

Epätypilliset reisimurtumat bisfosfonaattihoidon aikana – ilmaantuvuus Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueella

Tero Yli-Kyyny, Olli Savolainen, Inari Tamminen, Heikki Kröger

*Ortopedian, traumatologian ja käsikirurgian klinikka
Kuopion yliopistollinen sairaala
Bone and Cartilage Research Unit
University of Eastern Finland*

Osteoporosis treatment with bisphosphonates has been associated with atypical femoral fractures. There have been numerous case reports about these fractures, but the incidence of the atypical femoral fractures during bisphosphonate treatment is not known. We evaluated the x-rays of all the patients 50 years old and older with a fracture of the femoral diaphysis treated in Kuopio University Hospital. We were able to find 9 atypical fractures in 8 patients. The patients were contacted and their medications asked. Based on the interviews and receipt database data we were able to estimate the incidence of atypical femoral fractures to be 0.53/1000 patients on bisphosphonate therapy.

Bisfosfonaatit ovat käytetyin lääkeryhmä osteoporosin hoidossa ja ne kuuluvat voimassa olevan Käypä hoito -suosituksen mukaisesti ensilinjan lääkkeisiin hoidettaessa osteoporosia (1). Yleisesti ottaen bisfosfonaatit ovat verrattain hyvin siedetty lääkeryhmä ja niiden on osoitettu vähentävän osteoporoottisten nikamamurtumien sekä osteoporoottisten lonkkamurtumien esiintyvyyttä hoidettaessa postmenopausaalisten naisten osteoporosia (2–5).

Viime vuosien aikana on kuitenkin ryhdytty kiinnittämään enenevästi huomiota pitkäkestoiseen bisfosfonaattihoitoon liittyviin komplikaatioihin. Odvina ym. julkaisivat vuonna 2005 ensimmäiset kliiniset tapauselostukset alendronaattihoidon aikana syntyneistä spontaaneista murtumista (6). Tämän julkaisun jälkeen tapauselostuksia erityisesti bisfosfonaattihoidon aikaisista spontaaneista reisimurtumista on julkaistu useampia (7–10) ja aihe on ylittänyt uutiskynnyksen myös Suomessa. Spontaani reisimurtumien esiintyvyys pitkäaikaisen bisfosfonaattihoidon aikana on kuitenkin huonosti tunnettu. Ruotsalaisessa, alueelliseen hoitorekisteriin perustuvassa arvioissa näiden murtumien esiintyvyydeksi arvioitiin enintään 0.1%

(11). Myös Black ym. totesivat ilmiön esiintyvyyden matalaksi alkuperäisten bisfosfonaattihoitotutkimusten sekundaarianalyysiin perustuvassa tutkimuksessaan (12).

Esitimme tässä julkaisussa vuosi sitten ensimmäisen Suomesta raportoidun potilastapauksen bisfosfonaattihoitoon liittyvistä murtumista (13). Julkaisemme nyt ensimmäisen suomalaisen arvion kyseisen ilmiön ilmaantuvuudesta.

Menetelmät

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueella reiden diafyysimurtumien ja subtrokanteeristen murtumien hoito toteutetaan Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS). Kävimme läpi kaikkien vuosina 2007–2009 diagnooseilla S72.2, S72.3 ja S72.4 hoidettujen yli 50-vuotiaiden potilaiden tai yli 50-vuotiaiden potilaiden joille oli tehty reisiluun ydinnaulaus (toimenpidekoodi NFJ60) röntgenkuvat ja sairaskertomustiedot. Identifioimme joukosta ne potilaat, jotka olivat saaneet epätypilliseksi murtumaksi röntgenlöydöksen (poikkimurtuma, jossa mahdollisesti mediaalinen

piikki ja cortex-paksuntuma) perusteella epäiltävän murtuman, joka oli sattunut joko ilman selvää traumaa tai traumaenergia oli vähäinen. Näiden potilaiden sairaskertomustiedot käytiin vielä erikseen läpi ja potilaisiin otettiin yhteyttä puhelimitse tietojen täydentämiseksi ja tarkentamiseksi. Tutkimuksesta poisuljettiin potilaat, joilla murtuman etiologiaksi todettiin pahanlaatuinen kasvainsairaus

Kansaneläkelaitoksen reseptitietokannasta selvitetiin bisfosfonaattiryhmän lääkkeiden käyttö Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueella vuosina 2007–2009. Väestörekisterikeskuksen tilastoista selvitimme Pohjois-Savon yli 50-vuotiaiden asukkaiden määrän vastaavalta ajalta.

Tulokset

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa 2007–2009 hoidettujen yli 50-vuotiaiden reiden diafyysialueen murtumapotilaiden (n=98) joukosta löytyi kahdeksan potilasta, joilla oli aiemmin esitettyjen radiologisten kriteereiden (9) mukainen epätyypillinen reisimurtuma. Näiden potilaiden tiedot on esitetty taulukossa 1. Potilas 3 sai kummankin reiden murtumat, joten murtumia aineistoomme kuului 9 kappaletta.

Vuosien 2007–2009 aikana Pohjois-Savon 50 vuotta täyttänyt väkiluku oli keskimäärin 103 932 asukasta. Vastaavanikäisen naisväestön määrä oli keskimäärin 55 539 asukasta.

Vastaavana ajankohtana peruskorvattavana lääkkeenä bisfosfonaatteja tai bisfosfonaatti- D-vitamiiniyhdistelmävalmisteita käytti keskimäärin 4379 potilasta. Bisfosfonaatteja tai yhdistelmävalmisteita käytti siis kyseisenä ajankohtana keskimäärin 4.2% yli 50-vuotiaasta väestöstä, jos oletetaan että alle 50-vuotiaiden bisfosfonaattien käyttö peruskorvattavana lääkkeenä on vähäistä. Jos oletetaan, että bisfosfonaattien käyttäjät ovat lähinnä naispotilaita, saadaan naisten bisfosfonaattien käyttöosuudeksi Pohjois-Savon alueella 7.9%.

Kuten taulukosta ilmenee, kolmen vuoden ajalta löytämistämme potilaista kuusi oli käyttänyt bisfosfonaattilääkitystä ennen atyyppisen murtuman saamista, yhdellä potilaista murtumat ilmaantuivat peräkkäin molemmille puolille. Näin ollen epätyypillisten reisimurtumien keskimääräinen vuotuinen ilmaantuvuus bisfosfonaattien käyttäjillä Pohjois-Savon alueella vuosina 2007–2009 oli $2.33/4379 = 0.53$ promillea. Vastaavalla tavalla laskettuna ei bisfosfonaatteja käyttämättömällä yli 50-vuotiaalla väestöllä näiden murtu-

mien ilmaantuvuus on 0.02 promillea.

Potilaistamme kuudelta on tähän mennessä otettu crista biopsia tetrasykliinileimauksin luun histomorfo-metrasta tutkimusta varten.

Pohdinta

Käymällä läpi kaikki vuosina 2007–2009 Pohjois-Savon alueella hoidetut reiden subtrokanteeriset ja diafyysialueen murtumat yli 50-vuotiailla potilailla löysimme kahdeksan potilasta, joiden kohdalla murtumaa voidaan pitää epätyypillisenä aiemmin esitettyjen diagnostisten kriteerien perusteella (9). Epätyypillisiä reisimurtumia on kuvattu myös bisfosfonaatteja käyttämättömällä potilailla (14), tähän sopien potilaistamme kaksi ei ollut käyttänyt bisfosfonaattilääkitystä. Kaikkien potilaiden vammaenergia oli joko pieni tai olematon.

Jos oletetaan, että bisfosfonaattihoitoa käyttävät potilaat ovat lähes poikkeuksetta naisia, saadaan bisfosfonaattihoiton käyttöosuudeksi Pohjois-Savolaisilla naisilla 7.9%.

Bisfosfonaattihoiton aikana syntyneen reisiluun epätyypillisen murtuman vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi saimme aineistossamme 0.53 promillea. Schilcher ja Aspenberg esittivät omassa aineistossaan (11) epätyypillisten murtumien ilmaantuvuudeksi bisfosfonaattihoiton aikana korkeintaan 1.0 promillea. Havaitsemamme ilmaantuvuus on siis samaa suuruusluokkaa heidän arvionsa kanssa, eikä anna erityistä aihetta olettaa, että ilmiö olisi selvästi yleisempi. Aineistomme perusteella on oletettavaa, että bisfosfonaateilla ehkäistään enemmän murtumia, kuin mitä epätyypillisten murtumien muodossa mahdollisesti saadaan aikaan.

Arviomme on tietäksemme ensimmäinen Suomesta julkaistu arvio epätyypillisten reisimurtumien ilmaantuvuudesta. Tutkimuksemme vahvuutena voidaan pitää sen kattavuutta, KYS:ssä hoidetaan käytännössä kaikki sairaanhoitopiirimme alueella sattuneet reiden subtrokanteeriset ja diafyysimurtumat. Lisäksi vahvuutena esimerkiksi Blackin ym. prospektiivisten tutkimusten re-analyysiin (12) verrattuna on, että käytössämme oli röntgenkuvat murtumista ja kävimme nämä kuvat läpi. Kansaneläkelaitoksen reseptitietokannan luotettavuutta voidaan myös pitää hyvänä. Tutkimuksemme heikkoutena voidaan pitää tapausten matalasta ilmaantuvuudesta seuraavaa tilastollista epävarmuutta. Tarkoituksemme on kuvata nyt löytämämme tapaukset vielä paremmin analysoimalla ote-

Taulukko 1. Tiedot löytämistämme potilaista, joilla todettiin atyyppiseksi sopiva reisimurtuma.

	Potilas 1	Potilas 2	Potilas 3	Potilas 4	Potilas 5	Potilas 6	Potilas 7	Potilas 8
Sukupuoli	Nainen	Nainen	Nainen	Mies	Nainen	Nainen	Nainen	Nainen
Ikä murtumahetkellä	89v 11k	66v 1kk	77v 11kk ja 80v 8kk	57v 4kk	79v 3kk	72v 4kk	60v 5kk	64v 1kk
Bisfosfonaattilääkitys	Ei	KYLLÄ	KYLLÄ	Ei	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ
Bisf kesto ennen murtumaa		5v	4v		10v	10v	Ei tiedossa	6v
Murtumanhoitomenetelmä	ydinnaula	ydinnaula	ydinnaula (l.a.)	ydinnaula	ydinnaula	ydinnaula	ydinnaula	pitkä gamma-naula
Luutumisongelmia?	Ei	Ei	Ei	hidastunut luutuminen (luutunut seur.)	Ei	Ei	collum-murtuman vuoksi revidoitu	Ei
Aiemmat murtumat?	Ei	2x nilkka-murtuma	Ei	Lapsena sama reisi	Ei	Ei	dist antebrachium	Ei

tut luubiopsianäytteet ja raportoida näistä tuloksista myöhemmin.

Johtopäätökset

ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) on julkaissut laajan työryhmäraportin atyyppiin reisimurtumiin liittyen (15). Raportissa annetaan esityksiä siitä, mihin kysymyksiin tutkijayhteisön tulisi keskittyä atyyppisten murtumien kohdalla. Yhdeksi tutkimuksen painopistealueeksi ASBMR esittää atyyppisten reisimurtumien todellisen ilmaantuvuuden selvittämistä. Yhdymme tähän kantaan ja esitämme että ilmiön esiintyvyyden selvittämiseen paneuduttaisiin myös Suomessa, jossa käytössä olevan rekisteritiedon luotettavuus on kansainvälisesti tunnustettu. Aineistomme perusteella näyttää siltä, että atyyppisten murtumien esiintyvyys ei ole Suomessa aiemmin esitettyä korkeampi.

Kirjallisuus

1. Duodecim Käypä hoito -suositus: Osteoporoosi. Duodecim. 2000;116:1772-1788. (päivitetty 11.10.2006).
2. Black D, Cummings S, Karpf D, Cauley J, Thompson D, Nevitt M, ym: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet. 1996;348:1535-1541
3. Black D, Thompson D, Bauer D, Ensrud K, Musliner T, Hochberg M, ym: Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The fracture intervention trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:4118-4124.