat (Zoledroninezuur (potentere vorm van pamidroninezuur)

- Dosering:
    - 0,025 - 0,05 mg/kg in 50-100 ml NaCl 0,9% in 1 uur
    - Maximaal 4 mg/dag
    - Frequentie: elke 6 maanden
    - Eerste infusie 0,0125 of 0,025 mg/kg in verband met acute fase reactie en risico op hypocalciëmie, e.v. volgende gift na 3 maanden 0,025 mg/kg.
- Wanneer er meer dan milde complicaties zijn opgetreden na 1^{e} gift, en afhankelijk van de indicatie, overweeg ook de volgende giften 0,025 mg/kg te geven
- Bij kinderen < 2 jaar en bij kinderen met osteoporose met een verlaagde botturnover valt de lagere dosering te overwegen (0,025 mg/kg)
- Cave 'hungry bones syndrome' met risico op hypocalciëmie indien sprake is van langdurige immobilisatie, overweeg ¼ van de dosering gedurende 1^{e} infusies

Pamidronaat (Pamidroninezuur)

- Dosering: 2 mg/kg/dag opgelost in NaCl 0,9% (verdund tot concentratie van 0.1 mg/ml) in 4 uur
    - Maximaal 90 mg/dag
    - Frequentie: elke 3 maanden
- Eerste infusie ½ dosering in verband met acute fase reactie
- 2^{e} infusie normale dosering (2 mg/kg/dag)
- Cave 'hungry bones syndrome' met risico op ernstige hypocalciëmie indien sprake is van langdurige immobilisatie, overweeg ¼ van de dosering gedurende 1^{e} infusies

ONDERHOUDSBEHANDELING (alle leeftijden):

De meeste studies met betrekking tot osteogenesis imperfecta beschrijven een actieve behandelperiode van 5 ± 3 jaar. Bij een afname van het aantal fracturen per jaar en verbeterde botdichtheid (BMD > – 2 SDS), bij een groeiend kind met ernstige tot matig-ernstige osteogenesis imperfecta of een andere aandoening welke gepaard gaat met fracturen en een verlaagde botdichtheid, is onderhoudsbehandeling te overwegen. Afhankelijk van de kliniek en puberteitstadium/lengte groei kan de onderhoudsbehandeling na 1-2 jaar worden gestopt. Bij ernstige OI wordt de behandeling tot eindlengte gecontinueerd. Dit kan eventueel in overleg met een expertise centrum zoals het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht voor OI of voor andere indicaties het UMCG worden besloten.

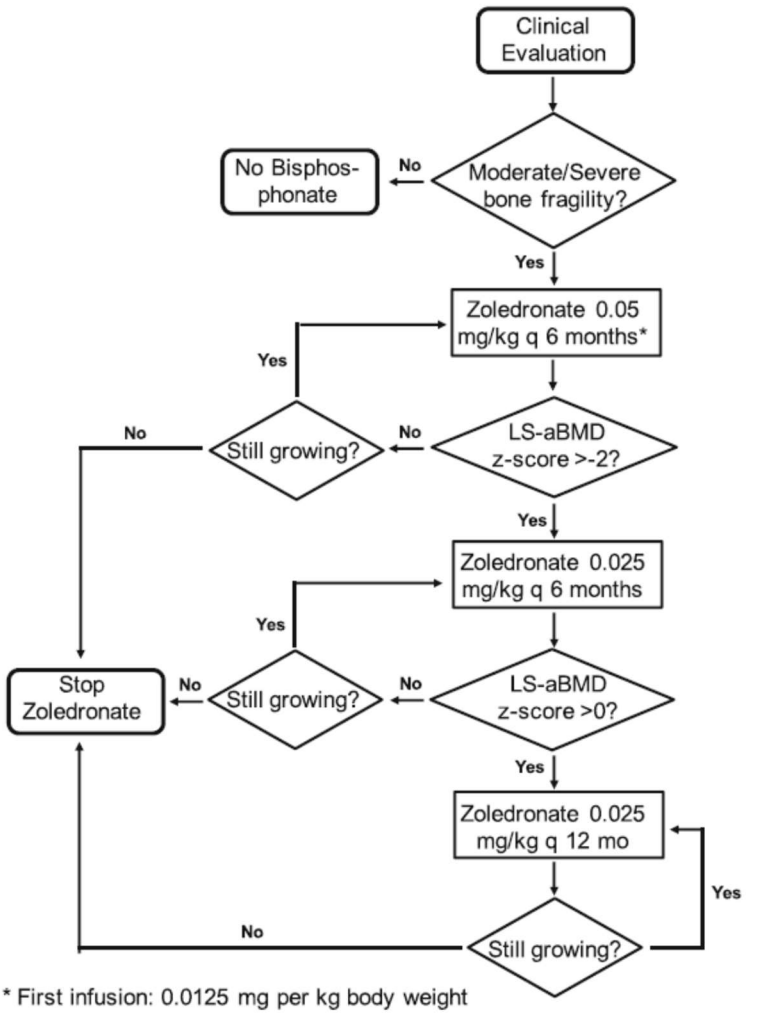
De onderhoudsbehandeling voor kinderen > 2 jaar is als volgt (zie ook onderstaand schema van Trejo en Rauch (2016):

Bij BMD tussen -2 en 0 SDS
- Zoledroninezuur 0.025 mg/kg in 50-100 ml NaCl 0,9% in 1 uur iv
    - Maximaal 4 mg/dag
    - Frequentie: 1 maal per 6 maanden
- Pamidroninezuur 2 mg/kg/dag in NaCl 0,9% (verdund tot concentratie van 0.1 mg/ml) in 4 uur iv
    - Maximaal 90mg/dag
    - Frequentie: 1 maal per 6 maanden

Bij BMD > 0 SDS:
- Zoledroninezuur 0,0125-0.025 mg/kg in 50-100 ml NaCl 0,9% in 1 uur iv
    - Maximaal 4 mg/dag
    - Frequentie: 1 maal per 12 maanden
- Pamidroninezuur 2 mg/kg/dag in NaCl 0,9% (verdund tot concentratie van 0.1 mg/ml) in 4 uur iv
    - Maximaal 90mg/dag
    - Frequentie: 1 maal per 12 maanden

FOLLOW-UP

- DEXA meting: gedurende de behandeling jaarlijks herhalen en afhankelijk van onderliggend lijden X laterale wervelkolom.
- Laboratorium onderzoek (calcium, fosfaat, alkalisch fosfatase, kreatinine, 25OH vitamine D, PTH): bij verandering van behandeling en bij intraveneuze behandeling jaarlijks controleren.
- Overweeg jaarlijkse controle in het expertisecentrum in het UMC Utrecht voor patiënten met osteogenesis imperfecta, en in het UMC Groningen voor patiënten met mildere typen OI uit Noord Nederland en andere oorzaken van osteoporose.



<u>Medewerkers aan richtlijn:</u>

Drs. A.T.H. van Dijk, kinderarts, UMC Utrecht - Wilhelmina Kinderziekenhuis:
A.T.H.vanDijk-3@umcutrecht.nl
Dr. A.M. Boot, kinderarts-endocrinoloog, UMC Groningen - Beatrix Kinderziekenhuis:
a.m.boot@umcg.nl
Drs. S.J. Ogilvie, kinderarts, UMC Utrecht – Wilhelmina Kinderziekenhuis, s.j.ogilvie@umcutrecht.nl
(versie 4 Dr. D.C.M. van der Kaay, kinderarts-endocrinoloog)

1e versie 2012
2e versie, januari 2014
3e versie, juni 2016
4e versie, april 2017
5e versie april 2020
6 e versie, mei 2024

BRONVERMELDING

1) Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. Osteoporos Int. 2016 Dec;27(12):3427-3437
2) Ciancia S, van Rijn RR, Högler W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, Renes JS. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. Eur J Pediatr. 2022; 181(7):2549-2561
3) Ciancia S, Högler W, Sakkers RJB, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, Renes JS. Osteoporosis in children and adolescents: how to treat and monitor? Eur J Pediatr 2023 Feb; 182(2) :501-511.
4) Formosa MM, Christou MA, Mäkitie O. Bone fragility and osteoporosis in children and young adults. J Endocrinol Invest. 2024 Feb;47(2):285-298
5) Bains JS, Carter EM, Citron KP, Boskey AL, Shapiro JR, Steiner RD, Smith PA, Bober MB, Hart T, Cuthbertson D, Krischer J, Byers PH, Pepin M, Durigova M, Glorieux FH, Rauch F, Sliepka JM, Sutton VR, Lee B; Members of the BBD Consortium; Nagamani SC, Raggio CL. A Multicenter Observational Cohort Study to Evaluate the Effects of Bisphosphonate Exposure on Bone Mineral Density and Other Health Outcomes in Osteogenesis Imperfecta. JBMR Plus 2019 Jan 7;3(5):e10118
6) Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, Jefferies C, Hofman PL, Jensen DE, Woodhead H, Brown J, Wheeler BJ, Brookes D, Lafferty A, Munns CF; APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. J Paediatr Child Health. 2018 Mar;54(3):223-233
7) Ward KA, Ashby RL, Roberts SA, Adams JE, Mughal ZM.UK reference data for the Hologic QDR discovery dual-energy x ray absorptiometry scanner in healthy children and young adults aged 6-17 years. Arch Dis Child 2007 Jan;92(1):53-9.
8) Van der Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. Arch Dis Child 2002 Oct;87(4):341-7
9) Chen G, Yan S, Pan Z. Do bisphosphonates affect bone healing? A meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Surg Res. 2014;9:45.
10) Del Rio Cantero N, Mourelle Martínez MR, Sagastizabal Cardelús B, De Nova García JM. Influence of zoledronic acid and pamidronate on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. Bone 2024: May.