

DAPHO-vejledning

Profylakse og behandling af nedsat knoglemineralindhold hos børn og unge med kræft

Arbejdsgruppens medlemmer: Karen Schow Jensen, Kaspar Sørensen, Sine Lykkedegn, Christina Friis Jensen, Anders Jørgen Schou, Bente Langdahl, Niels Birkebæk og Birgitte Klug Albertsen.

Indhold

- Baggrund
- Symptomer
- Udredning ved diagnose og under behandling
- Profylakse ved diagnose og under behandling
 - Præparater
 - Parenteral ernæring
- Profylakse og opfølgning efter endt behandling
- Interessekonflikter
- Referenceliste
- Appendix

Denne kliniske retningslinje er vejledende, og der kan forekomme klinisk velbegrundede afvigelser herfra på de behandlende afdelinger. Vejledningen er godkendt til DAPHO samarbejdssymposium april 2023.

Baggrund

Denne kliniske retningslinje omhandler profylakse mod og behandling af nedsat knoglemineralindhold hos børn og unge under og efter behandling for kræft i Danmark.

Der er mange risikofaktorer for nedsat knoglemineralindhold hos børn med kræft. Risikofaktorerne kan være relateret til genetik, livsstilsfaktorer, kræftsygdommen i sig selv og den onkologiske behandling med direkte og indirekte effekter på knoglemineralindholdet (tabel 1).

Nedsat knoglemineralindhold (BMD) hos børn er defineret ved en alders og køns justeret Z-score ≤ -2.0 , målt ved DXA-scanning.

Tabel 1. Risikofaktorer for nedsat knoglemineralindhold hos børneonkologiske patienter

Risikogrupper	Eksempler på risikofaktorer	Referencer
Genetiske/familiære faktorer af betydning for knoglemineralindholdet	• Osteoporose i familien • Mørk hud på nordlige breddegrader • Lille og spinkelt skelet	(1-3)
Livsstilsfaktorer, der nedsætter knoglemineralindholdet	• Rygning og alkohol • Mangel på energi og næringsstoffer (f.eks. kalk, D-vitamin og phosphat) • Mangel på solesponering (D-vitamin mangel) • Nedsat fysisk aktivitet f.eks. pga inaktivitet og sengeleje	(1, 4, 5)
Onkologisk behandling med direkte effekt på knoglemineralindholdet	• Behandling med glukokortikoider • Behandling med MTX • Stråleterapi af skelettet	(1, 6-11)
Onkologisk behandling med indirekte effekt på knoglemineralindholdet	• Kraniel-bestråling og/eller hypofyse-kirurgi kan føre til mangel på væksthormon og hypogonadotrop hypogonadisme • Gonadebestråling eller bestråling af sarcomer i bækkenområdet kan føre til hypergonadotrop hypogonadisme • Alkylerende behandling (som cyclophosphamid og ifosfamid), kan reducere BMD via toksisk effekt på gonader (medførende hypergonadotrop hypogonadisme med lavt testosteron/ østradiol) eller nyrer (medførende renalt phosphat tab)	(10, 12-16)

Symptomer

Der er oftest ingen symptomer før en eventuel fraktur. Opmærksomhed på uspecifikke rygsmærter.

Rygsmærter skal tages alvorligt og på vid indikation føre til billeddiagnostik obs. vertebral kompressionsfraktur.(17)

Med tiltagende nedsat BMD forekommer øget risiko for spontane eller usædvanlige frakturer som for eksempel vertebral kompressionsfraktur (symptomatisk eller asymptomatisk) og lav-energi underarmsfraktur (18). Osteoporose hos børn defineres som signifikant nedsat knoglemineralindhold kombineret med signifikant fraktur-anamnese.(19, 20)

Signifikant nedsat knoglemineralindhold: BMD (Z-score $\leq$ -2) målt ved DXA-scanning.

Signifikant fraktur-anamnese: sammenfald i columna (vertebral kompressionsfraktur) eller lav-energi fraktur i ekstremiteter: 1 brud på lange rørknogler i benene eller 2 brud på lange rørknogler i armene påvist ved konventionelle røntgen undersøgelser.

Udredning ved diagnose og under behandling

Alle patienter skal på tidspunktet for den onkologiske diagnose undersøges med D-vitamin status, samt behandles og monitoreres for evt. D-vitamin mangel.

Tabel 2. Udredning ved diagnose og under behandling.

Alle patienter	
D-vitamin status (S-25(OH)D, calcium, fosfat, basisk fosfatase, PTH, magnesium og kreatinin)*	Ved S-25(OH)D < 25 nmol/l opstart behandling og monitorering iht. DPS-instruks(21) Ved S-25(OH)D > 25 nmol/l, men < 50 nmol/l, profylakse iht. tabel 4 med 20 µg D-vitamin dagligt. Monitorering iht. DPS-instruks(21) Ved S-25(OH)D > 50 nmol/l, profylakse iht. tabel 4 med 20 µg D-vitamin dagligt.
Optimering af livsstilsfaktorer	Ernæring Motion Undgå rygning
Ved mistanke om nedsat BMD	
DXA-scanning	Symptomer der giver mistanke om nedsat BMD under behandlingen: • Fraktur uden relevant traume
Ved udvikling af køns- og væksthormon mangeltilstande	
Korrektion af køns- og væksthormon mangeltilstande	I samarbejde med pædiatrisk endokrinolog

*Ved uafklaret problemstilling kan suppleres med urinundersøgelse: fosfat/kreatinin, calcium/kreatinin, magnesium/kreatinin med henblik på abnorm renal udskillelse, normalværdier se appendix.

Ved uafklaret hypophosphatæmi med høj udskillelse af fosfat kan der suppleres med serum FGF 23.

Hvis D-vitaminstatus afviger fra det forventede (tabel 3) og ikke entydigt tyder på D-vitamin mangel kontakt da endokrinologisk speciallæge med henblik på videre udredning og behandling.

Tabel 3. Forventede abnormiteter ved D-vitamin mangel.

	D-vitamin mangel		
	Let	Moderat	Svær
S-25(OH)D nmol/l	25-49	10-24	<10
P-Ca ion	N/lav	N/lav	lav
P-Phosphat	N/lav	lav	lav
P-Basisk fosfatase	N/høj	høj	høj
S-PTH	N/høj	høj	høj

Modificeret efter retningslinje fra Dansk Pædiatrisk Selskab(21).

Profylakse ved diagnose og under behandling

Tabel 4. Profylaktisk behandling med kalk og D-vitamin bør tilbydes alle børneonkologiske patienter med halvårlig kontrol af D vitamin status.(22)

Alder	Anbefalet dagligt calciumindtag ^a	Anbefalet dagligt D-vitaminindtag ^b	Daglig dosering ved indtag af under 500 ml mælk/dag ^c	Daglig dosering ved indtag af minimum 500 ml mælk/dag ^c
1-5 år	600 mg	20 µg	Flydende: 1 brusetablet Calcium-Sandoz og 10 dråber D-vitamin eller Tyggetabletter: 1 Unikalk Silver og 5 dråber D-vitamin	Flydende: 10 dråber D-vitamin
6-17 år	700-900 mg	20 µg	Flydende: 2 brusetabletter Calcium-Sandoz og 10 dråber D-vitamin eller Tyggetabletter: 2 Unikalk Silver eller Tabletter: 2 Unikalk Silver	Flydende: 1 brusetablet Calcium-Sandoz og 10 dråber D-vitamin eller Tyggetabletter: 1 Unikalk Silver og 5 dråber D-vitamin eller Tabletter: 1 Unikalk Forte

a) <https://pro.medicin.dk/>

- b) Der anbefales et dagligt D-vitamintilskud på 20 µg til børn med øget risiko for fraktur og/eller osteoporose hele året.(21)
- c) Eller mælkeprodukter med et calciumindhold svarende til 500 ml mælk. 500 ml mælk giver ca. 600 mg calcium.(23)

Præparater

D-vitamin produkter:

D-dråber 10 dråber = 20 µg

Calcium produkter:

Calcium-Sandoz® 1 brusetablet = 500 mg calcium

Kombinerede produkter:

Unikalk Forte 1 tablet = 400 mg calcium og 19 µg D-vitamin

Unikalk Silver 1 tablet = 400 mg calcium og 10 µg D-vitamin

Unikalk Silver 1 tyggetablet = 400 mg calcium og 10 µg D-vitamin

Parenteral ernæring

SmofKabiven anvendes fra alder 2 år/vægt >15 kg. Ved yngre børn anvendes apotekets PN-blandinger. SmofKabiven indeholder calcium, magnesium og fosfat som anført i tabel 5, men det er som anført muligt at tilsætte ekstra calcium og fosfat. Det daglige anbefalede indtag er anført i tabel 6.

SmofKabiven indeholder ikke D-vitamin, men det er muligt at tilsætte Vitalipid adult eller infant med mulighed for at give op til 10 µg D2/døgn. Det skal afklares om vitalipid tilsættes fra hospitalsapoteket rutinemæssigt eller tilsættes i afdelingen.

Tabel 5. Indehold i SmofKabiven pr. pose. Modifieret fra pro.medicin.dk

SmofKabiven indhold pr. pose:	493 ml	986 ml	1.477 ml	1.970 ml	2.463 ml
Calcium	1,3 mmol	2,5 mmol	3,8 mmol	5 mmol	6,2 mmol
Magnesium	2,5 mmol	5 mmol	7,5 mmol	10 mmol	12 mmol
Fosfat	6 mmol	12 mmol	19 mmol	25 mmol	31 mmol
Højst tilladte additive mængde pr. pose:	493 ml	986 ml	1.477 ml	1.970 ml	2.463 ml
Calcium	1,2 mmol	2,5 mmol	3,7 mmol	5 mmol	6,3 mmol
Magnesium	0 mmol	0 mmol	0 mmol	0 mmol	0 mmol
Fosfat	1,5 mmol	3 mmol	3,5 mmol	5 mmol	6,5 mmol

Tabel 6. Anbefalet indtag af calcium, fosfat, magnesium og Vitamin D til børn på parenteral ernæring. Modifieret fra ESPGHAN guidelines(24, 25)

Alder	Anbefalet parenteralt indtag i mmol (mg)/kg/døgn	
--------------	--	--

	Calcium	Phosphat	Magnesium	Vitamin D*
0-6 mdr.	0.8-1.5 (30-60)	0.7-1.3 (20-40)	0.1-0.2 (2.4-5)	400 IU/døgn (10 µg/døgn) eller 40-150 IU/kg/døgn (1-3.75 µg/kg/døgn)
7-12 mdr.	0.5 (20)	0.5 (15)	0.15 (4)	
1-18 år	0.25-0.4 (10-16)	0.2-0.7 (6-22)	0.1 (2.4)	400-600 IU/døgn (10-15 µg/døgn)

*Patienter med S-25(OH)D < 50 nmol/l, forsøg på yderligere D vitamin tilskud evt. per oralt hvis muligt.

Calcium 1 mmol = 40 mg

Magnesium 1 mmol = 24.3 mg

Phosphat 1 mmol = 31 mg

Profylakse og opfølgning efter endt behandling

Tabel 7. Profylakse og opfølgning efter endt behandling

Efter endt behandling	
Fortsæt profylaktisk behandling	
Fortsæt D-vitamin profylakse i ny dosering og uændret calcium indtag	D-vitamin 10 µg dagligt Calcium 600-900 mg dagligt (mælkeprodukter eller tb. Calcium)
Tjek D-vitamin status årligt i december – januar (½ årligt ved obs. compliance problem) de første 3 år efter endt behandling	Ved S-25(OH)D < 50 nmol/l opstart behandling og monitorering iht. DPS-instruks
Opfordre til knoglevenlig livsstil	Undgå rygning og alkohol Fysisk aktivitet
Indikation for DXA-scanning (26, 27)	
Fraktur uden relevant traume	- Henvis til børneendokrinolog, der skal tages stilling til, om der er indikation for bisfosfonat-behandling - Sikre at profylaktisk behandling er sufficient - Sikre korrektion af køns- og væksthormon mangeltilstande

Interessekonflikter

Ingen.

Referenceliste

1. K. Wasilewski-Masker *et al.*, Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* **121**, e705-713 (2008).
2. M. A. den Hoed *et al.*, Genetic variation and bone mineral density in long-term adult survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* **63**, 2212-2220 (2016).
3. H. M. Bloomhardt *et al.*, Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer* **126**, 202-210 (2020).
4. U. M. Pirker-Frühauf, J. Friesenbichler, E. C. Urban, B. Obermayer-Pietsch, A. Leithner, Osteoporosis in children and young adults: a late effect after chemotherapy for bone sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* **470**, 2874-2885 (2012).
5. P. Frisk, J. Arvidson, O. Ljunggren, J. Gustafsson, Decreased bone mineral density in young adults treated with SCT in childhood: the role of 25-hydroxyvitamin D. *Bone Marrow Transplant* **47**, 657-662 (2012).
6. P. Vestergaard, L. C. Laursen, P. Schwarz, K. Brixen, [Glucocorticoid-induced osteoporosis. Occurrence, prophylaxis and treatment]. *Ugeskrift for læger* **167**, 898-900 (2005).
7. P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde, [Osteoporosis and fractures associated with drugs]. *Ugeskrift for læger* **170**, 1550-1555 (2008).
8. K. Mandel, S. Atkinson, R. D. Barr, P. Pencharz, Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **22**, 1215-1221 (2004).
9. A. Sala, R. D. Barr, Osteopenia and cancer in children and adolescents: the fragility of success. *Cancer* **109**, 1420-1431 (2007).
10. S. Benmiloud *et al.*, Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma during childhood. *Horm Res Paediatr* **74**, 241-250 (2010).
11. M. Le Meignen *et al.*, Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. *Blood* **118**, 1481-1489 (2011).
12. J. G. Gurney *et al.*, Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* **97**, 663-673 (2003).
13. I. Odame *et al.*, Osteopenia, physical activity and health-related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood. *Pediatr Blood Cancer* **46**, 357-362 (2006).
14. W. Chemaitilly *et al.*, Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol* **33**, 492-500 (2015).
15. D. A. Siegel *et al.*, Risk factors and surveillance for reduced bone mineral density in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* **64**, (2017).
16. J. G. Gurney *et al.*, Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer* **61**, 1270-1276 (2014).
17. L. M. Ward *et al.*, Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res* **33**, 1435-1443 (2018).
18. T. B. Haddy, R. B. Mosher, G. H. Reaman, Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *The oncologist* **6**, 278-285 (2001).
19. F. Rauch *et al.*, Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* **11**, 22-28 (2008).

20. <https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Pediatric-1.pdf>. (2019).
21. https://www.paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2021/DPS_Klinisk_retningslinje_D-vitaminmangel_og_rakitis_Revideret_240121.pdf. (2021).
22. R. Bhandari *et al.*, Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in long-term childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* **68**, e29048 (2021).
23. <https://frida.fooddata.dk/food/lists/parameters/108?#parameter108>.
24. W. Mihatsch *et al.*, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr* **37**, 2360-2365 (2018).
25. J. Bronsky, C. Campoy, C. Braegger, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr* **37**, 2366-2378 (2018).
26. J. E. van Atteveld *et al.*, Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**, 622-637 (2021).
27. http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/cog_ltfu_guidelines_v5.pdf, (2018).
28. V. Matos *et al.*, Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* **131**, 252-257 (1997).

Appendix

Reference niveau (5th og 95th persentiler) for urin phosphat/kreatinin, calcium/kreatinin, og magnesium/kreatinin ratio efter aldersgruppe(28)

	Urin Phosphat /Kreatinin mol/mol (mg/mg)		Urin Calcium/Kreatinin mol/mol (mg/mg)		Urin Magnesium/Kreatinin mol/mol (mg/mg)	
Alder (år)	5th	95th	5th	95th	5th	95th
<1	1.2 (0.34)	19.0 (5.24)	0.09 (0.03)	2.2 (0.81)	0.4 (0.10)	2.2 (0.48)
1-2	1.2 (0.34)	14.0 (3.95)	0.07 (0.03)	1.5 (0.56)	0.4 (0.09)	1.7 (0.37)
2-3	1.2 (0.34)	12.0 (3.13)	0.06 (0.02)	1.4 (0.50)	0.3 (0.07)	1.6 (0.34)
3-5	1.2 (0.33)	8.0 (2.17)	0.05 (0.02)	1.1 (0.41)	0.3 (0.07)	1.3 (0.29)
5-7	1.2 (0.33)	5.0 (1.49)	0.04 (0.01)	0.8 (0.30)	0.3 (0.06)	1.0 (0.21)
7-10	1.2 (0.32)	3.6 (0.97)	0.04 (0.01)	0.7 (0.25)	0.3 (0.05)	0.9 (0.18)
10-14	0.8 (0.22)	3.2 (0.86)	0.04 (0.01)	0.7 (0.24)	0.2 (0.05)	0.7 (0.15)
14-17	0.8 (0.21)	2.7 (0.75)	0.04 (0.01)	0.7 (0.24)	0.2 (0.05)	0.6 (0.13)