

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 mutaties) en idiopathische 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.

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) / primaire osteoporose / corticosteroïd gebruik / immobiliteit en
 - B. De aanwezigheid van een verlaagde botmineraal 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, zonodig gecorrigeerd voor kleine lengte.
Bereken volumetrische BMD van de lumbale wervelkolom (LWK) bij kleine lengte.
- a. BMAD LWK voor Lunar: $BMD_{LWK} \times [4 / (n \times breedte)]$. Normaalwaarden vd Sluis et al. Arch Dis Child 2002
 - b. BMAD LWK voor Hologic: $(BMC_{L1} + BMC_{L2} + BMC_{L3} + BMC_{L4}) \times (1 / (v1 + v2 + v3 + v4))$; v1 is volume L1= $a^{3/2}$, waarbij a de area is. Eenzelfde berekening voor v2 etc. Normaalwaarden Ward KA et al. Arch Dis Child 2007.

Contra-indicatie:

- Infectie met temperatuur $> 38.5^{\circ}C$
- Hypocalciëmie (totaal Ca $< 2,2$ mmol/l)
- Overgevoeligheid voor bisfosfonaten
- Terughoudendheid bij ernstige nierinsufficiëntie (met name bij zoledroninezuur)

Mogelijke lange-termijn bijwerkingen:

De lange termijn effecten van langdurige bisfosfonaat behandeling zijn onzeker. Lange-termijn remming van osteoclasten leidt tot de ontwikkeling van niet dynamisch bot waarin microschade vaak niet wordt gerepareerd. Dit kan 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 zijn gedurende vele jaren aanwezig in gemineraliseerd bot. Bisfosfonaten passeren de placenta. Studies in ratten en konijnen toonden een associatie met verminderde foetale botaanmaak en lager geboortegewicht. De dosis die in deze studies is gebruikt waren over het algemeen veel hoger dan bij patiënten. Een review uit 2014 beschrijft 65 moeder-kind paren waarbij bisfosfonaat behandeling tijdens de zwangerschap werd gegeven. Er werd een klinisch niet significant marginaal lager geboortegewicht geobserveerd. Tijdelijke hypocalciëmie, hypercalciëmie en hyperfosfatemie bij de neonaat kwam voor maar was mild en zelfcorrigerend. Er werden geen andere ernstige foetale of neonatale effecten beschreven.

Doel:

- Afname pathologische fracturen
- Verbetering BMD
- Indien aanwezig: pijnreductie

VOORAFGAAND AAN 1^E INFUSIE

- Laboratorium controle: calcium, fosfaat, alkalische fosfatase, ureum, kreatinine, albumine, 25OH vitamine D, PTH
 - o Indien 25OH vitamine D < 50 nmol/l verhoog vitamine D suppletie
 - o 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.
 - o Bij zoledroninezuur bepaling GFR ivm nefrotoxiciteit
 - Berekende GFR dient > 90 ml/min/1.73m² te zijn.Vereenvoudigde Schwarz formule: $GFR = 40 \times \text{lengte (cm)} / \text{serum kreatinine } (\mu\text{mol/l})$.
Indien $GFR < 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 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 huidskleur 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 hoofdbehandelaar of dienstdoende kinderendocrinoloog bij acute fase reactie (pathofysiologie niet geheel bekend, bij eerste infusie, waarschijnlijk tgv activatie T-cellen met vrijkomen proinflammatoire cytokinen):
 - o 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 (1 à 2 dagen; 1-2 graden verhoging), algemene malaise en vermoeidheid: vooral na de eerste infusie, geef zo nodig paracetamol
- 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 ACTIEVE BEHANDELING (intraveneus)

Zoledronaat (Zoledroninezuur)

Potentere vorm van pamidroninezuur.

- Dosering:
 - 0,05 mg/kg in 50-100 ml NaCl 0,9% in 1 uur
 - Maximaal 4 mg/dag
 - Frequentie: elke 6 maanden, Bij kinderen met ernstig type OI overweeg 0,05 mg/kg elke 3 maanden
 - Eerste infusie ½ dosering in verband met acute fase reactie en risico op hypocalciëmie, volgende gift na 3 maanden 0,05 mg/kg.
- Wanneer er meer dan milde complicaties zijn opgetreden na 1^e gift, overweeg ook de volgende giften 0,025 mg/kg te geven
- 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) 2 maanden na de 1^e gift
- Cave 'hungry bones syndrome' met risico op ernstige hypocalciëmie indien sprake is van langdurige immobilisatie, overweeg ¼ van de dosering gedurende 1^e infusies

Het advies is om te starten met intraveneuze behandeling. Dit kan gecontinueerd worden. Indien ouders of patiënten de voorkeur hebben voor orale behandeling kan dit overwogen worden.

Patiënten moeten dan kunnen slikken en rechtop zitten.

Meerdere studies tonen dat orale behandeling een optie kan zijn voor oudere patiënten met mildere OI, of als onderhoudstherapie in matig-ernstige groep na normalisatie BMD en wervel morfometrie.

Er is een grote spreiding in biologische beschikbaarheid tussen patiënten wat een impact kan hebben

op de individuele therapeutische respons. Bij jongere kinderen is de biologische beschikbaarheid lager.

Contra-indicaties: gastro-oesofageale reflux, nierinsufficiëntie, hypocalciëmie.

Bij onvoldoende verbetering van kliniek of botdichtheid of bij bijwerkingen van orale behandeling : herstart intraveneuze therapie.

- Risedroninezuur (Actonel)
 - o < 40 kg: 15 mg één keer per week, > 40 kg: 30 mg één keer per week.
 - o Toediening op nuchtere maag met vol glas water, 30 minuten voor het eten (cave: gedurende deze 30 min rechtop zitten/staan voor goede passagemogelijkheid i.v.m. etsende werking Risedroninezuur)

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 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 is als volgt:

Bij BMD tussen -2 en 0 SDS

- Zoledroninezuur 0.025 mg/kg in 50-100 ml NaCl 0,9% in 1 uur iv
 - o Maximaal 4 mg/dag
 - o 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
 - o Maximaal 90mg/dag
 - o Frequentie: 1 maal per 6 maanden
- Continueren van de orale therapie zoals boven beschreven

Bij BMD > 0 SDS:

- Zoledroninezuur 0.025 mg/kg in 50-100 ml NaCl 0,9% in 1 uur iv
 - o Maximaal 4 mg/dag
 - o 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
 - o Maximaal 90mg/dag
 - o Frequentie: 1 maal per 12 maanden
- Continueren van de orale therapie zoals boven beschreven

FOLLOW-UP

- DEXA meting: gedurende de behandeling jaarlijks herhalen.
- 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.

Medewerkers aan richtlijn:

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

(versie 4 Dr. D.C.M. van der Kaay, kinderarts-endocrinoloog)

2^e versie, januari 2014

3^e versie, juni 2016

4^e versie, april 2017

5^e versie, april 2020

BRONVERMELDING

- 1) 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. Gordan CM, Leonard MB, Zemel BS. International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom. 2014 Apr-Jun;17(2):219-24.
- 2) UK reference data for the Hologic QDR discovery dual-energy x ray absorptiometry scanner in healthy children and young adults aged 6-17 years. Ward KA, Ashby RL, Roberts SA, Adams JE, Zulf Mughal M. Arch Dis Child 2007 Jan;92(1):53-9.
- 3) Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. Van der Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Arch Dis Child 2002 Oct;87(4):341-7
- 4) Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. J Bone Miner Res 2005 Jul;20(7):1235-43
- 5) Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. Green SB, Pappas AL. Am J Health-Syst Pharm 2014 Dec 1;71(23):2029-36. doi: 10.2146
- 6) Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Arch Dis Child 2008 May;93(5):398-400
- 7) Osteogenesis imperfecta. Forlino A, Marini JC. Lancet 2015 Apr 16;387(10028):1657-71. doi: 10.1016
- 8) Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Cochrane Database Systematic Rev 2014 Jul 23;(7):CD005088. doi: 10.1002
- 9) Efficacy and Safety of Bisphosphonate Therapy in Children with Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review. Rijks EB, Bongers BC, Vlemmix MJ, Boot AM, van Dijk AT, Sakkers RJ, van Brussel M. Horm Res Paediatr 2015; 84(1):26-42. doi: 10.1159
- 10) Single-Dose Pharmacokinetics and Tolerability of Alendronate 35- and 70-Milligram Tablets in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta Type I. Ward LM, Denker AE, Porras A, Shugarts S, Kline W, Travers R, Mao C, Rauch F, Maes A, Larson P, Deutsch P, Glorieux FH. J Clin Endocrinol Metab 2005 Jul;90(7):4051-6

- 11) Intravenous Pamidronate Treatment in Children with Moderate-to-Severe Osteogenesis Imperfecta Started under Three Years of Age. Alcausin MB, Briody J, Pacey V, Ault J, McQuade M, Bridge C, Engelbert RH, Sillence DO, Munns CF. *Horm Res Paediatr* 2013; 79(6):333-40. doi: 10.1159
- 12) Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25(5-6):485-91
- 13) A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. Bishop N, Harrison R, Ahmed F, Shaw N, Eastell R, Campbell M, Knowles E, Hill C, Hall C, Chapman S, Sprigg A, Rigby A. *J Bone Miner Res* 2010 Jan;25(1):32-40. doi: 10.1359
- 14) Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón P, Burren CP, Devogelaer JP et al. *Lancet* 2013 Oct 26;382(9902):1424-32. doi: 10.1016
- 15) Decrease in outpatient department visits and operative interventions due to bisphosphonates in children with osteogenesis imperfect. De Graaff F, Verra W, Pruijs JE, Sakkars RJ. *J Child Orthop* 2011 Apr;5(2):121-5. doi: 10.1007
- 16) Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. Munns CF, Rajab MH, Hong J, Briody J, Höglér W, McQuade M, Little DG, Cowell CT. *Bone* 2007 Sep;41(3):366-70
- 17) Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. *J Bone Miner Res* 2009 Jul;24(7):1282-9. doi: 10.1359
- 18) Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions. Steelman J, Zeitler P. *J Pediatr* 2003 Apr;142(4):417-23
- 19) Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Mäkitie O. *Horm Res Paediatr* 2011; 75(5):346-53. doi: 10.1159
- 20) Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Feb;96(2):355-64. doi: 10.1210
- 21) Unusual Femur Stress Fractures in Children With Osteogenesis Imperfecta and Intramedullary Rods on Long-term Intravenous Pamidronate Therapy. Hegazy A, Kenaway M, Sochett E, Tile L, Cheung AM, Howard AW. *J Pediatr Orthop* 2015 Oct-Nov;36(7):757-61. doi: 10.1097
- 22) The management of osteoporosis in children. Ward LM, Konji VN, Ma J. *Osteoporos Int.* 2016 Jul;27(7):2147-2179.
- 23) Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, Medrano-San Ildefonso M, González-Fernández MI, Román-Pascual A, Alcañiz-Rodríguez P, Nieto-Gonzalez JC, López-Corbeto M, Graña-Gil J. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020 Feb 24;18(1):20.