



Uzun Dönem Bifosfonat Kullanım Sonrası Bilateral Femur Diafiz Kırığı: Olgu Sunumu

Bilateral Femoral Diaphyseal Fractures After Long-Term Bisphosphonates Therapy: A Case Report

Fatma Ustabaşoğlu, Nil Sayiner Çağlar, Türkan Akın, Özcan Ayşar, Ebru Aytekin, Nuran Kavurgacı

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Bifosfonatların farmakolojik prensibi kemik rezorpsiyonunu suprese etmektir. Bunun için bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kısa dönem kullanım sonrası kemik dansitesini yükselttiği kanıtlanırsa bile son yayınlarda bifosfonatların uzun dönem kullanımı sonrası femur kırıklarına neden olduğuna dair bilgiler vardır. Biz burada uzun dönem bifosfonat tedavisi almış 73 yaşındaki bayan hastadaki bilateral femur kırığı olgusunu sunduk. (Türk Osteoporoz Dergisi 2012;18: 92-4)

Anahtar kelimeler: Bifosfonat, femur fraktürü

Summary

Suppression of bone resorption is the principal pharmacological activity of bisphosphonates. Therefore, bisphosphonates are widely used in the treatment of osteoporosis. Although it has been documented that short-term therapy improves bone density, recent reports indicate that long-term bisphosphonates therapy causes femoral fractures. We present a case of bilateral femoral fracture in 73 years old female patient on long-term bisphosphonates therapy. (Turkish Journal of Osteoporosis 2012;18: 92-4)

Key words: Bisphosphonate, femur fracture

Giriş

Bifosfonatlar postmenopozal osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bifosfonatlar kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemik yıkımını azaltmaktadır. Böylece kemik mineral yoğunluğunu artırmakta ve biyokimyasal yapım ve yıkım belirteçlerini azaltmaktadır. Ancak bunun yanında bifosfonatlar ile kısa dönem tedavinin etkileri ve güvenilirliği kanıtlanmış olsa da uzun dönem tedavinin oluşturabileceği yan etkiler endişelendirmektedir (1,2). Son zamanlarda uzun süre bifosfonat kullanımına bağlı spontan femur fraktürü ile ilgili bir çok olgu sunumu göze çarpmaktadır (1,3-6). Bizim olgumuzda da 8 yıl bifosfonat kullanımı sonucu oluşan bilateral femoral diafiz kırığı mevcuttu.

Olgu

Yetmiş üç yaşında kadın hasta her iki diz eklemünde hareket kısıtlılığı ile polikliniğimize başvurdu. Hikaye ve elindeki raporlarından 2010

yılında hafif bir travma sonrası sol femur diafiz kırığı olduğu ve intramedüller çivileme (İMN) ile tedavi edildiği öğrenildi (Resim 1). Hasta daha sonra sağ uyluk ağrısının başladığını ifade ediyordu. Bir yıl sonra da yürürken aniden şiddetlenen sağ uyluk ağrısı ile hastaneye başvurduğunda sağ femur diafiz kırığı saptandığı (Resim 2,3) ve İMN ile tedavi edildiği görüldü. Son ameliyatından sonra ise her iki dizinde hareket kısıtlılığı gelişen hasta polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde sağ ve sol diz ekstansiyonları tam, sağ diz fleksiyonu 50°, sol diz fleksiyonu 100°'ye kadar yapılabiliyordu. Ağrı skoru Likert skalası (yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3) ve çok şiddetli (4)) ile değerlendirildi (7). Sağ diz ağrı skoru 2, sol diz 2 idi. Servisimizde yatarak takip ettiğimiz hastanın her iki dizine de hotpack, transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) sonrası germe egzersizleri uygulandı. Tedavi 12 seans sürdü. Hastanın tedavi sonrası muayenesinde ağrı skoru sağ 1, sol 1, sağ diz fleksiyonu 75° sol diz fleksiyonu 115° idi.

Hasta osteoporoz açısından sorgulandığında, postmenopozal osteoporoz tanısı ile 3 yıl risedronat sodyum (35 mg/hft), 4 yıl

alendronat sodyum (70 mg/hft) kullandığını ama bunlarla birlikte kalsiyum ve D vit preparatlarını çok düzenli almadığını belirtti. Bu ilaçları kullandığı süre içerisinde sol femur kırığı olduğu için stronsiyum ranelat (2 mg/gün) tedavisine geçildiği ancak bunu kullanırken sağ femur kırığı olduğu kaydedildi. Takip sırasında yaptığımız tahlillerinde kan sayımında hemoglobin (Hb), platelet, beyaz küre değerleri, kemik yapım ve yıkım döngüsünde rolü olan serum parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), 25-Hidroksivitamin D (25 (OH)2 D), osteokalsin, beta-crosslaps, idrar Ca değerleri normal bulundu. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde femur boyun T skoru:-1,9'du. Hastamız patolojik kırığa sebep olabilecek sistemik bir hastalık açısından dahiliye bölümü tarafından değerlendirildi.



Resim 1. İntramedüller çivileme



Resim 2. Femur diafiz kırığı



Resim 3. Femur diafiz kırığı

Bakılan akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), platelet, ve Hb ve protein elektroforezi sonuçlarında herhangi bir patoloji saptanmadı.

Tartışma

Kadınlarda menopoz döneminde östrojen azalmasına bağlı östrojenin kemik üzerindeki koruyucu etkisi azalmaktadır. Kemik rezorpsiyon oranı kemik formasyon oranını aşarak kemik döngüsünün yıkım yönünde artmasına neden olmaktadır. Bunu engellemek için kullanılan bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik mineralizasyonunu ve kemik yıkımını önlerler ve bu etkilerini kemiğin hidroksiapatit kristallerine bağlanarak gösterirler (8).

Odvina ve ark 3-8 yıl boyunca alendronat kullanan atravmatik fraktürü olan 9 hastayı inceledikleri çalışmalarında yaptıkları tetkiklerde kemik biyokimyası, 25 (OH)2D, Ca ve PTH seviyeleri normal sınırlarda saptamışlardır. Double tetrasiklin etiketleme ile kemik biyopsisi yaparak kemik formasyonundaki supresyonu kanıtlamışlardır (9). Bu supresyondan dolayı günlük oluşan mikrotravmaların tamiri için gerekli olan osteoklastik aktivite yapılamamakta ve stres fraktürleri oluşmaktadır. Yapılan hayvan deneyinde de bifosfonat kullanımı sonrası mikrotravmaların anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (10).

Yapılan çalışmalarda uzun dönem alendronat kullanan hastalarda düşük enerjili subtorakanterik kırıklar bildirilmiştir. Vakalarının ortak noktaları; görüntüleme yöntemleri ile saptanan transvers kırık hattı, kortikal hipertrofi, medial sivrilik bulunması ve uyluk bölgesinde prodromal karakterdeki ağrı olarak bildirilmiştir (3,4,5). Bu ağrılı dönemde subtorakanterik bölgede eksternal kortekste kalınlaşma gösterilmiştir (6). Bizim vakamızda da kırık öncesinde 7-8 ay kadar süren sağ uyluk ağrısı ve görüntülemelerde transvers kırık hattı, kortikal hipertrofi ve medial spike mevcuttu.

Literatürde uzun dönem bifosfonat kullanımına bağlı kırık oluşumunun bildirildiği çalışmaların yanı sıra kırık riskinin artmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Çevikol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iki gruba ayrılan hastalardan birinci grup kesintisiz ilaç tedavisi almış, ikinci grup ise 5 yıllık tedavi sonrası ilaca bir süre (1,25±0,63 yıl) ara vermiştir. Gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda KMY ölçümleri, biyokimyasal parametreler ve klinik olarak tanımlanmış yeni kırık oluşumu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (11). Black ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıl alendronat kullanan hastaların bir kısmına aynı ilaç verilmeye devam edilmiş bir kısmına ise plasebo verilmiştir. Karşılaştırma sonuçlarında plasebo grubunun 5 yıl sonraki KMY değerlerinde hafif bir azalma ve biyokimya tahlillerinde artış gösterilmiş ancak klinik vertebra kırık riskinin ilaç kullanmaya devam eden hastalardan daha fazla olmadığı tespit edilmiştir (12).

Black ve arkadaşlarının 14,195 kadın üzerinde yaptığı çalışma sonucunda 10 yıl boyunca bifosfonat ile tedavi edilen kadınlarda subtorakanterik ve diafizial femur kırık oluşumunun çok nadir olduğu ve bifosfonat kullanımı ile riskin önemli derecede artmadığı gösterilmiştir (13).

Bifosfonatların kısa dönem güvenilirliği kesinleşmiş olsa da vakamızda olduğu gibi uzun dönem kullanımda yan etkilerinin olduğu görülmüştür. Bazı literatürlerde bifosfonatlara bağlı kırık

riski düşük olarak belirtilse de vakamızdaki gibi uzun dönem bifosfonat kullanımı sonrası spontan veya hafif travma sonrası femur kırıkları oluşmaktadır. Bunu nedenle uzun dönem bifosfonat kullanan hastalarda uyluk veya kasık ağrısı olduğunda kırık öncesi oluşan stres fraktürünün olup olmadığı açısından değerlendirilmeli ve tekrarlayan grafiler çekilmelidir.

Kaynaklar

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
2. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
3. 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;39:224-31.
4. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:349-53.
5. Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Case reports: two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1921-6.
6. Cermak K, Shumelinsky F, Alexiou J, Gebhart MJ. Case reports: subtrochanteric femoral stress fractures after prolonged alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:1991-6.
7. Likert R. A technique for measurement of attitudes. *Arch Psychol* 1932;140:44-60.
8. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19:80-100.
9. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
10. 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;28:524-31.
11. Çevikol A, Umay E, Karaahmet ÖZ, Avluk ÖÇ, Çakıcı A. Osteoporozlu hastalarda bifosfonatların devamlı veya aralıklı kullanımının kırık, kemik yoğunluğu ve biyokimyasal parametrelere etkisi. *Türkiye Osteoporoz Dergisi* 2010;16:1-8.
12. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
13. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;13;362:1761-71.