

Forskningsplan

Risk för osteoporos och fraktur hos patienter som genomgått benmärgstransplantation i Västra Götaland

KONTAKTINFORMATION

Sponsors representant
Överläkare Catharina Lewerin
Sektionen för Hematologi och Koagulation
Bruna Stråket 5
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
SE-413 45 Göteborg
031 342 7346 eller 0739-81 42 36
E-mail: catharina.lewerin@vgregion.se

Huvudprövare: Överläkare Catharina Lewerin
Se ovan

Ansvarig för bentäthetsundersökningar: Professor Dan Mellström

Osteoporosmottagningen Mölndals sjukhus
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
SE 412 69 Göteborg
E-mail: dan.mellstrom@vgregion.se

Övriga deltagare;
Mats Brune, Krista Vaht, Mattias Lorentzon, Per-Ola Andersson, Björn Andreasson, Mikael Olsson

FÖRKORTNINGAR

Auto-BMT	Autolog Benmärgstransplantation
Allo-BMT	Allogen Benmärgstransplantation
GvH	Graft versus host reaction
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
QCT	Quantitative Computed Tomography
HRpQCT	High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography
FRAX	WHO Fracture Risk Assessment Tool

Sammanfattning

BAKGRUND: Patienter som genomgått allogen eller autolog benmärgstransplantation (BMT), t.ex. pga leukemi eller lymfom, riskerar att drabbas av senkomplikationer där kunskapen om osteoporos efter BMT är bristfällig och frekvensen av fraktur hos denna patientgrupp okänd. Kotkompressioner kan ofta vara symptomfria och det är önskvärt att tidigt hitta dessa för att överväga behandling hos denna patientgrupp, som ofta behandlas med kortison i perioder, för att på så sätt förhindra att nya kotkompressioner inträffar. Genesen till osteoporos/fraktur efter BMT är dessutom sannolikt komplex och inte fullständigt klarlagd.

AVSIKT: Vi avser klargöra (1) hur vanligt det är med osteoporos och fraktur inklusive prevalent kotfraktur upp till två år efter BMT, och (2) undersöka prediktorer (t.ex. läkemedel inkl. cytostatika, GvH) och biokemiska markörer i blod och urin för osteoporos, frakturer och benomsättning och (3) vilken typ av ben (kortikalt-trabekulärt) samt vilken/vilka lokaler som påverkas. Ovanstående information kan komma att ligga till grund för framtida vårdprogram för osteoporos/förebyggande av fraktur hos denna patientgrupp.

METOD: I denna prospektiva studie inkluderas sammanlagt c:a 100 patienter under ca 2 års tid som planeras genomgå BMT. Patienterna kommer att undersökas före BMT samt efter 6, 12 och 24 månader med bentäthet mätt med DEXA (i höft och ländrygg) inklusive morfometri (kartläggning av eventuella prevalenta kotkompressioner) och QCT (handled och underben)/ HRpQCT (underarm och underben) (benkvalitet) samt biokemiska markörer för benbildning och resorption, i serum och urin, frågeformulär avseende på riskfaktorer för fraktur, antropometriska data samt information från regionalt röntgenarkiv och läkemedelsregister.

BETYDELSE: Allt fler patienter genomgår BMT, och återgår till ett normalt, aktivt liv. Denna studie kommer att ge ny information om förekomst av osteoporos och frakturer hos en stor och växande grupp av patienter, ofta relativt unga, som botats från sin hematologiska sjukdom. Vår förhoppning är att resultaten ska ge underlag för att införliva rutiner för uppföljning av osteoporos och insättande av förebyggande behandling för att på så sätt förhindra fraktur med dess ofta långvariga och för patienten smärtsamma komplikationer.

1. Vetenskaplig frågeställning

Hur påverkas skelettet vad det gäller bentäthet, benkvalitet, benomsättning och hur stor är risken för fraktur hos patienter med blodsjukdom i VGR efter genomgången BMT? Med denna studie avser vi att undersöka hur vanligt det är med osteoporos och fraktur efter BMT samt finna markörer för risk att utveckla osteopeni/osteoporos och fraktur med hopp om att dessa kunskaper i förlängningen kan leda till att patienter med hög risk för frakturer utredes och behandlas i tid.

Primär frågeställning

- Att hos patienter med blodsjukdom som genomgått BMT studera förekomst av fraktur (frågeformulär, morfometri och röntgenologiskt)
- Att hos dessa patienter undersöka förekomst av prevalenta kotkompressioner mätt med morfometri/DEXA
- Har dessa patienter lägre bentäthet jämfört med referensgrupp och kan man notera förändringar i benkvalitet, mikroarkitektur hos dessa patienter? Bentäthet och benkvalitet undersöks med hjälp av DEXA, QCT och HRpQCT vid olika tidpunkter före och efter BMT samt genom att studera biokemiska markörer för benomsättning i serum och urin samt även undersöka prediktorer (t.ex. läkemedel, graft versus hostsjukdom, cytostatika) för osteoporos och fraktur

Sekundära frågeställningar

- Att analysera skillnader i ovanstående dels hos patienter före och efter BMT, dels mellan undergrupper av patienter; t ex auto-BMT versus allo-BMT, män respektive kvinnor, pågående versus avslutad immunsuppression, äldre versus yngre patienter samt även studera om det finns skillnader mellan olika sjukdomsgrupper

Ovanstående data kan komma att ligga till grund för vårdprogram för osteoporos/förebyggande av fraktur hos denna patientgrupp

2. Bakgrund/Områdesöversikt

Benmärgstransplantation (BMT) är en av behandlingsmodaliteterna vid olika typer av blodcancer såsom t.ex. högrisk leukemi (allogen BMT) samt vid recidiverande lymfom (autolog BMT). Då antalet långtidsöverlevare efter genomgången BMT ökar leder detta också till ett antal senkomplikationer, såsom osteoporos, till vilken genesen är komplex (t.ex. graft versus host (GvH), strålning, immunsuppression inklusive kortikosteroider). Data tyder på att reduktion av bentätheten ofta kommer inom ett år efter BMT men kan kvarstå under flera år. Frekvensen av fraktur liksom benkvalitet i denna population är bristfälligt studerad, (helt okänd i Sverige). Nyligen redovisades vid ASBMR (The American Society for Bone and Mineral Research) 2014 en amerikansk retrospektiv (n=7650) studie där man noterade en 10 ggr ökad risk för fraktur efter BMT jämfört med genomsnittliga amerikanska populationen. Det är känt att svenska män och kvinnor generellt har en av de högsta riskerna för fraktur i höft och kotor i världen. Fraktur leder förutom till stort lidande även till ökad mortalitet.

Den vanligaste metoden för att mäta bentäthet är DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Morfometri som ingår i DEXA undersökningen kan detektera prevalenta kotfrakturer, vilka ofta är helt okända för patienten. Med QCT (Quantitative Computed Tomography), (handled och underben) kan man mäta förändringar i trabekulärt och kortikalt ben samt få ett exakt storleksmått på benet. HRpQCT (High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography) genomförs på underben och underarm och ger en bild av mikroarkitekturen och därmed ett mer kvalitativt mått på benet. Ovanstående undersökningar har använts i ett flertal kliniska studier vid Osteoporosmottagningen Mölndals sjukhus, dock inte på BMT patienter.

Det kliniska problemet är att på SU genomgår varje år mer än 100 VGR-patienter BMT, många är relativt unga och återgår ofta till ett normalt liv men har (sannolikt) en nedsatt

bentäthet, framför allt 3-6 månader men även längre, efter BMT. Incidensen av fraktur i denna population är bristfälligt kartlagd. Och i brist på dokumentation undanhålls dessa patienter förebyggande behandling mot osteoporos och fraktur. Vi har med aktuell apparatur möjlighet att undersöka benkvalitet och prevalenta kotfrakturer, vilket inte går att undersöka med vanlig DEXA.

Vi avser täppa till denna kunskapslucka

3. Projektbeskrivning

3.a. Metod;urval

Observationsstudie

Inklusionskriterier:

- Patienter som planerar att genomgå alloSCT (alla diagnoser) samt patienter med lymfom som planeras genomgå autoSCT vid Sektionen för Hematologi och Koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset
- Ålder ≥ 18 år, informerat samtycke.

3.b. Metod; statistik

Detta är en observationsstudie studie som avser mäta förekomst av osteoporos och fraktur. För att upptäcka en ca 4 % förändring i BMD beräknas 100 patienter vara tillfyllest, när det gäller förekomst av fraktur ser vi detta som en pilotstudie. C:a 100 patienter beräknas kunna inkluderas under ca 2 år baserat på de patienter som genomsnittligt genomgår auto- eller allo-BMT under ett år på Sahlgrenska, och som förväntas uppfylla inklusionskriterier.

3.c. Metod; datainsamling

Besök; inklusion

Ordinarie läkarbesök på BMT mottagning eller PAL besök

I samband med hos besök hos behandlande läkare (antingen i samband med besök på BMT mottagningen, i samband med PAL besök alternativt av huvudprövare i anslutning av besök på BMT mottagningen) ges skriftlig och muntlig information om studien, och patienten tillfrågas om deltagande. Efter påskrivet informerat samtycke skickas förtryckt remiss till osteoporosmottagningen Mölndal varifrån patienten kallas till första besök (-1 mån). Samtidigt med denna kallelse skickas frågeformulär 1 (frågor som har med risk för utveckling av benskörhet att göra såsom tidigare fraktur och medicinering) till patienten.

Besök #1 Osteoporosmottagningen Mölndal (ca 1 månad före BMT)

DEXA inklusive FRAX

QCT

HRpQCT

Längd/vikt

Hand Grip Strenght

Venöst blodprov (omfattar 3x5 mL) (blod-och urinprover kommer att sparas nedfrysta vid -20°C i befintlig biobank) för senare analys av blodprover som avser calcium och D-vitamin status, markörer för benomsättning (osteocalcin, PTH, ALP, prokollagen), könshormoner, urinprov för analys av cross-linx.

Bilaga 2

Enligt klinisk rutin tas blodstatus, lever/elstatus inklusive kreatinin, i samband med ordinarie besök på hematologmottagningen och dessa analysresultat kommer att användas för att relatera till bentäthet och fraktur. Om patienten har CVK kan dessa prover tas före besöket och skickas till osteoporosmottagningen.

Frågeformulär 1 samlas in (se bilaga 5)

Besök #2 Osteoporosmottagningen Mölndal (ca 6 månader efter BMT)

DEXA

QCT

HRpQCT

Längd/vikt

Hand Grip Strenght

Venöst blodprov (omfattar 3x5 mL) (blod-och urinprover kommer att sparas nedfrysta vid -20°C i befintlig biobank) för senare analys av blodprover som avser calcium och D-vitamin status, markörer för benomsättning (osteocalcin, PTH, ALP, prokollagen), könshormoner, urinprov för analys av cross-linx.

Enligt klinisk rutin tas blodstatus, el/leverstatus inklusive kreatinin, magnesium och i förekommande fall serum koncentrationer av cyklosporin och tacrolimus i samband med ordinarie besök på hematologmottagningen och dessa analysresultat kommer att användas för att relatera till bentäthet och fraktur.

Frågeformulär 2 samlas in (se bilaga 5)

Besök #3 Osteoporosmottagningen Mölndal (ca 12 månader efter BMT)

DEXA

QCT

HRpQCT

Längd/vikt

Hand Grip Strenght

Venöst blodprov (omfattar 3x5 mL) (blod-och urinprover kommer att sparas nedfrysta vid -20°C i befintlig biobank) för senare analys av blodprover som avser calcium och D-vitamin status, markörer för benomsättning (osteocalcin, PTH, ALP, prokollagen), könshormoner, urinprov för analys av cross-linx.

Enligt klinisk rutin tas blodstatus, el/leverstatus inklusive kreatinin och magnesium i samband med ordinarie besök på hematologmottagningen och dessa analysresultat kommer att användas för att relatera till bentäthet och fraktur. Frågeformulär 3 samlas in (se bilaga 5)

Besök #4 Osteoporosmottagningen Mölndal (ca 24 månader efter BMT)

DEXA

QCT

HRpQCT

Längd/vikt

Hand Grip Strenght

Venöst blodprov (omfattar 3x5 mL) (blod-och urinprover kommer att sparas nedfrysta vid -20°C i befintlig biobank) för senare analys av blodprover som avser calcium och D-vitamin

Bilaga 2

status, markörer för benomsättning (osteocalcin, PTH, ALP, prokollagen), könshormoner, urinprov för analys av cross-linx.

Enligt klinisk rutin tas blodstatus, lever/elstatus inklusive kreatinin och magnesium i samband med ordinarie besök på hematologmottagningen och dessa analysresultat kommer att användas för att relatera till bentäthet och fraktur. Frågeformulär 4 samlas in (se bilaga 5)

GvH (Graft versus Host)

Ordinarie läkarbesök sker parallellt på BMT mottagningen alt. hos patientens ordinarie PAL. Eventuell förekomst/grad av GvH utvärderas enligt klinisk rutin vid ordinarie läkarbesök på BMT mottagningen 6, 12 samt 24 månader efter BMT hos patienter som genomgått allo-BMT.

Bentäthetsmätning

Bentäthetsmätning sker dels med DXA-teknik i ländrygg, höft och helkroppsmätning samt kroppssammansättning och morfologi. Datortomografi i form av QCT i handled och underben samt HRpQCT i underarm och underben. Tidsåtgången vid varje besök är ca 1 timma. Om resultaten vid morfometrin är osäkra, d.v.s. det föreligger misstanke om kotfraktur så kommer komplettering med slätröntgenundersökning av aktuellt område att ske.

Registrering av läkemedel

Registrering av läkemedel sker enligt klinisk rutin vid varje besök på BMT-mottagningen respektive PAL-besök. Information från Läkemedelsregistret innehåller uppgifter om läkemedel som hämtats ut mot recept eller motsvarande på apotek från 2005 och framåt. Ansökan om registerutdrag från Läkemedelsregistret över vilka läkemedel patienterna har hämtat ut från och med 2005 kommer att ställas till Socialstyrelsen.

Granskning av förekomst av frakturer

Granskning av frakturer kommer att ske via det gemensamma regionala röntgenarkivet av studieledningen.

Uppgifter från patientens journal

Uppgifter om patientens grundsjukdom, given behandling, stamcellskälla, konditionering inför BMT, behandling av eventuell GvH, Karnofsky index samt blodstatus, el/leverstatus, serum koncentration av immunsupprimerande läkemedel som tagits vid rutinbesök kommer att inhämtas för att relatera till osteoporos och eventuell fraktur.

Datainsamling beräknas vara färdig våren 2019

Uppföljning

Patienterna kommer att i studien följas under minst 2 år från transplantation, d.v.s. tills besök #4 har genomförts. Livslång uppföljning sker i övrigt enligt klinisk rutin på BMT mottagning alternativt PAL-besök.

3.d. Metod: Hantering av data

Deltagarnas namn och personnummer ersättes av kodnummer som inte direkt går att härleda till forskningspersonens identitet. Resultaten från bentäthetsmätningarna medelst DEXA (remiss skickas till osteoporosmottagningen) kommer dock att besvaras på sedvanligt sätt där

resultaten finns registrerade som remissvar i patientens journal. Blod-och urinprover kommer att sparas i befintlig biobank vid osteoporosmottagningen Mölndals sjukhus (165 Dan Mellström) för senare analys. Serum/urinrören märks med patientspecifik kod. Varje patient tilldelas ett eget unikt nummer (UPN) och statistisk bearbetning kommer endast att ske av kodade data. Kodnyckeln förvaras hos CL. Utlämnande av prover sker bara efter godkännande av huvudansvarig forskare.

All information om en enskild patient sparas i kodad form i en speciell forskningsmapp, en mapp för varje patient. Forskningsmapparna förvaras inlåsta. Inhämtade uppgifter kommer att läggas in i en databas. Elektroniskt kommer endast kodat material att finnas och detta material används vid utvärdering av projektet. Samtliga CRF och laboratorieunderlag arkiveras i 10 år efter avslutad studie vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Inga obehöriga kan ta del av resultaten.

3.e. Metod: Databearbetning

I denna prospektiva kohortstudie kommer deskriptiva analyser att utföras vad gäller förekomst av osteoporos, osteoporosrelaterade frakturer och bennybildning hos patienter som genomgått BMT. Prediktorer kommer att sökas beträffande ovan utfall med hjälp av regressionsmodeller. Data kommer att analyseras med hjälp av statistikprogrammet SPSS och SAS. Statistisk expertis finns tillgänglig och kommer att konsulteras och även utföra vissa statistiska beräkningar.

Förväntat resultat/Betydelse

Vi kommer förhoppningsvis att få utökad kunskap om osteoporos, benkvalitet, incident fraktur och dess riskfaktorer hos patienter som genomgått BMT. Det finns få, dessutom inga svenska studier på vuxna patienter som belyser detta problem. Ovanstående data kan komma att ligga till grund för vårdprogram för osteoporos/förebyggande av fraktur hos denna patientgrupp. Allt fler patienter genomgår stamcellstransplantation och återgår till ett normalt, aktivt liv och vår studie kommer leda till en förbättrad osteoporosvård hos dessa patienter i VG-region.

Tidigare erfarenheter av metoder

Dexa undersökning är klinisk rutin vid diagnosticering av osteopeni och osteoporos. Datortomografi i form av QCT i handled och underben samt HRpQCT i underarm och underben är undersökningar som använts i ett flertal forskningsstudier vid osteoporosmottagningen Mölndal. Dessa undersökningar genomförs av erfarna forskningsköterskor vid denna enhet. Själva undersökningstillfället förväntas inte medföra några risker för patienten. Den totala strålmängden vid *varje* undersökningstillfälle (totalt fyra stycken) av bentätheten motsvarar mindre än en månads bakgrundsstrålning.

Etiska överväganden

Riskerna med att delta i denna studie är rimligen mycket små. Den totala strålmängden vid varje undersökningstillfälle (totalt fyra stycken) av bentätheten motsvarar mindre än en månads bakgrundsstrålning.

Studien innebär fyra extra besök under loppet av två år för att genomföra bentäthetsmätning och blodprovstagning där varje enskilt besök tar ca en timme.

Frivilligheten - både vad gäller deltagande i studien som helhet och inför varje delmoment - görs fullständigt klart för varje deltagande patient.

Biverkningar efter blodprovstagning och bentäthetsmätning är ytterst sällan förekommande, i händelse av sådan kommer dessa att journalföras.

Sammantaget bedöms dock olägenheterna ringa i samband med denna studie och bedömningen är att nyttan överväger riskerna.

Referenser

1. Benrashid M, Moyers K, Mohty M, Savani BN. Vitamin D deficiency, autoimmunity, and graft-versus-host-disease risk: Implication for preventive therapy. *Exp Hematol.* 2012;40(4):263-7.
2. Mostoufi-Moab S, Ginsberg JP, Bunin N, Zemel B, Shults J, Leonard MB. Bone density and structure in long-term survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res.* 2012;27(4):760-9.
3. Frisk P, Arvidson J, Ljunggren O, Gustafsson J. Decreased bone mineral density in young adults treated with SCT in childhood: the role of 25-hydroxyvitamin D. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(5):657-62.
4. Duncan CN, Vrooman L, Apfelbaum EM, Whitley K, Bechard L, Lehmann LE. 25-hydroxy vitamin D deficiency following pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(5):749-53.
5. Gandhi MK, Lekamwasam S, Inman I, et al. Significant and persistent loss of bone mineral density in the femoral neck after haematopoietic stem cell transplantation: long-term follow-up of a prospective study. *Br J Haematol.* 2003;121(3):462-8.
6. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, et al. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(5):517-20.
7. Weilbaecher KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(2A):165-74.
8. Schimmer AD, Mah K, Bordeleau L, et al. Decreased bone mineral density is common after autologous blood or marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(4):387-91.
9. Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis after blood and marrow transplantation: clinical aspects. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(2A):175-81.
10. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(5):257-64.
11. Sproat L, Bolwell B, Rybicki L, et al. Vitamin D level after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(7):1079-83.
12. Joseph RW, Bayraktar UD, Kim TK, et al. Vitamin D receptor upregulation in alloreactive human T cells. *Hum Immunol.* 2012;73(7):693-8.
13. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1033-46.
14. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004;35(5):1029-37.

Bilaga 2

15. Johansson H, Kanis JA, McCloskey EV, et al. A FRAX(R) model for the assessment of fracture probability in Belgium. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):453-61.
16. Johansson H, Oden A, Kanis J, et al. Low bone mineral density is associated with increased mortality in elderly men: MrOS Sweden. *Osteoporos Int.* 2011;22(5):1411-8.
17. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893-9.
18. Mannius S, Mellstrom D, Oden A, Rundgren A, Zetterberg C. Incidence of hip fracture in western Sweden 1974-1982. Comparison of rural and urban populations. *Acta Orthop Scand.* 1987;58(1):38-42.
19. Rudang R, Darelid A, Nilsson M, Mellstrom D, Ohlsson C, Lorentzon M. X-ray-verified fractures are associated with finite element analysis-derived bone strength and trabecular microstructure in young adult men. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2305-16.
20. McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(1):1-9.
21. Mohty M, Apperley JF. Long-term physiological side effects after allogeneic bone marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:229-36.

Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2012 Socialstyrelsen
ISBN978-91-87169-32-8