

Yhtäaikaiset subtrokanteeriset reisimurtumat pitkäaikaisen risedronaattihoidon jälkeen

Mikko Ovaska, Tatu Mäkinen, Rami Madanat

*Kirurgian klinikka, Päijät-Hämeen Keskussairaala
Ortopedian ja traumatologian klinikka, Töölön sairaala*

Bisphosphonates are the most commonly prescribed drugs for the treatment of osteoporosis. Recent clinical reports have implicated an association between prolonged bisphosphonate therapy and subtrochanteric low-energy fractures of the femur. Cortical hypertrophy as a sign of impending fracture is often seen in the contralateral side in many of these patients. Although these fractures seem to be rare, the orthopaedic surgeon should be aware of the occurrence of such subtrochanteric fractures in the setting of prolonged bisphosphonate therapy. We present a case-report of a patient suffering from simultaneous low-energy bilateral subtrochanteric fractures while on long-term risedronate therapy.

Bisfosfonaatit ovat yleisimmin käytettyjä lääkkeitä osteoporoosin hoidossa, ja niiden käytön on osoitettu vähentävän merkittävästi lonkka- ja nikamamurtumien riskiä (1). Bisfosfonaattien toimintamekanismit perustuu osteoklastien toiminnan estoon sekä osteoklastien apoptoosin induktioon. Kokeellisissa töissä pitkittyneen luun aineenvaihdunnan lamaantumisen on osoitettu johtavan luun mikrovaurioiden lisääntymiseen, ja lisäävän luun haurautta (2,3).

Viimeaikaisissa kliinisissä raporteissa on ehdotettu, että pitkittyneen bisfosfonaattihoidon ja matalaenergisten reisiluun subtrokanteeristen murtumien välillä voisi olla yhteys (4–11). Suurin osa potilaista on saanut bisfosfonaattihoidona alendronaattia, mutta matalaenergisiä subtrokanteerisia murtumia on raportoitu myös niillä potilailla, joita on hoidettu toledronihapolla (12,13). Murtumat esiintyvät ensisijaisesti subtrokanteerisella alueella, mutta ne saattavat sijaita missä tahansa reisiluun diafyysin alueella (13). Röntgenkuvissa voidaan todeta näille murtumille tyypilliset löydökset; poikittainen murtumalinja, korteksin

paksuuntuminen ja mediaalinen murtumapiikki (7). Murtumamorfologian perusteella tämän tyyppisen poikittaisen murtuman on osoitettu olevan 98 %:sti spesifi löydös pitkäaikaiseen alendronaatin käyttöön liittyen (9). Useissa raporteissa on todettu myös toisen puolen reisiluussa rasisitusmuutoksia (4,7,9–11). Äskettäin Koh ym. raportoivat, että röntgenkuvissa havaittava ”dreaded black line” yhdistettynä reisikipuun pitkäaikaista bisfosfonaattilääkitystä saavalla potilaalla on yhteydessä uhkaavaan murtumaan (14). Suurin osa potilaista kärsii esioireista usein viikkoja tai jopa kuukausia ennen murtumaa (4,6,7).

Black ym. selvittivät pitkäaikaisen bisfosfonaattihoidon ja reisiluun subtrokanteeristen murtumien välistä yhteyttä ja totesivat, että ylipäätään näiden murtumien insidenssi on erittäin pieni (12). Heidän mukaansa bisfosfonaattihoido ei näyttänyt lisäävän murtumariskiä, mutta toisaalta tutkimuksen tilastollinen voima ei riittänyt lopullisten johtopäätöksien tekemiseen (12). Toisessa tutkimuksessa Schilcher ja Aspenberg totesivat, että bisfosfonaattihoidoa saavilla

potilailla poikittaisen reisimurtuman ilmaantuvuus oli vain 1/1000 murtumaa per vuosi (15).

Tyypillisen murtumamorfologian korkea ilmaantuvuus ja molemminpuolisuus viittaa siihen, että saat-
taa olla alaryhmä potilaita, jotka saavat matalaenergi-
sen reisiluun rasisurmun bisfosfonaattihoitoon
liittyen (15,16). Vaikka nämä epätyypilliset reisi-
murtumat bisfosfonaattihoitoa saavilla potilailla ovat
harvinaisia, ovat ne herättäneet kysymyksiä liittyen
bisfosfonaattihoidon optimaaliseen kesto- ja pitkäai-
kaisturvallisuuteen näitä lääkkeitä saavilla luukadosta
kärsivillä potilailla. Tietääksemme esitämme nyt en-
simmäistä kertaa potilaan, joka sai yhtäaikaista, ma-
talaenergisistä subtrokanteerisista murtumista pitkäkesto-
iseen risedronaattihoitoon liittyen.

Potilastapaus

Tasamaalla sattuneen kaatumisen jälkeen 60-vuotias nainen ei pystynyt varaamaan, kärsi kovista reisi-
kivuista, ja kliinisesti reisissä havaittiin selkeät virhe-
asennot. Jo useiden kuukausien ajan hän oli kärsinyt
lonkkien ja reisien alueen kivusta. Röntgenkuvissa
todettiin molemminpuoliset dislokoituneet subtro-
kanteeriset reisimurtumat (kuva 1). Vasemman reiden
röntgenkuvissa todettiin poikittainen murtumalinja
ja terävä pieni mediaalinen murtumapiikki. Oikeal-
la puolella murtumalinja jatkui kookkaampana piik-
kinä diafyysin alueelle. Kummallakin puolella todet-
tiin huomattava kortikaalisen luun paksuuntuminen.
Röntgenkuvissa ei todettu viitteitä luustokasvaimista
eikä metabolisista luustosairauksista.

Potilas oli kärsinyt yli kymmenen vuoden ajan pe-
rifeerisistä niveloireista (sormet, ranne, varvas, nilkka),
ja hänen vaivojaan oli hoidettu seronegatiivisena poly-
artriittina. Lopulta vuonna 1997 diagnosoitiin asetet-
tiin selkärankareuma. Potilas oli muutoin terve, asui
yksin kotonaan ja liikkui ilman apuvälineitä. Lääki-
tyksenä potilaalla oli prednisoloni (Prednison) 5 mg
kerran päivässä (yli kymmenen vuotta), metotrexaatti
(Trexan) 15 mg kerran viikossa (yli viisi vuotta), sekä
adalimumabi (Humira) 40 mg kerran kuussa (vuodes-
ta 2008). Vuonna 2004 luuntiheysmittauksessa to-
dettiin osteopenia lannerangassa (T-score -1.5 SD) ja
oikeassa reisiluun kaulassa (T-score -1.9 SD). Näiden
löydösten perusteella potilaalle aloitettiin kalkki- ja
D-vitamiinihoito sekä risedronaatti (Optinate) 35 mg
kerran viikossa.

Kummatkin murtumat hoidettiin operatiivisesti
käyttäen proksimaalista reisinäulaa (PFNA, Synthes).

Vasemmalla puolella luu osoittautui epätavallisen ko-
vaksi sekä trokanteerisesti että reisiluun kaulan aluel-
la. Naulaa sisään viedessä luun porssiinimaisuus johti
luun osittaiseen pirstoutumiseen sekä reduktion heik-
kenemiseen. Tämän lisäksi ohjurikahva hajosi helikaa-
lista kollumruuvia sisään iskiessä. Epätavallisen kova
luunlaatu huomioitiin toista puolta operoidessa ja rei-
siluun kaula esiporattiin ennen helikaalisen ruuvien si-
säänvientiä. Kumpikin murtuma saatiin lopulta kiin-
nitettyä hyvään asentoon (kuva 2).

Epätyypillisen murtumamorfologian ja leikkauk-
sessa todetun poikkeuksellisen luuaineksen johdosta
potilaalle tehtiin leikkauksen jälkeen kattavat labora-
toriotutkimukset sekä DEXA-mittaus. Seerumin ionioi-
soitu kalkki oli 1.28 mmol/l, fosfaatti 1.09 mmol/l,
alkalinen fosfaatti 145 U/l, kreatiniini 53 µmol/l,
25-hydroksivitamiini-D 72 nmol/l, parathormoni 6.9
pmol/l ja tyroksiinia stimuloiva hormoni 1.7 mU/l.
Kaikki laboratoriotulokset olivat viitealueella, pait-
si alkalinen fosfaatti, joka oli lievästi koholla. Kuusi
viikkoa leikkauksesta luun metaboliaa kuvaavat bio-
kemialliset markerit osoittivat luun aineenvaihdun-
nan kiihtyneen. Luuspesifinen alkalinen fosfaatti
oli 79 U/l (< 69 U/l) ja osteokalsiini 15 µg/l (15-46
µg/l). Tartraatti-resistentti hapan fosfaatti tyyppi 5b
(TRACP 5b) oli 6.9 U/l (<4.8 U/l) ja kollageeni I:n
aminotermiinalinen telopeptidi (NTX) 132 nmol/
mmol (< 65 nmol/mmol). Luuntiheysmittaus lanne-
rangasta viittasi edelleen osteopeniaan (T-Score -1.6
SD). Endokrinologin ohjeen mukaisesti risedronaatti
lopetettiin.

Murtumien luutumisen tapahtui hitaasti ja radio-
logisesti vielä kuuden kuukauden se oli kesken. Toinen
oikean reisinäulan distaalista salparuuveista oli kat-
kennut. Luutumistilanteesta huolimatta potilas pys-
tyi liikkumaan kivutta ilman apuvälineitä. Viimeisessä
kontrollissa 10 kuukauden kohdalla murtumat olivat
luutuneet (kuvat 3 ja 4), ja kontrollit lopetettiin.

Pohdinta

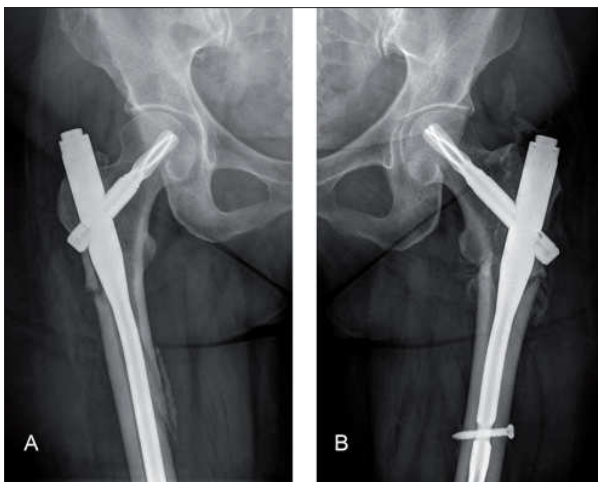
Pitkittyneeseen bisfosfonaattihoitoon liittyvien epä-
tyypillisten reisimurtumien patofysiologia on edelleen
epäselvä. Odvina ym. ehdottivat, että pitkäkestoinen
alendronaattihoito voi aiheuttaa voimakasta luun ai-
neenvaihdunnan lamaantumista (3). Toisaalta, Som-
ford ym. osoittivat luunmuodostuksen vähentyneen ja
luun hajoamisen huomattavasti lisääntyneen viitaten
mahdolliseen epätasapainoon luun aineenvaihdunnas-
sa (17). Potilaamme kohdalla sekä luun muodostus-



Kuva 1. Vasemmassa reisiluussa tyypilliset pitkittyneeseen bisfosfonaattihoitoon liittyvät löydökset: poikittainen murtumalinja, korteksin paksuuntuminen ja mediaalinen piikki. Oikeassa reisiluussa vastaavat löydökset, mutta mediaalinen murtumapiikki on suurempi.



Kuva 3. Röntgenkuva oikeasta reidestä 10 kuukauden kohdalla.



Kuva 2. Röntgenkuvat oikeasta (A) ja vasemmasta (B) reidestä kuuden viikon kohdalla leikkauksesta.



Kuva 4. Röntgenkuva vasemmasta reidestä 10 kuukauden kohdalla.

ta että luun hajoamista kuvaavat merkkiaineet olivat koholla, mikä saattoi johtua laboratoriotutkimusten ajankohdasta; testit tehtiin luunmurtumien varhaisessa paranemisvaiheessa kuuden viikon kohdalla leikkauksesta, jolloin luun aineenvaihdunnan on osoitettu olevan fysiologisestikin koholla (18).

On ehdotettu, että osteoklastien toleranssi luun aineenvaihduntaan vaikuttaville lääkkeille voi vaihdella yksilöiden välillä, ja että joidenkin potilaiden kohdalla lääkkeiden yhteisvaikutus bisfosfonaattien kanssa saattaa johtaa jopa luun haurastumiseen (19). Kortikosteroidien tiedetään lamaavan luun aineenvaihduntaa ja lisäävän siten luunmurtuman riskiä, mikä on suurel-

ta osin riippumaton luun tiheydestä (20). Potilaamme oli käyttänyt kortikosteroideja jo useita vuosia. Tämä yhdistettynä pitkittyneen risedronaattihoitoon saattoi johtaa edellä kuvattuihin muutoksiin luun laadussa, kuten luun porsliinimaisuuteen. Potilaamme kohdalla leikkauksen aikana kohdatut vaikeudet olivat odottamattomia ja johtuivat mitä ilmeisimmin poikkeuksellisen luunlaadun mukana tuomista ongelmista. Pitkittynyttä bisfosfonaattilääkitystä saavien potilaiden subtrokanteeristen murtumien leikkaushoidossa pitääkin tehdä huolellinen preoperatiivinen suunnitelma.

Bisfosfonaattihoitoon liittyvissä reisiluun murtumissa suurin osa potilaista on kärsinyt esioireista (4,6,7). Myös potilaamme oli valittanut molemminpuolista reiskipua jo neljän kuukauden ajan. Reiskivuista kärsiviltä potilailta tulisi ottaa röntgenkuvat, ja magneettikuvaustakin pitää harkita, jos tilanteeseen ei saada selvyttä röntgenkuvien perusteella. Tällä hetkellä ei tarkalleen tiedetä, kuinka näitä esioireisia potilaita tulisi hoitaa. Profylaktista reisinäulausta tulisi harkita, jos potilaan oireet eivät helpota bisfosfonaattilääkityksen lopettamisen ja varauksen keventämisen myötä (4).

Alendronaattia on käytetty ensilinjan hoitona vaihdevuosien jälkeisessä osteoporoosissa, ja suurin osa bisfosfonaattihoitoon liittyvistä reisiluun murtumista on kuvattu pitkittyneen alendronaattihoidon jälkeen. Me esitämme potilaan, joka kärsi esioireista jo usean kuukauden ajan, ja joka sai samanaikaiset subtrokanteeriset murtumat pitkittyneen risedronaattihoidon yhteydessä. Potilastapauksemme vahvistaa sitä käsitystä, että matalaenergisiä subtrokanteerisiä murtumia liittyy myös muihin bisfosfonaatteihin kuin alendronaattiin. Bisfosfonaattihoidon hyödyt on erinomaisesti dokumentoitu, ja ne näyttävät peittoavan hoitoon mahdollisesti liittyvän subtrokanteerisen murtuman pienen riskin (21). Bisfosfonaattien käytön lisääntyessä tulevat vuodet osoittavat, josko myös näiden epätyypillisten murtumien ilmaantuvuus lisääntyy. Ortopedien tulee olla tietoisia tästä poikkeavasta murtumatyyppistä, ja niistä mahdollisista ongelmista, jotka liittyvät tämän tyyppisten murtumien operatiiviseen hoitoon.

Kirjallisuus

1. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, ym: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2927-2938.
2. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB: 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.
3. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC: Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1294-1301.
4. Capeci CM, Tejwani NC: Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91-A:2556-2561.
5. Cermak K, Shumelinsky F, Alexiou J, Gebhart MJ: Case reports: subtrochanteric femoral stress fractures after prolonged alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:1991-1996.
6. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, ym: Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89-B:349-353.
7. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS: An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008;39:224-231.
8. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobar-Osula F, Steele B, ym: Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporosis Int*. 2009;20:1353-1362.
9. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobar-Osula F, Lorich DG: Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*. 2008;22:346-350.
10. Sayed-Noor AS, Sjöden GO: Subtrochanteric displaced insufficiency fracture after long-term alendronate therapy - a case report. *Acta Orthop*. 2008;79:565-567.
11. Sayed-Noor AS, Sjöden GO: Case reports: two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467:1921-1926.
12. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, ym: The fracture intervention trial and HORIZON pivotal fracture trail steering committee. *N Engl J Med*. 2010;362:1761-1771.
13. Shane E: Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2010;362:1825-1827.
14. Koh JS, Goh SK, Png MA, Kwek EB, Howe TS: Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? *J Orthop Trauma*. 2010;24:75-81.
15. Schilcher J, Aspenberg P: Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop*. 2009;80:413-415.
16. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM: Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendro-

nate. *N Engl J Med.* 2008;358:1304-1306.

17. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJW, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE: Clinical vignette. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: Clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1736-1740.

18. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, Eastell R: Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporosis Int.* 1999;10:399-407.

19. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE: Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2948-2952.

20. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, ym: A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19:893-899.

21. Aspenberg P: Bisphosphonate-induced fractures: Nature strikes back? *Acta Orthop.* 2008;79:459-460.