

BISFOSFONAATTIHOIDOT LAPSILLA

Huhtala, Juho LK
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
08/2018
Marja Ojaniemi, DOS, EL, LT

TIIVISTELMÄ

Huhtala, Juh
Syventävien opintojen tutkielma:

Bisfosfonaattihoidot lapsilla
18 Sivua, 0 liitettä

Lasten osteoporoosi on harvinainen usein sekundaarisista syistä johtuva luuston sairaus. Yleisimpiä osteoporoosia aiheuttavia sairauksia ja tiloja ovat osteogenesis imperfecta, liikkumattomuutta aiheuttavat kehitysvammat sekä pitkittynyt glukokortikoidihoito. Kroonisessa osteomyeliitissä bisfosfonaattihoido voi olla indisoitu luun haurastumisen tähden. Osteoporoosidiagnoosi vaatii luustontiheyden mittaamista kaksiennergaisella röntgenabsorptiometrilla eli DXA:lla ja sitä on syytä epäillä kaikkien pienienergisten nikamamurtumien ja pitkien luiden murtumien yhteydessä.

Tämän tutkimuksen aineistona on vuosien 2007–2018 välillä Oulun yliopistollisen sairaalan lastentautien klinikassa asioineet potilaat, joille on aloitettu tai suunniteltu bisfosfonaattihoido. Potilaiden tiedot kerättiin viiden vuoden ajalta hoidon aloituksesta alkaen.

Murtumien ilmaantuvuus seuranta-aikana eri tautiryhmissä väheni ja D-vitamiinipitoisuus laski hivenen eri ikäryhmissä. DXA-mittauksissa Z-arvojen keskiarvot nousivat tasaisesti lähes kaikissa tautiryhmissä hoidon kuluessa lähtötilanteeseen nähden. Etenkin fosfaatin, kalsiumin ja lisäkilpirauhashormonin aineenvaihduntaan liittyvät haittavaikutukset olivat tavallisia. Luuston metaboliamerkkiaineista ICTP-pitoisuus laski bisfosfonaattihoidon myötä odotetusti.

Avainsanat: lapset, bisfosfonaatti, osteoporoosi, luuntiheysmittaus

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO

- 1.1. Luun normaali rakenne ja metabolia
- 1.2. Osteoporoosin etiologia ja diagnostiikka lapsilla
- 1.3. Osteoporoosin määritelmä lapsilla
- 1.4. Luun terveyden arviointi
 - 1.4.1. Laboratoriokokeet luun terveyden arvioinnissa
- 1.5. Osteoporoosin hoito lapsilla

2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

- 3.1. Tutkimusaineisto

4. TULOKSET

- 4.1. Murtumat eri tautiryhmissä
- 4.2. D-vitamiinipitoisuus
- 4.3. Bisfosfonaattien haittavaikutukset
- 4.4. Luustometabolian muutokset

5. POHDINTA

LÄHDELUETTELO

1 JOHDANTO

Osteoporoosilla tarkoitetaan luuston systeemisairautta, jossa luun lujuus on sekä määrällisesti että laadullisesti heikentynyt. Luun haurastuessa murtumariski kasvaa. Osteoporoosi on yleinen sairastavuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja etenkin aikuisväestössä, mutta lasten ja nuorten keskuudessa sen esiintyvyys on harvinaista ja liittyy monesti toissijaisiin aiheuttajiin.

1.1 Luun normaali rakenne ja metabolia

Luut rakentuvat putkiluusta ja hohkaluusta, jotka ovat pääasiassa tyypin 1 kollageenia sekä hydroksiapatiittia. Putkiluu muodostaa luun ulko-osan, joka suojaa ydintä ja kestää hyvin rasitusta ja väkivaltaa. Sitä on noin 80 % luumassasta. Hohkaluu muodostaa putkiluun sisään sauvamaista palkkirakennetta, joka lisää luun kestävyys painetta kohtaan ja vaimentaa luuhun kohdistuvaa kuormitusta. Solutasolla luukudoksen muodostumisesta ja uusiutumisesta vastaa kaksi tärkeää solutyyppiä; luukudosta hajottavat osteoklastit sekä luuta muodostavat osteoblastit. Luukudos on jatkuvan uusiutumisen kohteena, ja luun resorptio on aina kytköksissä luun muodostukseen. Tasapainon vallitessa luun massa pysyy vakiona. Lapsuudessa luuston kasvaessa luun muodostus on hajotusta aktiivisempaa. Osteoporoosissa uudismuodostus on joko hidastunut rakennusaineiden puuttuessa tai hajotus on kiihtynyt. (Ebetino ym. 2011; Baroncelli & Bertelloni 2014)

1.2 Osteoporoosin etiologia ja diagnostiikka lapsilla

Taustatekijöitä luun haurastumisella lapsilla ja nuorilla on useita, mutta pohjimmiltaan ne voidaan jakaa primaarisiin sekä sekundaarisiin tai vaihtoehtoisesti sisäisiin ja ulkoisiin tekijöihin. Primaaritekijöitä ovat geenivirheistä johtuvat taudit ja metaboliset luuta heikentävät taudit. Sekundaarisia tekijöitä ovat lääkitys, erityisesti glukokortikoidit, vitamiinien ja mineraalien puutostilat, aliravitsemus sekä krooniseen tautiin, esimerkiksi munuaisten tai maksan vajaatoimintaan liittyvä osteoporoosi (Kröger & Arikoski 2004) (katso Taulukko 1). Erityisesti primaarisen osteoporoosin geneettisistä tekijöistä on viime vuosina saatu runsaasti tietoa. Vaikka osteoporoosi onkin useimmiten polygeeninen kokonaisuus, on viime aikoina tutkimuksissa löydetty vahvoja viitteitä eräiden geenien osallisuudesta monogeeniseen periytyvään osteoporoosiin (Mäkitie RE ym. 2017)

Osteoporoosin diagnostiikassa käytetään sekä aikuisilla että lapsilla luuntiheysmittausta. Mittauksissa käytetään kaksienergiaista röntgenabsorptiometriaa eli DXA:a, jossa luuntiheys mitataan lannerangasta ja reisiluun yläosasta. Lapsilla luotettavina

mittauskohtina voidaan pitää lannerankaa ja koko kehoa ilman päätä. Tulos voidaan ilmoittaa suhteessa luun huipputiheyden keskiarvoon (T-luku) tai suhteessa iänmukaiseen luuntiheyden keskiarvoon (Z-arvo). Lapsilla vain jälkimmäinen arvo on käytössä, sillä luun huipputiheyttä ei ole vielä saavutettu. Lisäksi arvo on suhteutettava iän, väestöryhmän sekä sukupuolen mukaisiin viitearvoihin. Lasten osteoporoosi määritellään edellä mainittujen tekijöiden mukaan suhteutettuna Z-arvona ≤ -2.0 SD. Tutkimuksista huolimatta ei ole voitu osoittaa tiettyä Z-lukua, joka liittyisi kohonneeseen murtumariskiin. ISCD 2013 diagnostisten kriteerien mukaan yksikin selkänikaman pienienerginen kompressiomurtuma ilman edeltävää traumaa luuntiheyden ollessa normaali, alle 10-vuotiaan kaksi pitkän luun murtumaa ja Z-arvo ≤ 2 tai alle 19-vuotiaan kolme pitkän luun murtumaa ja Z-arvo ≤ 2 ovat diagnostisia lasten osteoporoosille. Pienikokoisilla lapsilla Z-arvo on suhteutettava ruumiin kokoon. (Crabtree ym. 2014)

1.3 Osteoporoosin määritelmä lapsilla

The International Society of Clinical Densitometry (ISCD) on 2013 määritellyt lasten osteoporoosin kriteerit seuraavasti:

- Kliinisesti merkittävä pienienerginen murtuma kahdessa tai useammassa pitkässä luussa alle 10-vuotiaana tai kolmessa tai useammassa pitkässä luussa alle 19-vuotiaana JA luuntiheys (BMD) Z-arvo ≤ -2.0 SD
- Yksikin pieni-energinen selkänikaman >20 % kompressiomurtuma, joka ei johdu paikallisesti taudista, huolimatta BMD:n Z-arvosta.
- BMD: Z-arvo ≤ -2.0 SD ei poissulje suurentuneen murtumariskin mahdollisuutta eikä luuntiheysmittausta tule käyttää yksinään osteoporoosin diagnostiikassa.

Näiden lisäksi on alustavaa näyttöä, että etniseltä taustaltaan valkoihoisilla lapsilla on kohonnut murtumariski tummaihoisiin lapsiin nähden, mutta aineisto ei tämän suhteen ole vielä riittävän kattavaa (Thandrayen ym. 2009). Lisäksi sekä yli- että alipaino vaikuttavat murtumariskiä lisäävästi, mutta vaikutusmekanismista ei ole vielä tietoa (Bishop ym. 2014).

Diagnostiikan vaikeutta lisää vammaenergian mittaaminen. Suurienergiseksi vammaksi voidaan ajatella liikenneonnettomuudet sekä putoamisonnettomuudet yli kolmesta metristä. Keskisuuren ja pienen vammaenergian erottaminen on hankalampaa, ja niinpä vammaenergian luokittaminen jää klinikon vastuulle tilannekuvauksen perusteella.

Esitietoja kysyttäessä ja diagnoosia asetettaessa on myös otettava huomioon lapsen pahoinpitelyn mahdollisuus. (Bishop ym. 2014)

1.4 Luun terveyden arviointi

Mikäli kliinisen kuvan perusteella herää epäily osteoporoosista, tulee syytä luun heikkenemiselle lähteä tutkimaan. Alussa on vielä syytä kartoittaa murtumahistoria tarkasti, selvittää miten murtuma syntyi, miten sitä hoidettiin ja miten se parani. Sukurasitus tulee selvittää murtuma-alttiuden ja osteoporoosin osalta. Ravitsemuksen laatu, kuten vitamiinien ja hivenaineiden riittävä saanti, ja liikunnan määrä tulee arvioida. Potilaan sen hetkinen hyvä fyysinen tutkiminen on tärkeää kasvun ja kehityksen arvioimiseksi sekä mahdollisten oireiden ja vaurioiden kartoittamiseksi (esim. siniset sklerat, kyfoosi) (NIH Consensus Conference 2001)

Erotusdiagnostinen selvittely on avainasemassa hoitolinjoja päätettäessä. Taustatekijöitä luun haurastumisella lapsilla ja nuorilla on useita, mutta pohjimmiltaan ne voidaan jakaa primaarisiin sekä sekundaarisiin tai vaihtoehtoisesti sisäisiin ja ulkoisiin tekijöihin. Primaaritekijöitä ovat geenivirheistä johtuvat taudit ja metaboliset luuta heikentävät taudit. Sekundaarisia tekijöitä ovat lääkitys, erityisesti glukokortikoidit, vitamiinien ja mineraalien puutostilat, aliravitsemus sekä krooniseen tautiin, esimerkiksi munuaisten tai maksan vajaatoimintaan liittyvä osteoporoosi. (Sebestyen ym. 2012)

Tärkeimpiä jatkotutkimuksia ovat laboratoriokokeet, luuntiheysmittaus (DXA) sekä tarvittaessa luustoikä-tutkimus ja lanne- ja rintarangan röntgenkuvat.

Taulukko 1: Lasten osteoporoosin jakautuminen eri tautiluokkiin

Tautiluokka	Tauti	Oireet ja löydökset	Bisfosfonaattien vaikutus
Primaarinen osteoporoosi	Idiopaattinen juveniili osteoporoosi	Toistuvat pienienergiaiset murtumat, luukivut, kyfoosi	Huomattava kliininen hyöty, ei kontrollitutkimuksia
	Osteogenesis imperfecta	Luiden, ligamenttien, nivelten ja hampaiden heikkous	Vähentävät luun metaboliemarkkereiden pitoisuutta ja murtumien määrää, lisäävät luuntiheyttä, vähentävät luukipuja
Sekundaarinen osteoporoosi	Glukokortikoidit	Lisääntynyt luun hajoaminen ja kalsiumin sekreetio virtsaan, nikamamurtumat	Kasvattavat luuntiheyttä, vähentävät luun hajoamismarkkereiden pitoisuutta
	Immobilisaatio		Vähentävät murtumia, lisäävät luuntiheyttä
	GI-kanavan häiriöt (keliakia, IBD:t, maksasairaudet)	Syyn mukaiset oireet	16:sta Crohnin tauti potilaalla jo yksi annos tsoledronihappoa nosti luuntiheyttä lumeryhmään verrattuna
	Hematologiset häiriöt Onkologiset häiriöt Krooninen munuaisten vajaatoiminta		
Heterotooppinen luutuminen	Fibrodysplasia ossificans progressiva (myositis ossificans)		
Hyperkalsemia	Maligniteetit, hyperparatyreoosi, D-vitamiini yliannostus, tyreotoksikoosi		

1.4.1 Laboratoriokokeet luun terveyden arvioinnissa

Luuston terveyden kannalta tärkeää on sekä ympäröivän kehon metabolian että luustometabolian hyvä homeostaasi, jota pitävät yllä riittävä ravintoaineiden saanti, toimiva säätelyjärjestelmä sekä kuona-aineiden poisto. Plasman kokonaiskalsiumista (P/U-Ca) suuri osa on albumiinin sidottuna ja vain osa aktiivisena ionisoituna kalsiumina (S-Ca-Ion). Kalsiumin aineenvaihdunnan kanssa sidoksissa on fosfaatin (S/U-Pi) aineenvaihdunta. Magnesium (P-Mg) puute voi ilmentyä hormonitoiminnan häiriönä. PTH (fP-PTH) on keskeisin kalsiumin ja fosfaatin metaboliaa säätelevä hormoni. Kreatiniini (P/U-Krea), alaniiniaminotransferaasi (P-ALAT), D-vitamiini (S-25-D) sekä perusverenkuva (B-PVK) kertovat munuaisten ja maksan toiminnasta, mahdollisista kroonisista taustataudeista ja maligniteeteista.

Luun muodostumista voidaan seurata osteoblastien muodostamalla seeruminen alkalisella fosfataasilla (S-AFOS), osteokalsiinilla (S-osteokalsiini) sekä prokollageeni 1:n aminoterminaalilla propeptidilla (S-PINP).

Luun hajoamista kuvaavat markerit ovat osteoklastien tuotteita; kollageeni 1:n karboksiterminaalinen telopeptidi (S-ICTP) sekä N-terminaalinen telopeptidi (U-INTP). (Sebestyen ym. 2012)

1.5 Osteoporoosin hoito lapsilla

Osteoporoosin hoito tulee ensisijaisesti kohdistaa sen aiheuttajaan, kuten vitamiinipuutokseen, mutta tietyissä tapauksissa samanaikainen luuntiheyden parantaminen lääkkeellisesti on hyödyllistä. Eniten käytössä olevat lääkkeet ovat bisfosfonaatteja, jotka vastaavat elimistössä luonnollisesti esiintyviä pyrofosfaatteja. Pyrofosfaatti sitoutuu elimistössä kalsiumhydroksiapatiittikiteeseen ja estää sitä liukenemasta. Bisfosfonaatit toimivat samoin, mutta suuremmalla affiniteetilla ja ovat siten pitkäikäisempiä. Bisfosfonaatit vähentävät solutasolla lisäksi osteoklastien aktiivisuutta, rekrytointia ja kypsymistä sekä lisäävät niiden apoptoosia. Näin ollen luukudoksen rakenne ei muutu, mutta uusiutuminen hidastuu ja erityisesti hajoaminen vähenee muodostusta enemmän. Lopputuloksena luuntiheys kasvaa. (Sebestyen ym. 2012)

Bisfosfonaattihoidon indikaatioina lapsilla ovat primaarinen tai sekundaarinen yleistynyt osteoporoosi, paikallinen luutauti, pehmytkudoksen kalkkiutuminen sekä hyperkalsemiat.

Erityisesti osteogenesis imperfectan kohdalla bisfosfonaattien käyttö taudin hoidossa on ollut menestyksekkästä, mutta sekundaarisen osteoporoosin hoitamiseksi niistä on vasta hyvin vähän kokemusta (Mäkitie O 2013)

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tämän tutkielman tarkoitus on käydä läpi Oulun yliopistollisen sairaalan Lastentautien klinikassa bisfosfonaattihoidossa olleet ja olevat potilaat vuosilta 2007-2018. Potilaiden taudin etiologia ja hoidot vaihtelevat. Potilaat ovat saaneet perustaudista riippuen joko suonensisäistä pamidronaatti- tai tsoledronaattihoitoa ennalta laadittujen hoitoprotokollien mukaisesti. Tavoite on koota tiedot esitiedoista, hoidon aloituksesta, etiologisista tutkimuksista, hoidon tuloksista sekä lääkehaittavaikutuksista helposti tarkasteltavaan muotoon.

3 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

3.1 Tutkimusaineisto

Tutkimukseen osallistuvat potilaat ovat syntyneet vuosina 1991–2011 ja bisfosfonaattihoitoja on aloitettu vuodesta 2007 lähtien. Kaikkiaan tutkimuksessa on mukana 38 henkilöä, joista vain 32:lle bisfosfonaattihoito on aloitettu (katso Taulukko 2). Muilla hoito on vasta suunnitteilla, hoitovastuu toistaiseksi toisella sairaalalla tai potilaat eivät ole saapuneet suunniteltuihin hoitoihin. Kaikista potilaista 42 % on miespuolisia ja 58% naispuolisia. Iäksi hoidon aloitushetkellä sovittiin potilaan ikä sillä hetkellä, jolloin hän sai ensimmäisen bisfosfonaattiannoksensa. Noin viidesosa on saanut hoitoa jo ennen seitsemättä ikävuotta, ja noin puolelle tutkituista hoito aloitettiin vasta 12. ikävuoden jälkeen.

Suurin luukatoa aiheuttava ongelma on muusta taudista, kuten kehitysvammasta, johtuva sekundaarinen liikkumattomuus, jolloin potilaat ovat lähes poikkeuksetta riippuvaisia erilaisista liikkumisen apuvälineistä, kuten pyörätuolista. Osteogenesis imperfecta on yleisin primaaristi lapsille osteoporoosia aiheuttava tauti (katso Taulukko 1). Tutkimuksen edetessä myös krooninen osteomyeliitti nousi esiin aineistosta omana kokonaisuutenaan. Tautiryhmään ”Muut” kuuluu tauteja, kuten polyostoottinen fibroottinen dysplasia, osteosarkooma ja myofibromatoosi. Myös pitkäaikaiset kortisonihoidot lasketaan osaksi edellä mainittua tautiryhmää.

Tutkimus aineisto kerättiin ESKO-potilastietokannasta ja käsiteltiin SPSS-ohjelmalla.

Taulukko 2. Tutkimusaineisto

	N = 38
Sukupuoli	
Mies, n (%)	16 (42,1)
Nainen, n (%)	22 (57,9)
Hoito aloitettu	
	32 (84,2)
Ikä hoidon alkaessa	
0-6v, n (%)	6 (18,7)
7-11v, n (%)	11 (34,4)
12-20v, n (%)	15 (46,9)
Liikuntakyky	
Normaali, n (%)	23 (60,5)
Apuvälineitä käytössä, n (%)	15 (39,5)
Perustauti	
Osteogenesis imperfecta, n (%)	10 (26,3)
Liikkumattomuus, n (%)	12 (31,6)
Krooninen osteomyeliitti, n (%)	5 (13,2)
Muut, n (%)	11 (28,9)
Bisfosfonaatti	
Pamidronaatti, n (%)	26 (81,2)
Tsoledronaatti, n (%)	6 (18,8)
D-vitamiinin saanti hoidon alussa, ug (mediaani)	
	20

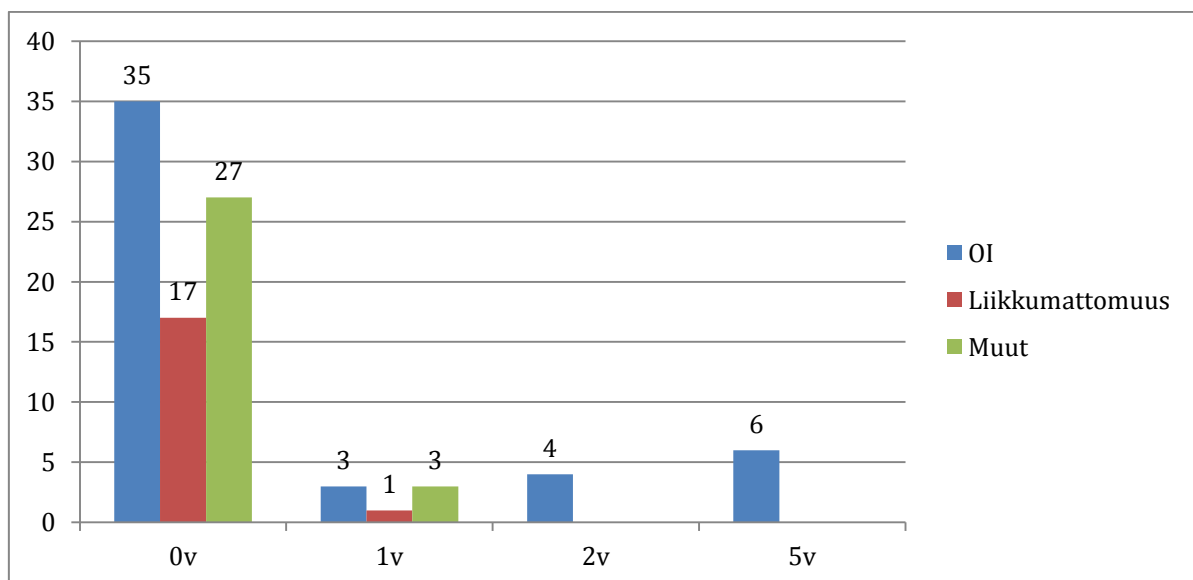
4 TULOKSET

4.1 Osteoporoottiset murtumat eri tautiryhmissä

Osteoporoottiseksi murtumaksi laskettiin kehon pitkän luun pienienergiainen murtuma tai nikamamurtuma. Murtumat tilastoitiin neljässä eri aikapisteessä hoidon aloituksesta lähtien (alkutilanne, 1 vuosi, 2 vuotta, 5 vuotta), ja niihin laskettiin kuuluvaksi aikapisteiden välillä tapahtuneet, vain ja ainoastaan uudet murtumat. Lähtötilanteen murtumiin laskettiin mukaan kaikki ennen hoidon aloitusta tapahtuneet murtumat.

Osteogenesis imperfecta-tautiryhmässä murtumien määrä hoidon alussa oli selkeästi suurin ja muutamissa tapauksissa oli jo heti syntymähetkellä todettavissa pitkien luiden murtumia tai nikamamurtumia. Liikkumattomuus oli aiheuttanut useita murtumia ennen hoidon aloitusta, mutta sen jälkeen ne vähenivät eikä 2v kohdalla niitä ilmaantunut enää lainkaan. Myös tautiryhmässä ”Muut” alkutilanteessa murtumia oli runsaasti, mutta seuranta-aikana niiden ilmaantuminen loppui. Kroonisessa osteomyeliitissä bisfosfonaattihoito aloitettiin usein huomattavasti suurentuneen murtumariskin vuoksi ilman alkuvaiheen murtumia eikä seuranta-aikana ilmaantunut lainkaan murtumia.

Kuva 1: Osteoporoottisten murtumien määrä eri tautiryhmissä hoidon kuluessa



4.2 Luuntiheys DXA-menetelmällä eri tautiryhmissä

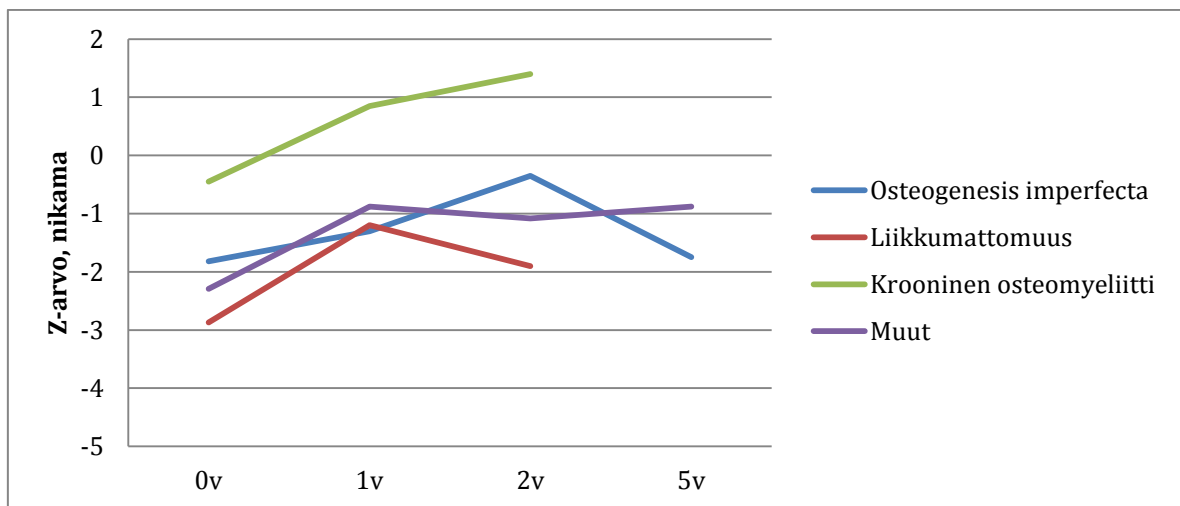
Bisfosfonaattihoidoissa mukana olleiden lasten ja nuorten luuston tilaa seurattiin säännöllisesti kaksiennergiaisella röntgenabsorptiometrillä ja DXA-menetelmällä.

Luuntiheyskuvat otettiin ja analysoitiin Oulun yliopistollisen keskussairaalan isotooppiasastolla ja ohjelmistona käytettiin GE Healthcaren Lunar iDXA-ohjelmistoa, jossa oli sisäänohjelmoidut referenssipopulaatioiden Z-arvojen keskiarvot lapsille ja nuorille. Kyseinen ohjelmisto on ilmoittanut Z-arvot vasta muutaman viime vuoden ajan, joten sitä aiemmista tutkimuksista oli saatavilla vain BMD-arvot.

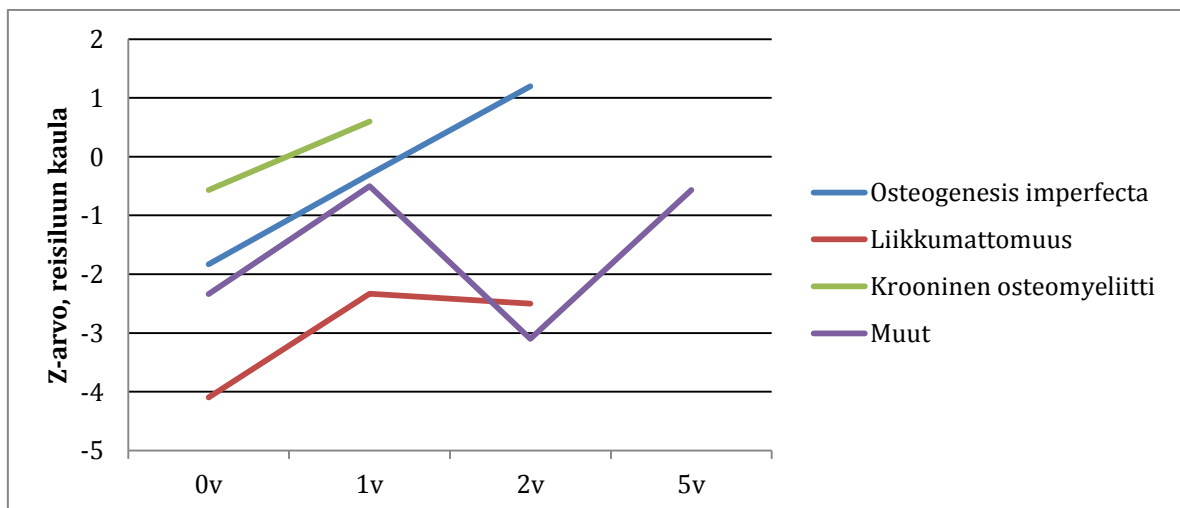
Edellä mainitusta johtuen Z-arvojen saatavuus potilasaineistossa oli heikkoa ja taulukoiden kuvaajat korkeintaan suuntaa-antavia.

Lähes poikkeuksetta sekä reisiluun kaulasta että nikamasta mitattu luuntiheys kohentui lähtötilanteeseen nähden kaikissa tautiryhmissä seuranta-aikana (kuvat 2 ja 3). Reisiluun kaulasta mitatussa luuntiheydessä tautiryhmissä ”Muut” tapahtuva suuri vaihtelu, johtuu yksinomaan pienestä määrästä potilaita, joiden Z-arvot olivat saatavilla.

Kuva 2: DXA Z-arvojen keskiarvot reisiluun kaulassa eri tautiryhmissä



Kuva 3: DXA Z-arvojen keskiarvot nikamassa eri tautiryhmissä hoidon kuluessa

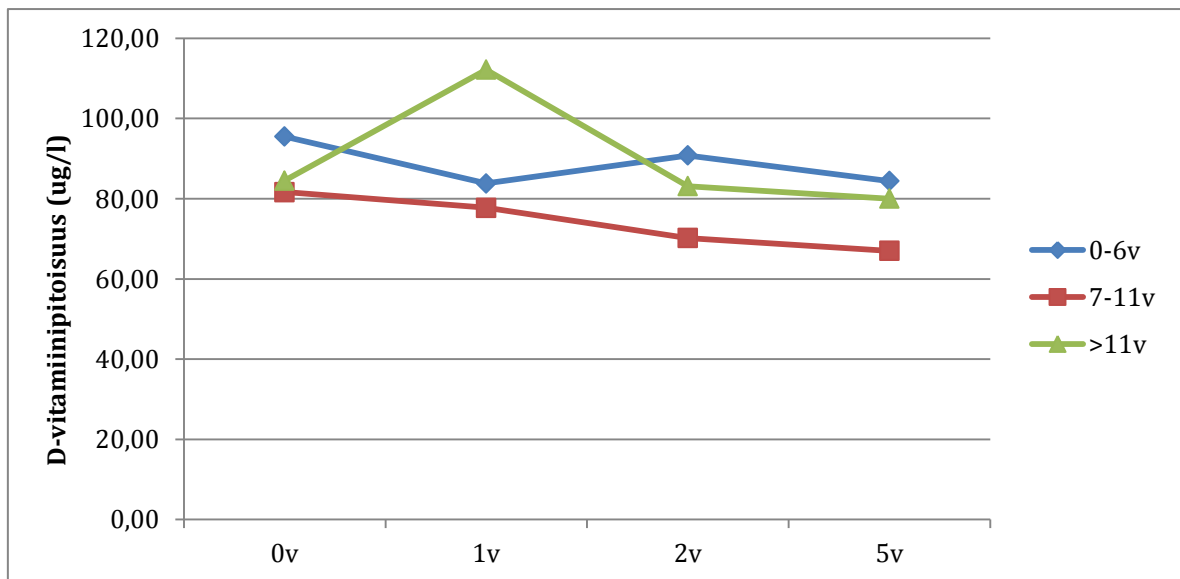


4.3 D-vitamiinipitoisuus

Hoitoprotokollan mukaisesti lasten bisfosfonaattihoitojen yhteydessä D-vitamiinipitoisuutta (S-D-25) ja useita muita verikoearvoja seurattiin säännöllisesti. Tässä tutkimuksessa D-vitamiinipitoisuutta rekisteröitiin neljässä eri aikapisteessä. Alla olevassa kuvassa (kuva 4) potilasaineisto on jaettu kolmeen eri ikäryhmään perustaudista riippumatta ja laskettu kunkin ikäryhmän D-vitamiinipitoisuuden keskiarvo kussakin aikapisteessä.

Löydösten perusteella pitoisuus kussakin ikäryhmässä laskee hoidon kuluessa. D-vitamiinipitoisuuden tavoitetaso (80nmol/l) alapuolelle meni todennäköisimmin 7-11v lapsi. Yhtäkään D-vitamiinimyrkytystä ei todettu. Bisfosfonaatti-hoitoprotokollan mukaisesti kalsiumin saantia nostetaan kaksi viikkoa ennen lääkkeen annostelua.

Kuva 4: D-vitamiinipitoisuus eri ikäryhmissä hoidon kuluessa

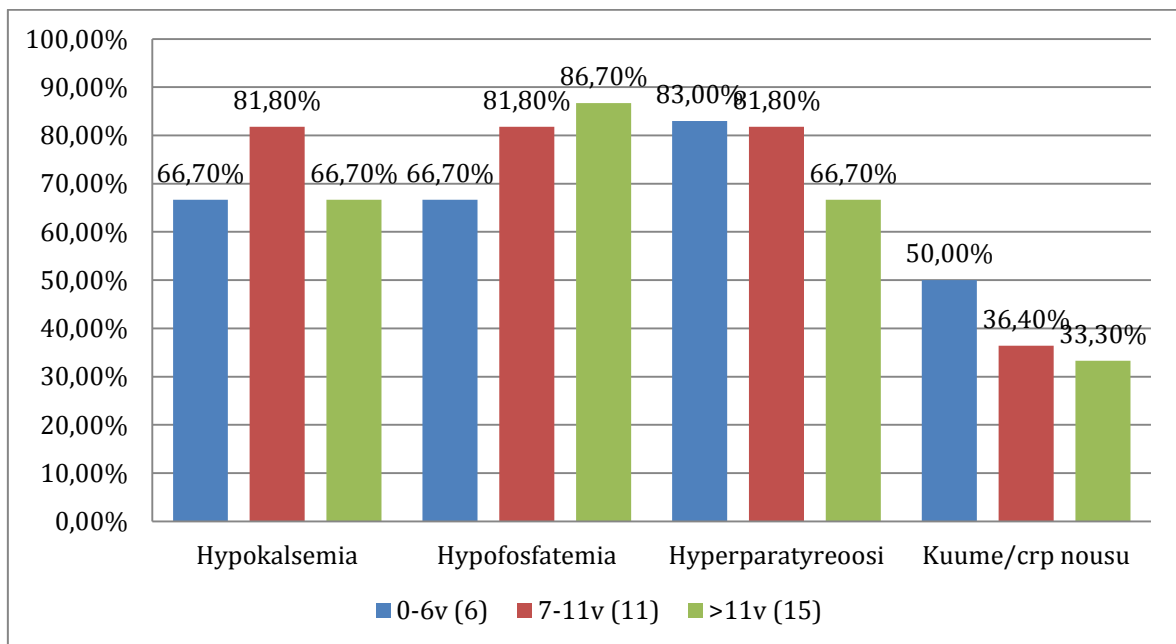


4.4 Bisfosfonaattien haittavaikutukset

Bisfosfonaattihoidoille tyypillisiä haittavaikutuksia ovat hypokalsemia, hypofosfatemia, hyperparatyreoosi eli lisäkilpirauhasen liikatoiminta sekä kuumereaktio tai crp-arvon nousu. Ionisoitua kalsiumia (S-Ca-Ion), fosfaattia (P-Pi), lisäkilpirauhashormonia (fP-PTH) sekä crp-arvoa (S-CRP) seurattiin otetuista verikokeista bisfosfonaattihoitojakson aikana ja kaksi viikkoa sen jälkeen. Muutokset kirjattiin ”kyllä/ei” sen mukaan, oliko mitatuissa arvoissa yhtäkään viitealueelta poikkeavaa arvoa.

Haittavaikutusten suhteelliset osuudet on merkattu alla olevaan kuvaan (kuva 5). Noin 70-80 % koko tutkimuspopulaatiosta ikäryhmästä riippumatta sai jonkinasteisia veriarvomuutoksia hoidon aikana, mutta kuume tai tulehdusarvon muutoksia sai vain 30-50% kaikista tutkituista. Absoluuttisesti hypofosfatemiaa esiintyi 26 potilaalla, hyperparatyreoosia 24:llä, hypokalsemiaa 23:lla ja kuumereaktiota/crp:n nousua 12:sta.

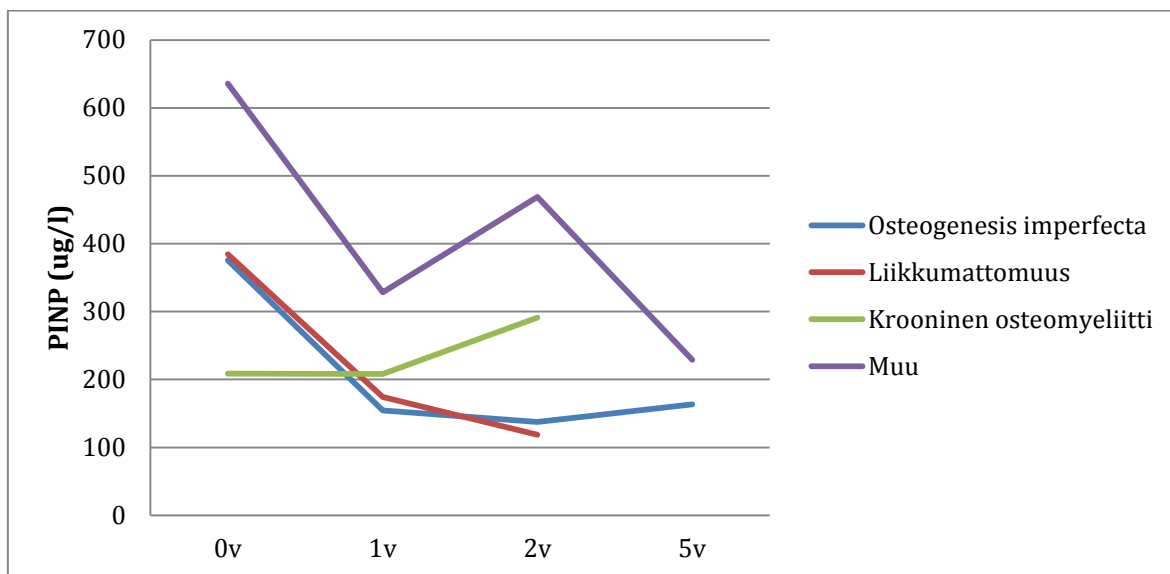
Kuva 5: Bisfosfonaattien haittavaikutukset ikäryhmittäin



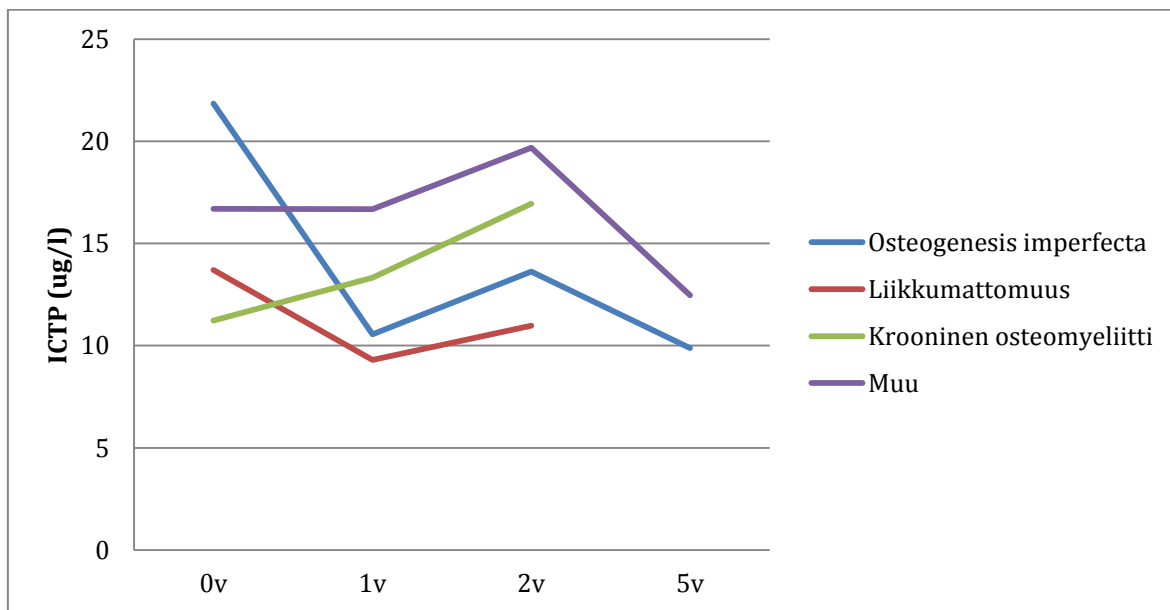
4.5 Luustometabolian muutokset

Tutkimuksessa kartoitettiin myös luuston metaboliasta kertovien merkkiaineiden pitoisuuksien vaihtelua hoidon kuluessa. Sekä PINP:n että ICTP:n viitealueet vaihtelevat iän ja sukupuolen mukaisesti. Alla esitetään eri aikapisteissä kerätyt merkkiainepitoisuuksien keski-arvot perustaudin mukaan (kuvat 6 ja 7) sekä ikäryhmittäin (kuvat 8 ja 9) jaoteltuna.

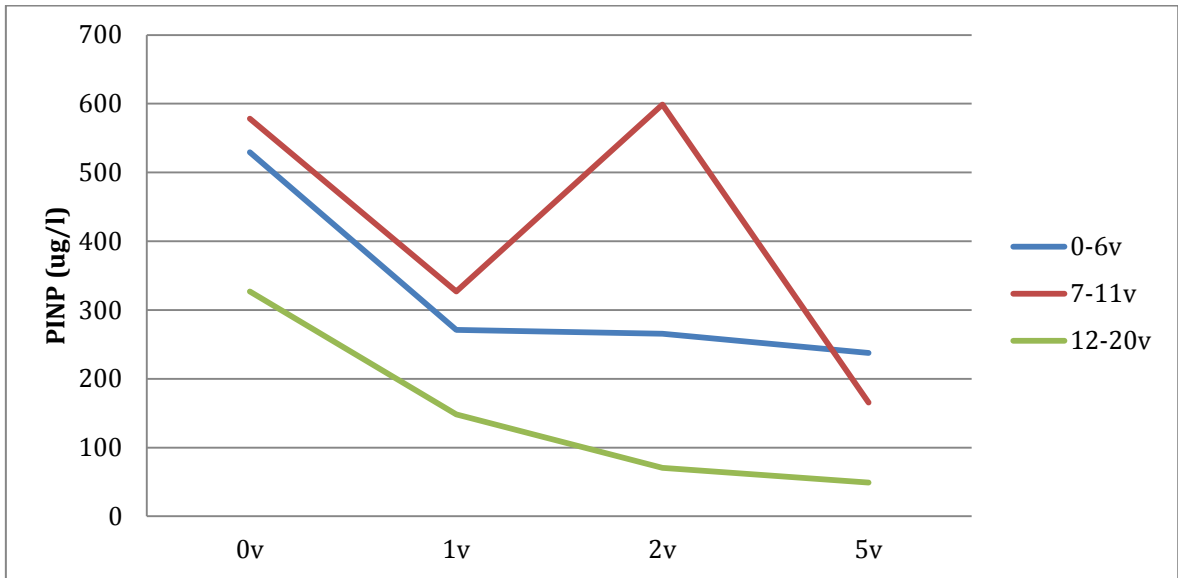
Kuva 6: PINP-pitoisuuden keskiarvo eri tautiryhmissä hoidon kuluessa



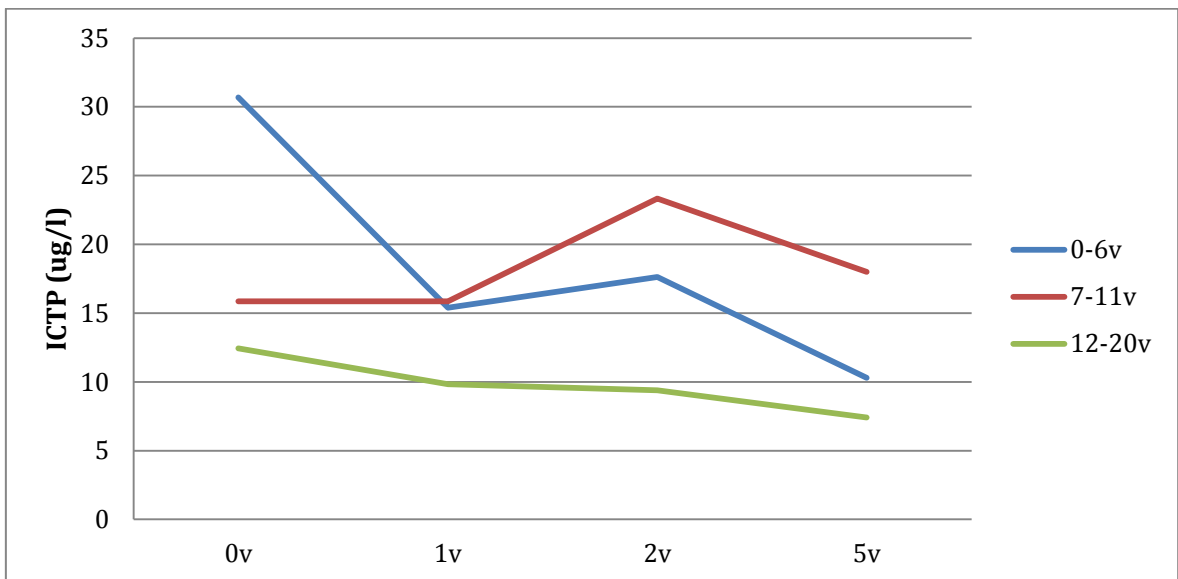
Kuva 7: ICTP-pitoisuuden keskiarvo eri tautiryhmissä hoidon kuluessa



Kuva 8: PINP-pitoisuuden keskiarvo eri ikäryhmissä hoidon kuluessa



Kuva 9: ICTP-pitoisuuden keskiarvo eri ikäryhmissä hoidon kuluessa



5 POHDINTA

Tämän tutkimuksen aineisto koostui pienestä 38 hengen aineistosta, joista vasta 32:lle oli aloitettu bisfosfonaattihoito. Hoidon indikaatioita oli useita. Absoluuttisesti eniten murtumia lähtötilanteessa oli osteogenesis imperfecta-tautiryhmän potilailla, ja heillä murtumia myös ilmaantui tasaisesti seuranta-aikana. Muiden tautiryhmien kohdalla murtumien ilmaantuminen seuranta-aikana väheni runsaasti.

Jokaisen ikäryhmän kohdalla D-vitamiinipitoisuus laski tasaisesti lähtötilanteeseen nähden huolimatta jatkuvasta säännöllisestä D-vitamiinisubstituutiosta. Hienoinen lasku saattaa selittyä hoitomyöntyvyyteen liittyvänä virheenä. Kullekin potilaalle oli määritelty henkilökohtainen päivittäinen D-vitamiiniannos. D-vitamiinin päivittäisen saannin mediaaniannos tutkimusaineistossa oli 20 mikrogrammaa.

Bisfosfonaattien tunnetuista haittavaikutuksista seurasimme hypofosfatemiaa, hypokalsemiaa, hyperparatyreoosia sekä kuumereaktiota/crp:n nousua. Tilastointi tapahtui yksinomaan verikoetulosten perusteella, jotka useimmilla potilailla lääkeseurauksen aikana heilahtivat vain vähäisesti vaikuttamatta varsinaisesti kliiniseen tilanteeseen, mutta näkyen positiivisena muutoksena tilastoissa. Vain muutamien tapausten kohdalla hoito aiheutti niin merkittävän kuumereaktion tai veriarvomuutoksen, että normaaliprotokollasta poikettiin ja hoitoa muutettiin esimerkiksi keskeyttämällä hoito tai antamalla korvaavaa hivenainetta. Selkeää eroa eri ikäryhmien välillä ei haittavaikutusprofiilissa ollut kuumeen tai crp-arvon nousun ollessa harvinaisin haitta. Haitoista huolimatta bisfosfonaattihoidot ovat lapsilla ja nuorilla hyvin siedettyjä, mutta annostelu vaatii tarkkaa seurantaa.

Sekä luun osteoblastiaktiivisuutta kuvaava PINP-pitoisuus että osteoklastiaktiivisuutta kuvaava ICTP-pitoisuus vähenivät ikäryhmien välisessä vertailussa lähtötilanteeseen nähden – vain ikäryhmä 7-11-vuotiaat oli ICTP-pitoisuuden suhteen poikkeus. Etenkin ICTP-pitoisuuden lasku bisfosfonaatin hoidon myötä oli odotettu ja toivottu lopputulos.

Tutkimuksen heikkouksia ovat tutkimuspopulaation pieni koko sekä puutteellisesti tilastoidut tiedot. Bisfosfonaattihoidoissa olevien potilaiden kohdalla etenkin D-vitamiinipitoisuuden, Ca-Ion-pitoisuuden, haittavaikutusten sekä luustontiheysmittaustulosten järjestelmällinen seuranta ja kirjaaminen potilastietoihin olisi tärkeää. Pienen aineiston vuoksi osteoporoosia aiheuttavia primaaritauteja sekä eri-ikäisiä potilaita on runsaasti, mikä osaltaan vaikeuttaa tulkintaa.

LÄHDELUETTELO

- Baroncelli GI & Bertelloni S (2014). The use of bisphosphonates in pediatrics. *Hormone research in paediatrics*, 82: 290-302.
- Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J & Jones G ym. (2014). Fracture Prediction and the Definition of Osteoporosis in Children and Adolescents: The ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry* 17(2): 275-280.
- Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G & Keckskemethy HH ym. (2014). Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents: The Revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry* 17(2): 225-242.
- Ebetino FH, Hogan AM, Sun S, Tsoumpra MK, Duan X, Triffitt JT ym. (2011). The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 49: 20-33.
- Kröger L & Arokoski P (2004). Lapsuusiän krooniset sairaudet ja luusto. *Duodecim* 120(18): 2180-2188.
- Mäkitie O (2013). Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. *Nature reviews rheumatology* 9: 465-475.
- Mäkitie RE, Kämpe AJ, Taylan F & Mäkitie O (2017). Recent discoveries in monogenic disorders of childhood bone fragility. *Current osteoporosis reports*, 15(4): 303-310.
- NIH Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy (2001). *JAMA* 285(6): 785-795.
- Sebestyen JF, Srivastava T & Alon US (2012). Bisphosphonates Use in Children. *Clinical pediatrics* 51(11): 1011-1024.
- Thandrayen K, Norris SA & Pettifor JM (2009). Fracture rates in urban South African children of different ethnic origins: The birth to twenty cohort. *Osteoporosis international* 20(1):47-52.