

Knochen-Gesundheit und -Krankheit im Kindesalter

*Nachmittags-Symposium
KSGR
Osteoporose
4.2.2010*

Bei uns sind Sie in besten Händen

michael.steigert@ksgr.ch

Take Home Messages für den eiligen Leser

*Pediatric bone disease is
chronically underestimated*

*Senile osteoporosis is a
pediatric disease*

Bone Modeling und Remodeling

Modeling: Knochenaufbau

Bone formed at one site and broken down in different site -> shape and position is changed.

Remodeling: Knochenumbau

removal and replacement at the same site

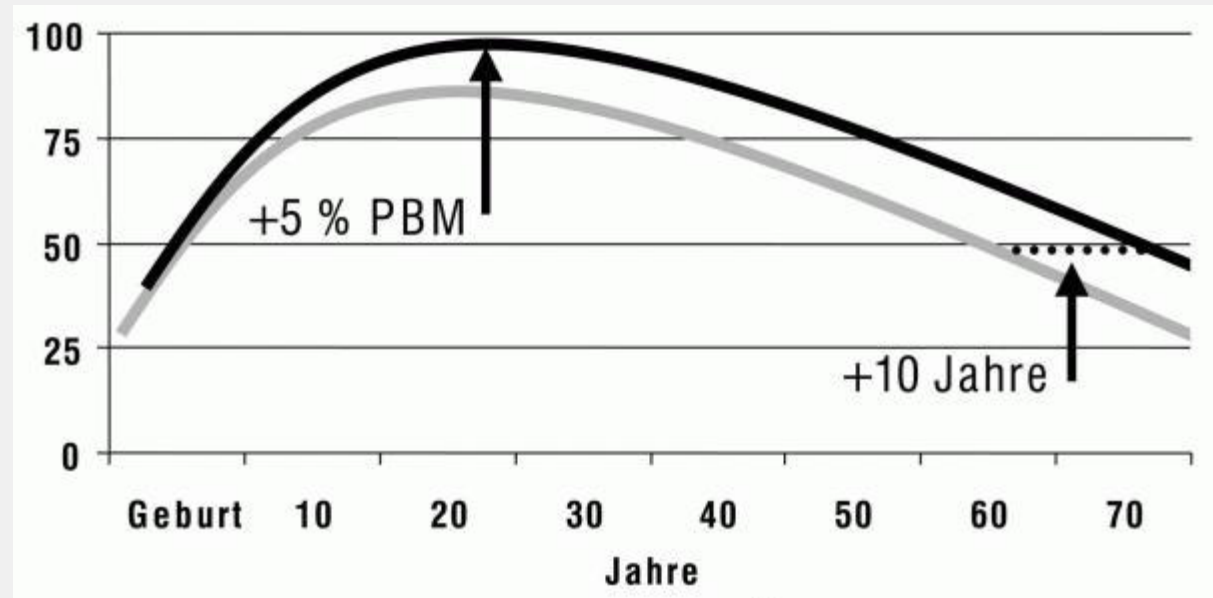
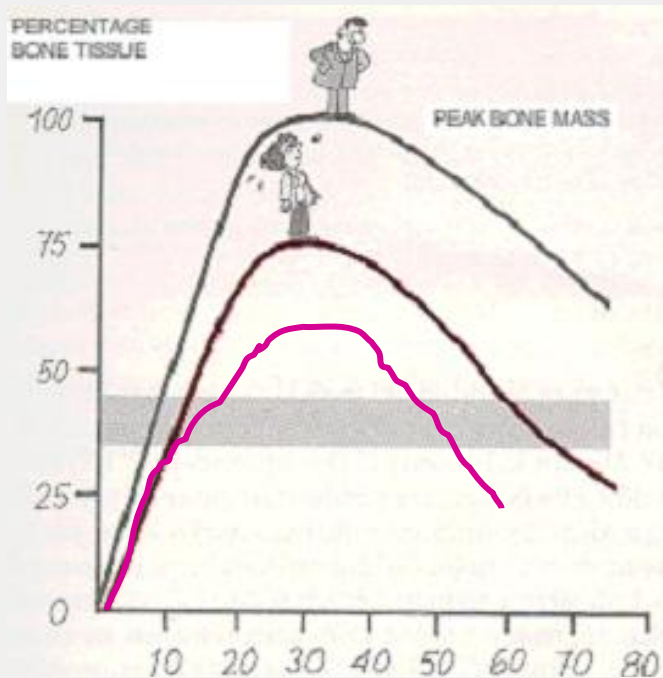
Skelett-Funktionen im Kindesalter

- Wachstum
- Akkumulation von Knochenmasse (Reserve)
- Mechanischer Schutz / Stabilität
- Calcium- und Phosphat-Speicher

Hormonelle Regulation des Knochenstoffwechsel

- Primär: Serum- Ca^{2+} - und PO_4^{2-} -Homöostase
zur Sicherung vitaler Funktionen
- > Hypocalciämie -> Mobilisation aus Knochen
- > chronischer Ca-Mangel
- > Demineralisation

Bone Mass Accrual und Peak Bone Mass



PBM ↑ +5 %
PBM ↓ -5%

-> Fraktur-Risiko-Zone ca zehn Jahre später erreicht
-> Fraktur-Risiko-Zone zehn Jahre früher erreicht?

Bei uns sind Sie in besten Händen

Modulatoren der Knochenmasse

Genetik

Endokrine

- Steroide (GC, T, E)
- WF
- Schilddrüse

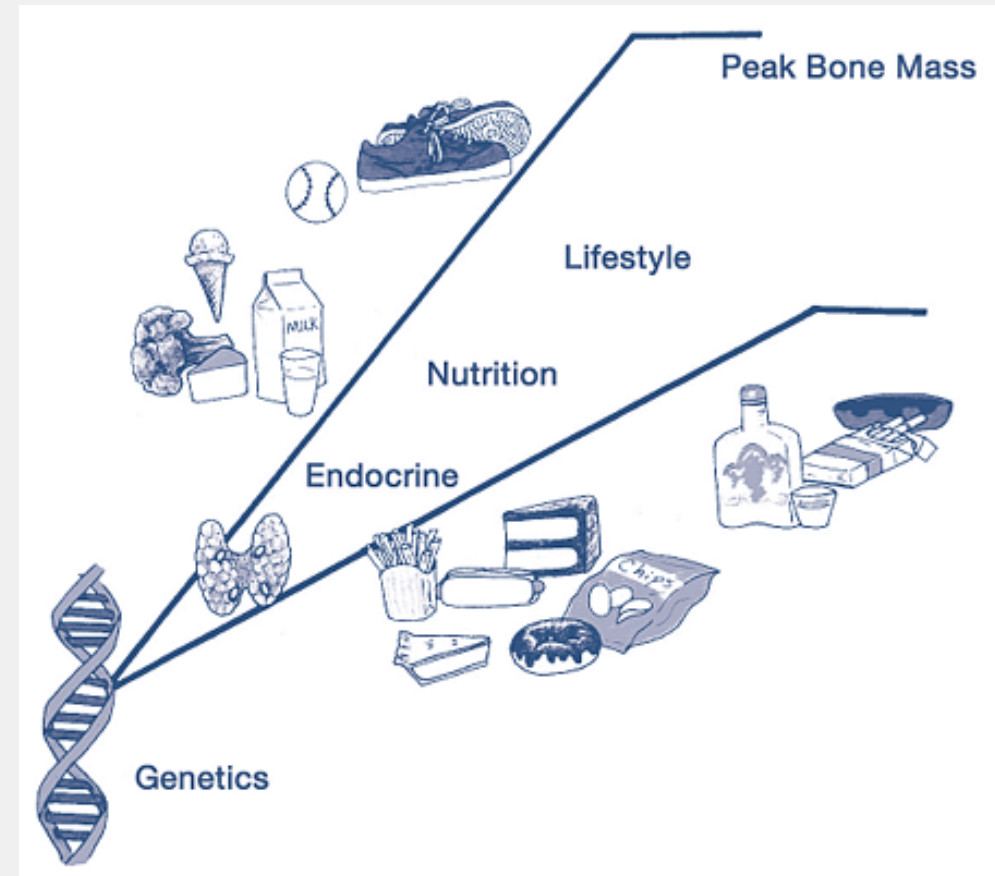
Nutrition

- Kalorienzufuhr
- Proteinzufuhr
- Kalziumzufuhr
- Vitamin D-Zufuhr

Bewegung

Noxen

- Rauchen
- Alkohol
- Kohlesäurehaltige Getränke



Skeletal benefits from calcium supplementation

<i>Studie</i>	<i>n</i>	<i>Alter (Jahre)</i>	<i>Dauer (Monate)</i>	<i>Ca (mg/d)</i>	<i>% BMD- Increase</i>
<i>Bonjour (1997)</i>	149	6,6–9,4	12	850	9,0
<i>Chan (1995)</i>	48	9–13	12	700	9,4
<i>Johnston (1992)</i>	140	6–14	36	1000	2,8
<i>Lee (1995)</i>	162	7	18	300	3,1
<i>Lloyd (1993)</i>	94	11,9 ± 0,5	18	500	2,9

Calcium supplementation enhances bone mass accrual during administration, with a sustained benefit observed using milk-based calcium but not calcium salts

Bei uns sind Sie in besten Händen

Skeletal benefits from calcium supplementation are limited in children with calcium intakes near 800 mg daily

Background

Data in Ca Supplementation has not helped to clarify whether there is a benefit in healthy children already receiving the Ca RDI and whether any benefit is sustained after intervention.

Hypothesis

Calcium from milk minerals but not calcium carbonate will be sustained after supplementation was discontinued.

Methods

Patients: 99 pre-pubertal boys and girls 5-11 years on normal diet (~800mg Ca/d)

Randomisation: 800 mg Ca/d from milk, calcium carbonate, or placebo in a 10-month double blind study with follow-up period 12months

Results

no differences in increments in BMC or bone dimensions during or after supplementation

Conclusion

In healthy children on a normal diet, Ca supplementation with milk minerals or calcium carbonate does not appear to produce biologically meaningful benefits to skeletal health.

Zusammenfassung: Kalzium-Supplementierung in der Pädiatrie

- bei adäquater Ernährung nicht notwendig zum Erreichen des RDI
- kein Effekt auf BMD_{LWS}
- kein Effekt auf $BMD_{Schenkelhals}$
- geringer Effekt auf $BMD_{Vorderarm}$ wsh irrelevant für Fx-Risiko
- Ca-Einnahme über 800mg evtl. sinnvoll bei niedriger VitD-Einnahme
- Körperliche Aktivität: besserer Effekt als Ca-Supplementierung.
- > Ca als erste Empfehlung zur Osteoporose-Prävention:
aufgrund heutiger Datenlage nicht mehr zu rechtfertigen.
- > Doppelblindstudien: hohe Ca-Zufuhr allein ist ein Fraktur-Risikofaktor!

Vitamin D - Mangel: Ursachen

Vitamin D-Synthese ↓

- > Haut-Pigmentierung
- > UV-Exposition ↓
 - > Sonnenschutzfaktor 8
 - > Kleidung, Smog, Nebel
 - > Lage und Jahreszeit
- > D3-Synthese um 95% ↓
- > D3-Synthese um 90% ↓
 - > zB Chur (46° 51' nördl. Breite)
 - > keine D3-Synthese Nov-Feb)

VitD-Zufuhr ↓

- > Stillen
- > Veganismus

VitD-Bioverfügbarkeit ↓

- > Malabsorption
- > Adipositas

Vitamin D-Aktivierung ↓

- > Leber-Dysfunktion
- > Nieren-Dysfunktion

Antikonvulsiva

- > 25OHD3-Metabolismus ↑

Chronische Krankheiten

Genetisch

VDDR1 -> Mutation CYP27B1 (1OHlase)
VDDR2 -> Mutation VDRrezeptor
VDDR3 -> Binding proteins ↑
Xlinked hypophosphatemic r. -> Mutation PHEX-Gen -> FGF23 ↑

Frühling
+ Säugling
+ Frühli

= Rachitis

Vitamin D-Gehalt einiger Nahrungsmittel (RDI: 400 IU/D)

<i>Nahrungsmittel</i>	<i>Vit D Gehalt IU /100g</i>
<i>Kuhmilch</i>	<i>0.3-4</i>
<i>Butter</i>	<i>35</i>
<i>Joghurt</i>	<i>90</i>
<i>Käse</i>	<i>12 (Cheddar)</i> <i>28 (Parmesan)</i> <i>44 (Swiss)</i>
<i>Orangensaft angereichert</i>	<i>400</i>
<i>Milch angereichert</i>	<i>400</i>
<i>Säuglings-Milchen</i>	<i>400</i>
<i>Thunfisch (Dose)</i>	<i>250</i>
<i>Lachs geräuchert</i>	<i>500</i>
<i>Shrimps</i>	<i>152</i>
<i>Shitake frisch</i>	<i>100</i>
<i>Shitake getrocknet</i>	<i>1660</i>
<i>Makrele (roh)</i>	<i>360</i>
<i>Hering (roh)</i>	<i>1628</i>
<i>Lebertran</i>	<i>1360 /Kaffeelöffel</i>

Bei uns sind Sie

Vitamin D Status in Relation zu 25-OH -D-Konzentrationen

<i>Vitamin D Status</i>	<i>25-OH-Vitamin D (nmol/l)</i>	<i>(ng/ml)</i>
<i>Schwerer Mangel</i>	<i><12.5</i>	<i>5</i>
<i>Mangel (deficiency)</i>	<i><37.5</i>	<i>15</i>
<i>Insuffizienz</i>	<i>37.5-50</i>	<i>15-20</i>
<i>Suffizienz</i>	<i>50-250</i>	<i>20 - 100</i>
<i>Exzess</i>	<i>>250</i>	<i>>100</i>
<i>Intoxikation</i>	<i>>375</i>	<i>>150</i>

Prävention und und Behandlung von Vitamin D-Mangel

<i>Ursachen des Mangels</i>	<i>Lebensalter</i>	<i>Präventiv-Massnahmen</i>	<i>Therapie</i>
<i>Muttermilch</i>	<i>1. Lebensjahr</i>	<i>Vitamin D 400 IU/d</i>	<i>1000-2000 IU/d</i>
<i>Geringe Sonnen-Exposition Ungenügende Substitution Dunkle Hautfarbe (1-18a)</i>	<i>2-18 Jahre</i>	<i>400-1000 IU/d</i>	<i>1000-2000 IU/d</i>

Sicheres upper intake limit: 2000 IU/d

Adapted with permission from Levine M, Zapalowski C, Kappy M. Disorders of calcium, phosphate, parathyroid hormone and vitamin D metabolism. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, eds. *Principles and Practice of Pediatric Endocrinology*. Springfield, IL: Charles C. Thomas Co; 2005:741.

Bei uns sind Sie in besten Händen

Zusammenfassung: Vitamin D in der Pädiatrie

- *Vitamin D Insuffizienz ist häufig*
- *Folgen im Säuglings- und Kleinkindesalter*
 - > *Rachitis*
 - > *Frakturen*
- *Folgen in der Adoleszenz:*
 - > *Niedrigere peak bone mass*
 - > *sekundärer Hyperparathyroidism mit Knochenverlust / Frakturen*

Definitionen

Rachitis

*gestörte Mineralisation und Desorganisation der Wachstumsfuge
allermeist infolge Vitamin D-Mangel*

Osteomalazie

gestörte Mineralisation von Kompakta und Spongiosa

Osteopenie

verminderte Knochendichte (BMD < -2SDS)

Osteoporose im Kindesalter

Definitionskriterien nicht einheitlich definiert, gefordert:

- inadäquate Fraktur (low trauma fractures)*
- BMD↓ für Körpergrösse*

Vitamin D - Mangelrachitis: Risikogruppen

"Klassische" Risikogruppen

Vitamin D-Synthese ↓
UV-Exposition ↓
-> Smog, Nebel
-> geographische Breite
-> Jahreszeit

"Moderne" Risikogruppen

VitD-Zufuhr ↓ -> Stillen
-> Veganismus
VitD-Availability ↓ -> Malabsorption
-> Adipositas
VitD-Aktivierung ↓ -> Leber-Krkh
-> Nieren-Krkh
Antikonvulsiva
Chronisch Kranke
Illegale Immigranten

Rachitis Charakteristika

	Plasma Ca ⁺⁺	Plasma PO ₄	ALP	PTH	25(OH)-D	1,25(OH) ₂ -D	Radiograph Changes
Early	N/↓	N/↓	↑	↑	↓	N	Osteopenia
Moderate	N/↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑	Rachitic changes +
Severe	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑/N/↓	Rachitic changes ++



Wrist*: Score both the radius and the ulna separately

Grade	Radiographic features
1	Widened growth plate, irregular metaphyseal margins, but without concave cupping
2	Metaphyseal concavity with fraying of margins

2 bones × 2 points = 4 points possible

cupping
splaying
fraying
demineralisation



Knee*: Score both the femur and tibia separately
Multiply grade in A by the multiplier in B for each bone, and then add femur and tibia scores

A	Degree of lucency and widening of zone of provisional calcification
Grade 1	Partial lucency, smooth margin of metaphysis visible
Grade 2	Partial lucency, smooth margin of metaphysis not visible
Grade 3	Complete lucency, epiphysis appears widely separated from distal metaphysis

B	Multiplier
0.5	≤ 1 condyle or plateau
1	2 condyles or plateaus

2 bones × 1 point × 3 points = 6 points possible
Total: 10 points possible



Bei uns sind Sie in besten Händen *Score the worst knee and the worse wrist.

Symptome VitD Mangelrachitis

1. *Hypokalzämiesymptome*
 - *Muskelkrämpfe*
 - *Parästhesien*
 - *Haarausfall*
2. *Skelet-Veränderungen*
 - *Caput quadratum*
 - *später Fontanellenschluss*
 - *Kraniotabes*
 - *rachitischer Rosenkranz*
 - *Harrison-Furche*
 - *Doppelhöcker (malleolär und carpal)*
 - *Muskelschwäche*
3. *Myopathie*
 - *verzögerte motorische Entwicklung*
4. *Verzögerung von Wachstum und psychomotorischer Entwicklung*
5. *Zahnschmelzdefekte*
6. *Infektanfälligkeit*

Abklärung bei Verdacht auf VitD Mangelrachitis

Blut: Kalzium, Phosphat, Magnesium, Natrium, Kalium
Parathormon (PTH)
alk. Phosphatase, BGA
25 OH D3

Urin: Urinstatus, Kreatinin, Kalzium, Phosphor,
Aminosäuren (Hochspannungselektrophorese)

Radiologie: Knie beidseits ap und Hand rechts ap

- Osteopenie
- Auftreibung und Becherung der Metaphysen
- unscharfe Begrenzung der Metaphysen
- Grünholzfrakturen
- Subperiostale Resorption
- Looser Umauzonen

Prävention und und Behandlung von Vitamin D-Mangel

<i>Ursachen des Mangels</i>	<i>Lebensalter</i>	<i>Präventiv-Massnahmen</i>	<i>Therapie</i>
<i>Muttermilch</i>	<i>1. Lebensjahr</i>	<i>Vitamin D 400 IU/d</i>	<i>1000-2000 IU/d</i>
<i>Geringe Sonnen-Exposition Ungenügende Substitution Dunkle Hautfarbe (1-18a)</i>	<i>2-18 Jahre</i>	<i>400-1000 IU/d</i>	<i>1000-2000 IU/d</i>

Prävention und und Behandlung Rachitis

<i>Substanz</i>	<i>Dosis</i>	<i>Dauer</i>	<i>Maintenance</i>	<i>Monitoring</i>
<i>Vitamin D oder 25-OH-D3</i>	<i>(800-) 5000 IU/d</i>	<i>3-4 Monate</i>	<i>400 IU/d</i>	<i>2w,6w,12w: Ca, P,aP</i>
<i>Calcium</i>	<i>30-75mg/kg/d</i>	<i>400-1000 IU/d</i>		<i>1000-2000 IU/d</i>

Bei uns sind Sie in besten Händen

Osteoporose im Kindesalter

Definitionskriterien unklar!

- inadäquate Frakturen (low trauma fractures)
- BMD↓ für Körpergrösse

Symptome

- Schmerzen
- Aktivitäts-Einbusse
- Frakturen (WK)

Folgen

tiefe peak bone mass -> increased risk for osteoporosis as adults.

Osteoporose im Kindesalter: Einteilung

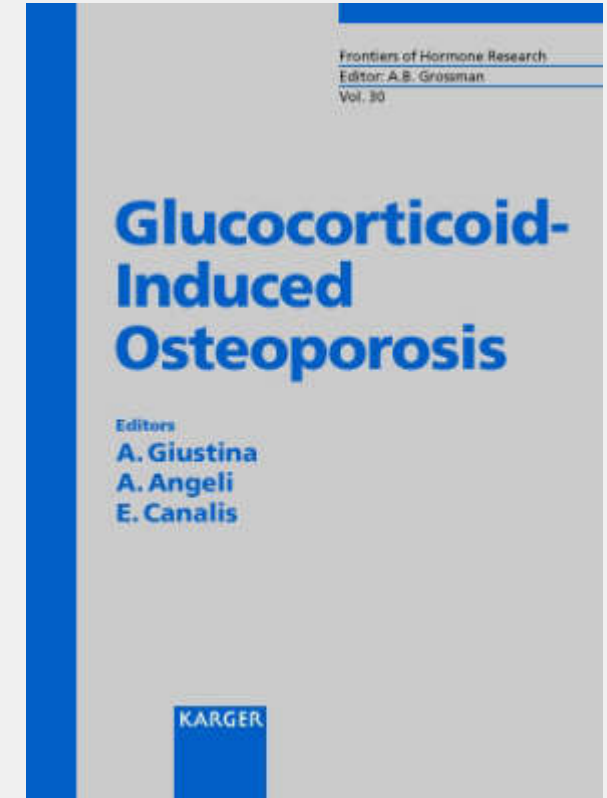
Primäre Osteoporose: idiopathisch

- *Juvenile idiopathische Osteoporose: sehr selten*
- *Erbkrankheiten*
 - *Osteogenesis imperfecta*
 - *Marfan Syndrom*

Sekundäre Osteoporose

- *Chronische Systemkrankheit*
- *Neuromuskuläre Störungen*
- *Malnutrition / Malabsorption*
- *Endokrinopathien (Hypogonadismus, Cushing)*

Häufigste Ursache der pädiatrischen Osteoporose



Osteoporose im Kindesalter: Prädiktoren

Anamnese

- Langzeit-Steroide
- Ernährungsdefizite (Anorexia)
- Endokrinopathien (Hypogonadismus, Cushing)
- Systemkrankheiten (rheumatoide Arthritis, Neoplasien, CIBD)
- Inaktivität
- Frühgeburtlichkeit
- Erbliche Erkrankungen (Osteogenesis imperfecta, Marfan)

Klinik

- Fraktur bei inadäquatem Trauma
- Chronische Knochen-Schmerzen
- X-Ray evidence of rarefied bone

-> Indikationen für Densitometrie

Osteoporose-Therapie im Kindesalter

Primäre Osteoporose
Bisphosphonate

Sekundäre Osteoporose
Behandlung der Grundkrankheit

Primäre und sekundäre Osteoporose
Korrektur Hormon-Mangelzustände (Hypogonadismus)
Optimierung Ernährung: Vitamin D, Eiweiss, Ca
Physikalische Aktivität (weight bearing exercise)
Glucocorticoide: minimal effektive Dosis

-> keine andere etablierte Therapieform!

"Any treatment of young patients with bone-acting compounds should be not only effective but also devoid of adverse effects on bone growth and remodeling."

Key questions to ask whether kids with symptomatic osteoporotic fractures (based on leukaemia) should be treated with bisphosphonates

<i>What is evidence for bone morbidity?</i>	<i>Bmd okay</i>	<i>-> rather not treat</i>
<i>Life quality impact (back pain/mobility loss)</i>	<i>asymptomatic</i>	<i>-> rather not treat</i>
<i>Persistence of risk factors for fracture?</i>	<i>Little risk fx</i>	<i>-> rather not treat</i>
<i>What is age/pubertal stage of the child?</i>	<i>Young</i>	<i>-> rather not treat</i>
<i>What is BMD trajectory?</i>	<i>Improving</i>	<i>-> rather not treat</i>

-> If QoL is impaired this should trump all other issues!

Offene Fragen bei Einsatz von Bisphosphonaten in der Pädiatrie

Wann?

Bei wem?

Wie lange?

womit?

Osteodensitometrie (DXA) in der Pädiatrie: Besonderheiten

*Osteoporose: keine generell akzeptierte pädiatrische densitometrische Definition
-> die Dx Osteoporose kann also erst nach der ersten Fx gestellt werden*

Limitiertes Wissen über die Beziehung zwischen BMD und Fx-Wahrscheinlichkeit

Keine Evidenz über besten Messort: LWS?

Wenn Osteodensitometrie in Pädiatrie, dann:

- Z-scores sind obligat*
- DXA software und Kantendetektion kompatibel für Kinder und Jugendliche*
- saubere Durchführung (cave Bewegungsartefakte)*
- korrekte Referenzwerte*
- Adjustment für Grösse (cave Klein- und Grosswuchs) und Gewicht.*

Zusammenfassung Osteoporose im Kindesalter

Primäre Osteoporose bei Kindern ist selten.

Sekundäre OP infolge chronischer Krankheiten ist häufig.

DXA-Knochendichte-Definition Osteoporose gilt für Pädiatrie nicht.

Diagnose erfolgt klinisch bei Fraktur nach inadäquatem Trauma.

Prävention und Behandlung: Vitamin D, Calcium, Ernährung, körperliche Aktivität, Korrektur hormoneller Defizite

*Bisphosphonate: wsh wirksame Osteoporose-Therapie, aber nicht zugelassen
-> experimentelle Therapie nur im Rahmen kontrollierter Studien.*

Take Home Messages

An Knochenkrankheiten im Kindesalter wird zu selten gedacht.

Senile Osteoporose ist eine Kinderkrankheit.

Ca Mangel ist wsh seltener, als Sie annehmen.

VitD Mangel ist häufiger, als Sie annehmen.

Rachitis existiert immer noch. Auch bei uns.

*Osteoporose im Kindesalter:
Definitionskriterien sind nicht definiert*

Osteopenie im Kindesalter nimmt zu.

DXA im Kindesalter: Know what you do!

*Bisphosphonat-Einsatz in der Pädiatrie:
Sie brauchen breite Schultern!*