

Bisfosfonatbehandling vid hotande avaskulär caputnekros

Bakgrund

Vid fraktur på lårbenshalsen eller akut instabil glidning av höftkulans tillväxtzon (fyseolys) finns stor risk för skada på höftkulans (caputs) blodcirkulation. Blodcirkulationen kan även påverkas vid leukemi eller långvarig kortisonbehandling. Vid skada på blodcirkulationen till höftkulan föreligger stor risk för caputnekros, d.v.s. att hela eller delar av höftkulan bryts ner och deformeras. Detta sker när blodcirkulationen så småningom återkommer till höftkulan och det döda benet börjar brytas ner av osteoklasterna. Osteoklasterna har en mycket viktig funktion i den normala omsättningen av skelettet och även vid läkning av frakturer. Caputnektrosen ses på vanlig röntgen mellan 3 och 24 månader efter den ursprungliga kärlskadan. Nedsatt blodcirkulation till caput femoris kan dock diagnosticeras redan i akutskedet med hjälp av skelettscintigrafi eller perfusions MR (magnetkameraundersökning). Bisfosfonater är läkemedel som effektivt hämmar osteoklasternas aktivitet. Vetenskapliga studier har indikerat att bisfosfonatbehandling skulle kunna förbygga caputnekros efter både traumatisk och icke traumatisk cirkulationsstörning till caput. Behandling bör inledas ungefär 6 veckor efter den utlösande händelsen till cirkulationsstörningen.

Indikation

Hotande nekros av caput femoris, där scintigrafi visat avsaknad eller kraftigt nedsatt upptag i caput.

Kontraindikationer

- Graviditet. Hos alla flickor i fertil ålder måste graviditet uteslutas innan behandling påbörjas.
- Vitamin D-brist. Nivån av 25-hydroxyvitamin D (25OHD) måste överstiga 50 nmol/l innan behandling påbörjas.
- Allvarlig njurfunktionspåverkan.
- Hypokalcemi (P-kalcium < 2.2 mmol/l vid ett samtidigt normalt albumin).
- Dokumenterad allergi mot bisfosfonater.
- Tidigare osteonekros i käken.

Åtgärder inför behandlingsstart

- Blodprover: 25 OH vitamin D, Kalcium, albumin, fosfat, magnesium, ALP, kreatinin och urea.
- Urinprov: Graviditetstest om graviditet är möjlig. Morgonurin för kontroll av kalcium/kreatininkvot i urinen.
- Tidig remiss till barnendokrinolog för hjälp med behandling.
- Remiss till tandläkare för bedömning. Om tandextraktioner är nödvändiga bör dessa göras före behandlingsstart.
- Om nivån av 25 OH vitamin D är mindre än 30 nmol/l ges droppar Detremin 20000 IE/ml, 5 drp x 1 eller tablett Divisun 2000 IE, 2 tabl x 1.

- Om nivån av 25 OH vitamin D är mellan 30 och 50 nmol/l ges droppar Detremin 20000IE/ml, 3 drp x 1 eller tablett Divisun 2000 IE, 1 tabl x 1.
- Nivån av 25 OH vitamin D kontrolleras efter en månads behandling.
- Om nivån av 25 OH vitamin D överstiger 50 nmol/l inleds ändå behandling med D-vitamin t.ex. ACO D-droppar 10 drp x 1 (20 mikrogram, 800 IE/dag) eller tablett D-vitamin (20 mikrogram, 800 IE/dag). Patienten ska behandlas med D-vitamin under hela perioden som behandling med bisfosfonater pågår.
- Om barnens kalciumintag är bristfälligt bör barnen substitueras med kalcium. Barn mellan 4 – 8 år bör ha ett dagligt kalciumintag på minst 800 mg medan äldre barn bör få i sig minst 1200 mg kalcium/dag.

Behandling

Behandling med zoledronsyra bör inledas 6 veckor efter den utlösande händelsen. I samband med första infusionen av Zoledronsyra är risken för biverkningar i form av influensalika symtom och hypokalcemi stor, därför behöver speciella åtgärder vidtas för att förebygga biverkningar (se nedan).

Behandlingen kombineras med lång tids avlastning, 12 månader. Under denna tid får patienten stegmarkera på det aktuella benet med stöd av kryckor. Vid längre transporter ska alltid rullstol användas.

Läkemedel

- Zoledronsyra

Dosering

- 0.025 mg/kg (maximal dos 2.0 mg per behandlingstillfälle)

Administration

- Beräknad dos blandas i 100 ml 0.9% natriumklorid och ges som infusion under 30 minuter
- Patienten bör uppmanas att dricka motsvarande sitt normala dygnsbehov under behandlingsdygnet samt dygnet efter att behandlingen givits (se nedan för ungefärliga mängder).
 - Upp till 10 kg 100 ml/kg/dag
 - 10 – 15 kg 1250 ml/dag
 - 15 – 20 kg 1500 ml/dag
 - > 20 kg 2000 ml/dag

Biverkningar

- Influensalika symtom (feber, muskelvärk, huvudvärk, illamående och kräkning) är mycket vanliga efter första behandlingen. De debuterar vanligen inom 24 timmar och går spontant i regress inom 48 – 72 timmar. Symtom kan förebyggas genom att smärtstillande ges profylaktiskt efter första behandlingen. Influensalika biverkningar är däremot ovanliga efter kommande infusioner.
- Muskelvärk och ledvärk.

- Hypokalcemi och hypofosfatemi är liksom influenslika symtom vanliga efter första infusionen men inte efter de följande. Hypokalcemiutveckling förebyggs genom att patienten behandlas med kalcium i samband med behandlingarna med zoledronsyra. Vid första behandlingsomgången ges också aktivt vitamin D för att optimera kalciumupptaget från tarmen (se nedan).

Behandlingsduration

Behandlingen ges var tredje månad i 12 månader, d.v.s. sammanlagt 5 behandlingstillfällen.

Första behandlingsomgången

- Första behandlingen bör om möjligt genomföras ineliggande då risken för biverkningar är stor.
- För att undvika biverkningar i form av influensasymtom ges paracetamol eller ibuprofen regelbundet dygnet efter första behandlingen.
- För att undvika hypokalcemi ges behandling med kalcium, t.ex. Calcium-Sandoz. Barn i åldrarna 4 – 8 år ges 500 mg x 2 medan äldre barn behandlas med 1000 mg x 2. Utöver kalcium ges kapsel Etalpa 0.25 mikrogram x 2 behandlingsdygnet och de två följande dygnet.
- Etalpa (alfakalcidol) är en potent D-vitaminanalog, som snabbt ombildas i levern till 1,25-dihydroxykolekalciferol, som är den aktiva metaboliten av vitamin D3. Denna metabolit verkar i första hand genom att öka intestinal kalcium- och fosfatabsorption.
- P-kalcium kontrolleras 24, 48 och 72 timmar efter avslutad infusion.
- Vid hypokalcemi, (P-kalcium < 2.0 mmol/l) ges kalcium, t.ex. Calcium-Sandoz 1000 mg x 3 samt kapsel Etalpa 0.25 mikrogram x 3 tills kalcium är stabilt över 2.0 mmol/l.

Mellan behandlingarna

- Behandling med D-vitamin t.ex. ACO D-droppar 10 drp x 1 (20 mikrogram, 800 IE/dag) eller tablett D-vitamin (20 mikrogram, 800 IE/dag). Patienten ska behandlas med D-vitamin under hela perioden som behandling med bisfosfonater pågår.
- Om barnens kalciumintag är bristfälligt bör barnen substitueras med kalcium. Barn mellan 4 – 8 år bör ha ett dagligt kalciumintag på minst 800 mg medan äldre barn bör få i sig minst 1200 mg kalcium/dag.

Följande behandlingsomgångar

- Följande behandlingar ger i regel färre biverkningar och kan genomföras polikliniskt.
- Graviditetstest tas Inför varje behandling hos flickor där graviditet är möjlig. Om positivt graviditetstest genomförs inte behandlingen.
- För att undvika hypokalcemi ges behandling med kalcium, t.ex. Calcium-Sandoz. Barn i åldrarna 4 – 8 år ges 500 mg x 2 och barn äldre än 8 år ges 1000 mg x 2 behandlingsdygnet och de kommande två dygnet.
- P-kalcium kontrolleras 24, 48 och 72 timmar efter avslutad infusion.
- Vid hypokalcemi (P-kalcium < 2.0 mmol/l), ges kalcium, t.ex. Calcium-Sandoz i dosen 1000 mg x 3 samt kapsel Etalpa 0.25 mikrogram x 3 tills kalcium är stabilt över 2.0 mmol/l.

Rererenser

1. Intravenous bisphosphonate therapy for traumatic osteonecrosis of the femoral head in adolescents. Ramachandran M1, Ward K, Brown RR, Munns CF, Cowell CT, Little DG. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Aug;89(8):1727-34.
2. Effectiveness of pamidronate as treatment of symptomatic osteonecrosis occurring in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Leblicq C, Laverdière C, Décarie JC, Delisle JF, Isler MH, Moghrabi A, Chabot G, Alos N. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 May;60(5):741-7. doi: 10.1002/pbc.24313. Epub 2012 Sep 21.
3. Protocol for a randomised control trial of bisphosphonate (zoledronic acid) treatment in childhood femoral head avascular necrosis due to Perthes disease. Jamil K, Zacharin M, Foster B, Donald G, Hassall T, Siafarikas A, Johnson M, Tham E, Whitewood C, Gebiski V, Cowell CT, Little DG, Munns CF. *BMJ Paediatr Open.* 2017 Sep 14;1(1):e000084. doi: 10.1136/bmjpo-2017-000084. eCollection 2017
4. The Use of Bisphosphonates in Pediatrics. Baroncelli GI, Bertelloni S. *Horm Res Paediatr* 2014;82:290–302.
5. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2018 Mar;54(3):223-233.