

Tapausselostus: molemmanpuoleiset reisimurtumat alendronaattihoidon komplikaationa

Tero Yli-Kyyny, Inari Tamminen, Heikki Kröger

*Ortopedian, traumatologian ja käsikirurgian klinikka, Kuopion yliopistollinen sairaala
Bone and Cartilage Research Unit, Kuopion yliopisto*

It has been suggested that osteoporosis treatment with bisphosphonates can have deleterious effects on bone metabolism. There have also been reports of femoral fatigue fractures that have been associated with the treatment with bisphosphonates. We report an 80-year-old female patient who had been treated with alendronate for 6 years and during that time acquired femoral fractures on both sides. The latter fracture was preceded by thigh pain and there was no trauma mechanism, suggesting a fatigue fracture. We report the case, including the results from the histomorphometric evaluation of the iliac crest bone biopsy that showed low turnover osteoporosis.

Bisfosfonaatit ovat käytetty lääkeryhmä hoidettaessa osteoporoosia, erityisesti postmenopausaalisilla naisilla. Tehdyissä prospektiivisissä töissä bisfosfonaattien on osoitettu vähentävän osteoporoottisten nikamamurtumien sekä lonkkamurtumien esiintyvyyttä hoidettaessa postmenopausaalisten naisten osteoporoosia (1–4). Bisfosfonaattien vaikutusmekanismina on luuta hajottavien osteoklastien toiminnan ja luun resorption inhiboiminen. Koska osteoklastien toiminta on merkityksellistä luun uudistumisen kannalta, on esitetty että hoito voisi haitata luun uudistumista ja metaboliaa. Koe-eläintöissä on osoitettu alendronaattihoidon hidastavan luun metaboliaa ja johtavan mikroaurioiden syntyyn luussa (5,6).

Ensimmäiset kliiniset tapauselostukset alendronaattihoidon aikana syntyneistä spontaaneista murtumista julkaistiin vuonna 2005 – tässä Odvinan ym. aineistossa luun histomorfometrisessä tutkimuksessa oli havaittavissa merkkejä luun hidastuneesta metaboliasta (7). Tämän jälkeen on julkaistu raportteja erityisesti reisiluun murtumista, jotka ovat liittyneet pitkäaikaiseen alendronaattihoitoon (8–13).

Julkaisemme nyt tapauselostuksen potilaasta, joka sai molemminpuoleiset reisimurtumat pitkäaikaisen

alendronaattihoidon aikana. Tietääksemme kyseessä on ensimmäinen Suomesta raportoitu potilastapaus. Esitämme myös löydökset potilaan luun histomorfometrisestä analyysistä. Tähänastisista tapauselostuksista ainoastaan alkuperäisessä Odvinan ym. julkaisussa on raportoitu tuloksia luun histomorfometrisestä analyysistä.

Potilastapaus

Potilas on 80-vuotias itsenäisesti asuva nainen, jolla on käytössä verenpainelääkitys. Hänelle on aloitettu noin 5 vuotta aiemmin alendronaattilääkitys, sekä kalsium- ja D-vitamiinilisät osteoporoosin hoitamiseksi. Alendronaattilääkityksen aloittamisen syynä oli linja-autossa kaatumisen seurauksena saatu kylkiluunmurtuma ja postmenopausaalinen ikä. DXA-mittausta tai muita luun mineraalitiheyttä mittaavia diagnostisia tutkimuksia ei lääkitystä aloitettaessa tehty. Noin kolme vuotta aiemmin potilas sai oikeanpuoleisen reisiluun distaalisen diafyysin poikkimurtuman (kuva 1). Vammamekanismina oli tuolloin kaatuminen metsässä. Murtuma hoidettiin salpaydinnalauksella, eikä sen paranemiseen liittynyt komplikaatioita. Osteopo-



Kuva 1. AP-suuntainen rtg-kuva ensimmäisestä, oikeanpuoleisesta reisimurtumasta.



Kuva 2. AP-suuntainen rtg-kuva vasemmasta reidestä ennen murtumaa.

roosilääkitys jäi murtuman jälkeen potilaalle ennalleen.

Keväällä 2009 potilaan oikea reisi alkoi kipeytyä rasituksessa, ja aluesairaalassa tehdyssä reiden natiiviröntgenkuvassa todettiin kortikaalista hypertrofiaa sukkulamaisesti (kuva 2). Kuvista lausunnon antanut radiologi piti yhtenä diagnostisena vaihtoehtona osteoidea osteoomaa. Potilaasta tehtiin löydöksen vuoksi elektiivinen lähete yliopistosairaalaan.

Ennen poliklinikka-aikaa potilas tunsu reidessä napsahduksen kotipihalla, eikä kävely tämän jälkeen enää sujunut. Aluesairaalan päivystyspoliklinikalla otetussa röntgen-kuvassa todettiin reisiluun poikkimurtuma (kuva 3) ja potilas lähetettiin päivystyksellisesti yliopistosairaalaan.

Jo tulovaiheessa yliopistosairaalassa pidettiin ensisijaisena diagnostisena vaihtoehtona reisiluun rasitusosteopatiaan liittyvää murtumaa. Rasitusmurtumalle altistavaksi tekijäksi epäiltiin noin 4–5 vuoden ajan jatkunutta alendronaatin käyttöä. Itse murtuma hoidettiin tälläkin kertaa salpaydinnalauksella ja leikkauksen yhteydessä otettiin PAD-näyte intramedullaarisesta luusta murtuma-alueelta sekä luubiopsia etukristalta luun histomorfometristä analyysiä varten.

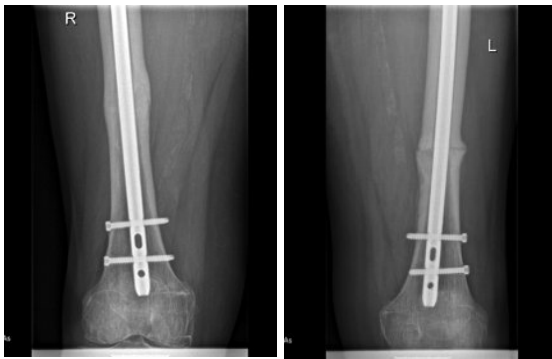


Kuva 3. AP-suuntainen rtg-kuva vasemman reiden murtumasta.

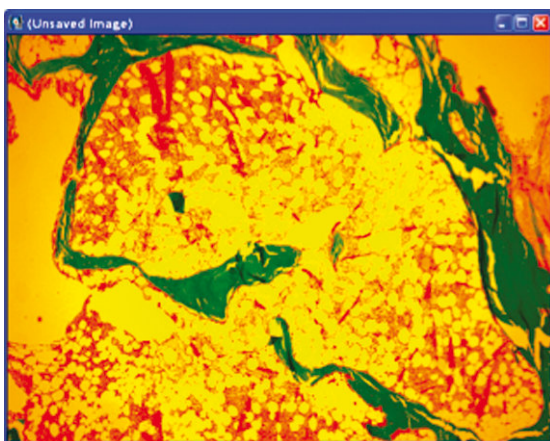
Murtuman primaarihoidon yhteydessä potilaan käyttämä alendronaattilääkitys lopetettiin osittain senkin vuoksi, että alunperinkin lääkityksen indikaatio (selvän vamman aiheuttama kylkiluunmurtuma) katsottiin varsin kevyeksi.

Seurannassa todettiin myös tämän murtuman paranevan ilman komplikaatioita. Paranemista tapahtui nopeassa tahdissa sekä kliinisesti (potilas kykeni kävelemään ilman apuvälineitä noin 2.5kk kuluttua vammasta) että radiologisesti (kuva 4).

Seurannan yhteydessä teetettiin DXA -mittaus molempien reisiluiden yläosasta sekä lannerangasta. Lannerangan ja vasemman reisiluun yläosan luuntiheys todettiin ikään nähden normaaleiksi (lannerangan T-score = -0,3, Z-score = 1,9). Oikean, aiemmin murtuneen reisiluun kaulaosan luuntiheys oli alentu-



Kuva 4. Rtg-kuvat molemmista reisistä murtumahoidon jälkeen. a) oikeanpuoleinen rtg-kuva on otettu 3 vuoden kuluttua murtumasta, b) vasemman reiden murtumasta oli kulunut 3 kuukautta kuvan ottohetkellä.

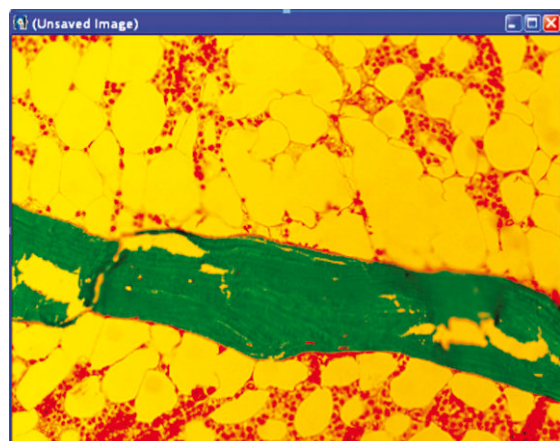


nut. Tämän katsottiin johtuvan samassa luussa 3 vuoden ajan olleen ydinnaulan aiheuttamasta paikallisesta osteoporoosista. PAD -tutkimuksessa ei todettu mitään patologista, esimerkiksi kasvaimen viittaavaa löydöstä. Kolmen kuukauden seurantakäynnillä potilas valitteli outoa tunnetta vasemman jalan sääressä ja sääriluun keskivaiheilla todettiin koputteluaristusta. Säärestä otettiin tämän vuoksi röntgen-kuva, jossa oli todettavissa lievää cortex-paksuntumaa. Koska oire oli jo lievittymään päin ja kuvallöydös melko vähäinen, päädyttiin tämän osalta seuraamaan tilannetta. Osteoporoosin ehkäisemiseksi potilasta kehoitettiin jatkossa käyttämään kalsium- sekä D-vitamiinilisää.

Luun histomorfometrisessä analyysissä (kuva 5) todettiin löydöksen sopivan osteoporoosiin ja hitaaseen luun aineenvaihduntaan. Luutrabeekelit olivat ohuita, osteoidin määrä vähäinen ja aktiivisia osteoblasteja todettiin olevan niukasti. Samoin resorptio oli vähäistä, eikä osteoklasteja ollut näytteessä todettavissa.

Pohdinta

Tietääksemme esittämämme potilastapaus on ensimmäinen Suomesta raportoitu tapaus bisfosfonaattihoitoon liittyvästä rasitusosteopatiasta ja rasitusmurtumista. Myöskään kansainvälisestä kirjallisuudesta tapausselostuksia, joissa oltaisiin todettu luun histomorfometrisessä analyysissä luun hidastuneeseen aineenvaihduntaan sopiva tilanne, ei Odvinan ym. artikkelia (7) lukuun ottamatta ole julkaistu. Yhdessä tapausselostuksista (13) potilaalta otetuissa luun metaboliaa heijastavissa verikokeissa ei todettu poikkeaa-



Kuva 5. Cristabiopsia. Luun histomorfometrisessä tutkimuksessa hohkaluun määrä matala ($BV/TV = 8.3\%$) ja myös osteoidin määrä vähäinen ($OV/BV = 1.87\%$, $OS/BS = 10.8\%$). Osteoblasteja niukasti ($ObS/BS = 3.9$). Luun resorptio samoin vähäistä ($ES/BS = 2.7$, $OcS/BS = 0.0$). Löydös sopii low-turnover tyyppiseen osteoporoosiin.

vaan luun metaboliaan viittaavia löydöksiä. Myöskin Odvinan aineistossa luun metaboliaa heijastavat verikokeet olivat viitealueella.

Aiemmissä tapausselostuksissa bisfosfonaattihoidon liittyvien murtumien on esitetty esiintyvän pääasiassa reisiluun yläosassa. Tästä poiketen potilaamme reisimurtumat esiintyivät reisiluun alaosassa. Jälkimmäistä murtumaa ennen otetussa röntgen-kuvassa (kuva 3) on kuitenkin todettavissa kirjallisuudessa rasitusosteopatiaan sopiva kortikaalinen hypertrofia. Lisäksi molemmat murtumat olivat tyypiltään samantaisia poikkimurtumia (kuva 1 ja 4), joihin liittyy mediaalinen piikki, kuin muissakin tapausselostuksissa on esitetty (9–11).

Ensimmäinen murtumista ajoittui noin 1.5 vuoden kohdalle potilaan alendronaattilääkityksen aloittamisesta. Lenartin ym. aineistossa (8) keskimääräinen alendronaattihoidon kesto ennen rasitusmurtumaa oli 7.3 ± 1.8 vuotta. Koska murtuma oli tyypiltään käytännössä identtinen jälkimmäisen murtuman kanssa ja syntyi verrattain pienellä vammaenergialla, esitämme että bisfosfonaattihoidon liittyvä rasitusosteopatia voi esiintyä varhemmin hoidon aikana, kuin aiemmissa tapausselostuksissa on esitetty.

Keskustelussa on muistutettu reisiluun rasitusmurtumien etiologian olevan todennäköisesti multifaktoriaalinen ja rasitusmurtumia esiintyvän vanhusväestössä ilman bisfosfonaattien käyttöäkin (14). Mielestämme vanhusten murtumia hoitavien kliinikoiden on kuitenkin syytä olla tietoisia tämän tyyppisestä, mahdollisesti bisfosfonaattilääkitykseen liittyvästä komplikaatiosta ja seurata vastaaventyyppisten murtumien esiintyvyyttä. Ruotsalaisessa, hoitorekisteriin perustuvassa arviossa näiden bisfosfonaattihoidon liittyvien murtumien esiintyvyydeksi on arvioitu enintään 0.1% (15).. On kuitenkin huomattava, että ilmiön todellisen esiintyvyyden selvittämiseksi tarvitaan vielä jatkotutkimuksia.

Lopuksi on syytä muistuttaa bisfosfonaattien olevan tutkitusti postmenopausaalista osteoporoosia hoidettaessa murtumia tehokkaasti estäviä lääkkeitä (1–4). Lääkityksen indikaatioasettelun tulee kuitenkin perustua DXA –mittauksessa todettuun osteoporoosiin tai pienienergiaiseen osteoporoottiseen murtumaan. Kaikki murtumat vanhuksellakaan eivät ole aina osteoporoottisia!

Kirjallisuus

1. Black D, Cummings S, Karpf D, Cauley J, Thompson D, Nevitt M, Bauer D, Genant H, Haskell W, Marcus R, Ott S, Torner J, Quandt S, Reiss T, Ensrud K. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348:1535-1541.
2. Black D, Thompson D, Bauer D, Ensrud K, Musliner T, Hochberg M, Nevitt M, Suryawanshi S, Cummings S. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4118-4124.
3. Liberman U, Weiss S, Broll J, Minne H, Quan H, Bell N, Rodriguez-Portales J, Downs R, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker R, Capizzi T, Santora A, Lombardi A, Shah R, Hirsch L, Karpf D. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;333:1437-1443.
4. Tonino R, Meunier P, Emkey R, Rodriguez-Portales J, Menkes C, Wasnich R, Bone H, Santora A, Wu M, Desai R, Ross P. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3109-3115.
5. Mashiba T, Turner C, Hirano T, Forwood M, Johnston C, Burr D. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone*. 2001;28:524-531.
6. Mashiba T, Hirano T, Turner C, Forwood M, Johnston C, Burr D. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res*. 2000;15:613-620.
7. Odvina C, Zerwekh J, Sudhaker R, Maalouf N, Gottschalk F, Pak C. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1294-1301.
8. Lenart B, Lorch D, Lane J. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate (correspondence). *N Engl J Med*. 2009;358:1304-1306.
9. Goddard M, Reid K, Johnston J, Khanuja H. Atraumatic bilateral femur fracture in long-term bisphosphonate use. *Orthopedics*. 2009;32:607-611.
10. Kwek E, Goh S, Koh J, Png M, Howe T. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008;39:224-231.
11. Neviaser A, Lane J, Lenart B, Folorunsho E, Lorch D. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*. 2008;22:346-350.
12. Goh S, Yang K, Koh J, Wong M, Chua S, Chua D, Howe T. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2007;89-B:349-353.
13. Lee P, van der Wall H, Seibel M. Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest*. 2007;30:590-597.
14. Lee P, Seibel M. Letter to the editor (correspondence). *N Engl J Med*. 2008;359:317.
15. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthopaed*. 2009;80:413-415.