

Bisfosfonaatidega seotud luutüsistused

Hardi Vilt
Radioloogia Ia

17.02.21



Luu remodelleerimine

Luu remodelatsioon on pidev protsess

- 1) mikrotraumade teke
- 2) osteoklastidest tingituna tekib ümbritseval alal resorptsioonitsoon
- 3) osteoblastid moodustavad uue luukoe

Häired nendes etappides põhjustavad luu vastupanuvõime langust

Luu resorptsioon ja formeerumine toimuvad samaaegselt ning on üksteisest tihedalt mõjutatud

Bisfosfonaadid

Süntetiline pürofosfaadi analoog

Akumuleerub luu pinnal, kusjuures aktiivses resorptsiooniales 8x suurem kontsentratsioon

Siseneb osteoklasti, mõjutab GTPaase, mille tõttu on häiritud osteoklasti kinnitumine luupinnale ning soodustab osteoklasti apoptoosi

Toime püsib 1-5 aastat pärast ravi lõpetamist, sest ravimit ei metaboliseerita

Näidustused - osteoporoos, lüütilised metastaasid, multiipelne müeloom, osteogenesis imperfecta

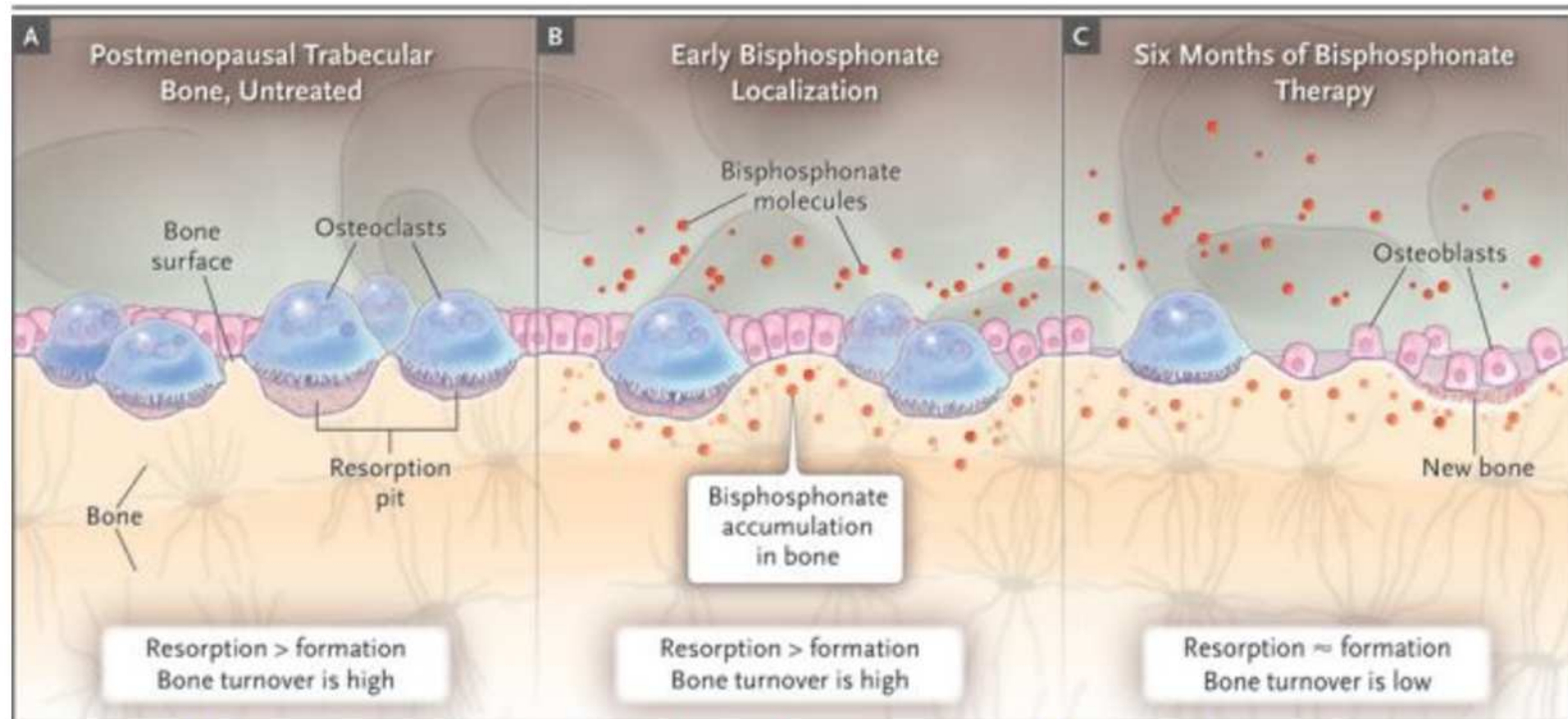


Figure 3. Cellular Elements Involved in Postmenopausal Trabecular Bone Turnover before and during Bisphosphonate Therapy.

Panel A shows the untreated postmenopausal state, in which osteoclast-mediated bone resorption occurs at a high rate, exceeding osteoblast-driven bone formation and leading to net bone loss. Panel B shows the initial events associated with bisphosphonate therapy, including the localization and concentration of bisphosphonates in bone through binding to sites of active bone resorption. Panel C shows the effects of bisphosphonates after 6 months of therapy. The number of osteoclasts has decreased owing to early apoptosis. As a result, bone resorption is decreased, and osteoblasts and bone formation are also decreased. The bisphosphonate concentration is reduced around previous resorption pits. A lower steady-state rate of bone turnover, similar to premenopausal rates, is established.

Bisfosfonaatide kõrvaltoimed

Gastrointestinaalsed

Ägeda faasi reaktsioon

Muskuloskeletaalne valu

Hüpokaltseemia

Silmapõletik

Kodade virvendus

Atüüpiline reieluu murd

Lõualuu osteonekroos

Lõualuu osteonekroos

Ravimindutseeritud lõualuu osteonekroos

- bisfosfonaadid
- denosumab
- antiangiogeensed ravimid (türosiinkinaasi inhibiitorid)

Praegune või varasem ravi bisfosfonaatidega

Progresseeruv lõualuu destruktsioonikolle, mis püsib vähemalt 8 nädalat

Kiiritusravi anamnees puudub

Haarab rohkem alalõualuud (3:1)

- ülalõualuu on paremini vaskulariseeritud?
- alalõualuul rohkem mikrotraumasid mälumise tõttu

Õhuke limaskest ja periost

- oraalse mikrofloora põhjustatud infektsioon
- hambaravi protseduurid (hamba eemaldamine, implantaadid)
- mandibula eksostoosid

Epidemioloogia

Suukaudne ravi

- 0,5%
- rohkem naistel
- vanus üle 60

Intravenoosne ravi

- 95% ONJ juhtudest, enamasti luumetastaasid
- esinemissagedus 1-15%
- doosid 12-14x suuremad kui suukaudsed
- keemiaravi, glükokortikoidravi

Risk suureneb pikaaegsel tarvitamisel

ONJ diagnoosimine

Valu

Mitteparanev haav pärast hamba eemaldamist

Turse, mädane eritis

Nähtav luupind

Kliiniline diagnoos

Tihti hilineb, sest sümptomid tekivad siis, kui osteonekroos on laialdane

Biopsiat pigem vältida, sest võib protsessi halvendada



Radioloogiline leid

Leid on mittespetsiifiline

- peamiselt lüütiline (infektsioonikolle?)
- peamiselt sklerootiline
- segatüüpi

Võib esineda pehmete kudede haaratust

Eesmärk haiguse ulatuse määramine ning teiste haiguste välistamine, komplikatsioonide hindamine ja varjatud lesionide leidmine

Dif diagnoos kasvaja, osteomüeliit, kiiritusravist tingitud nekroos

Röntgen/KT

Varases faasis

- Osteoskleroos või osteolüüs
- kortikomedullaarse ülemineku hägustumine
- hambakoopa aeglustunud paranemine

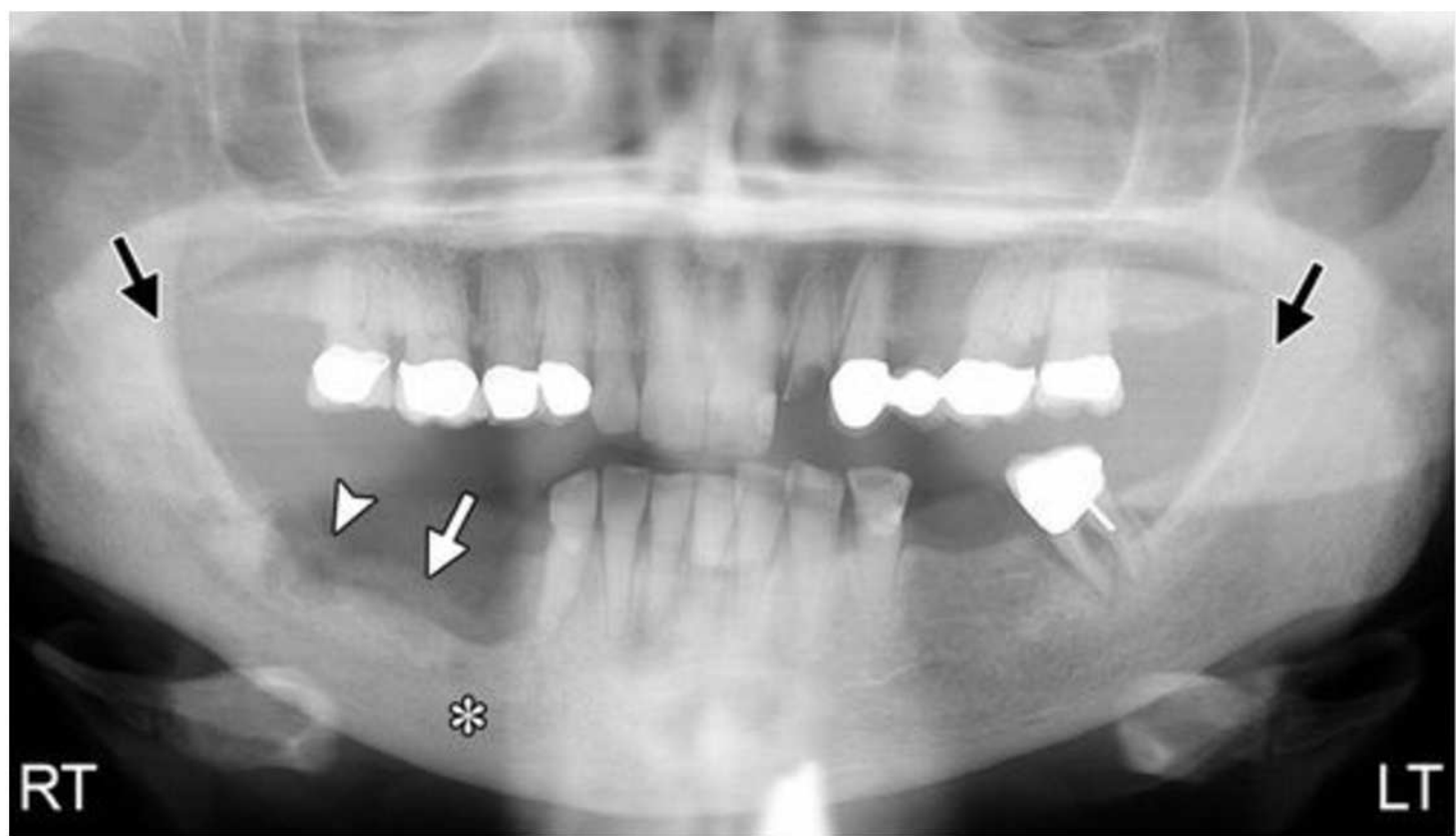
Hilises faasis

- sekvestrite teke
- murd
- periosti reaktsioon
- kui ülalõualuul, siis ka limaskesta turset siinuses

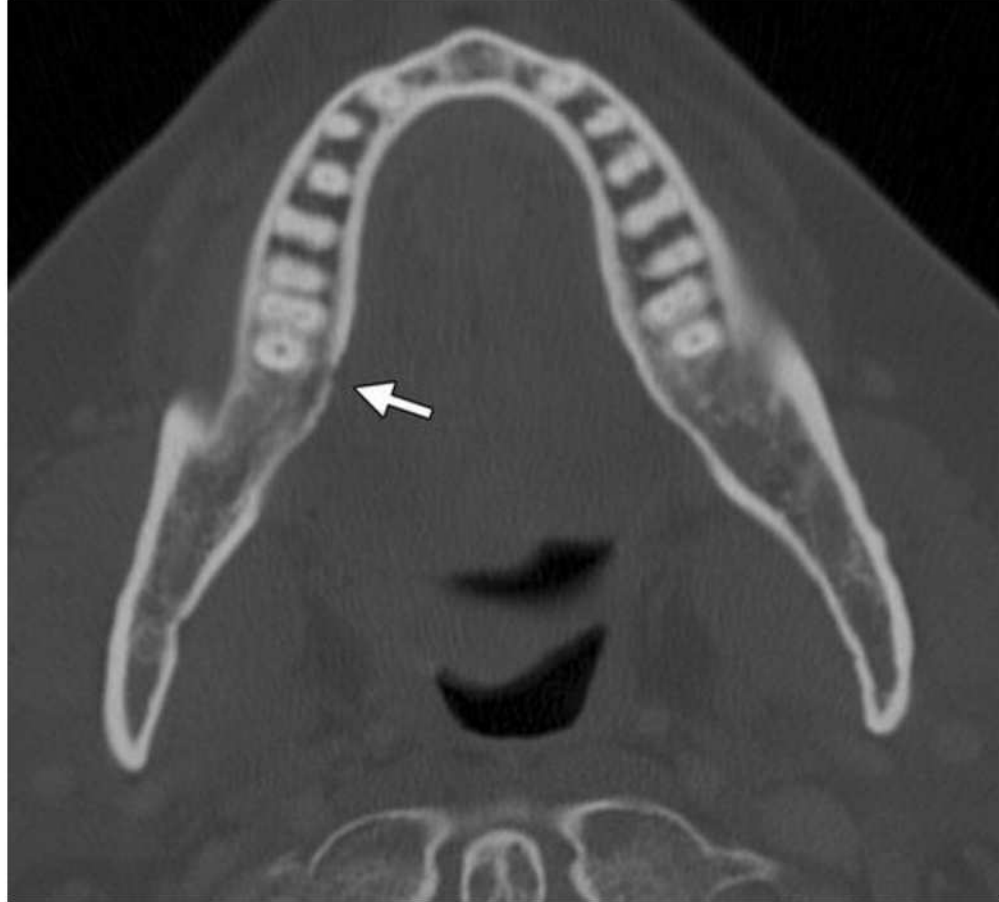
Kui kolle < 1cm, siis röntgenil ei pruugi tulla nähtavale

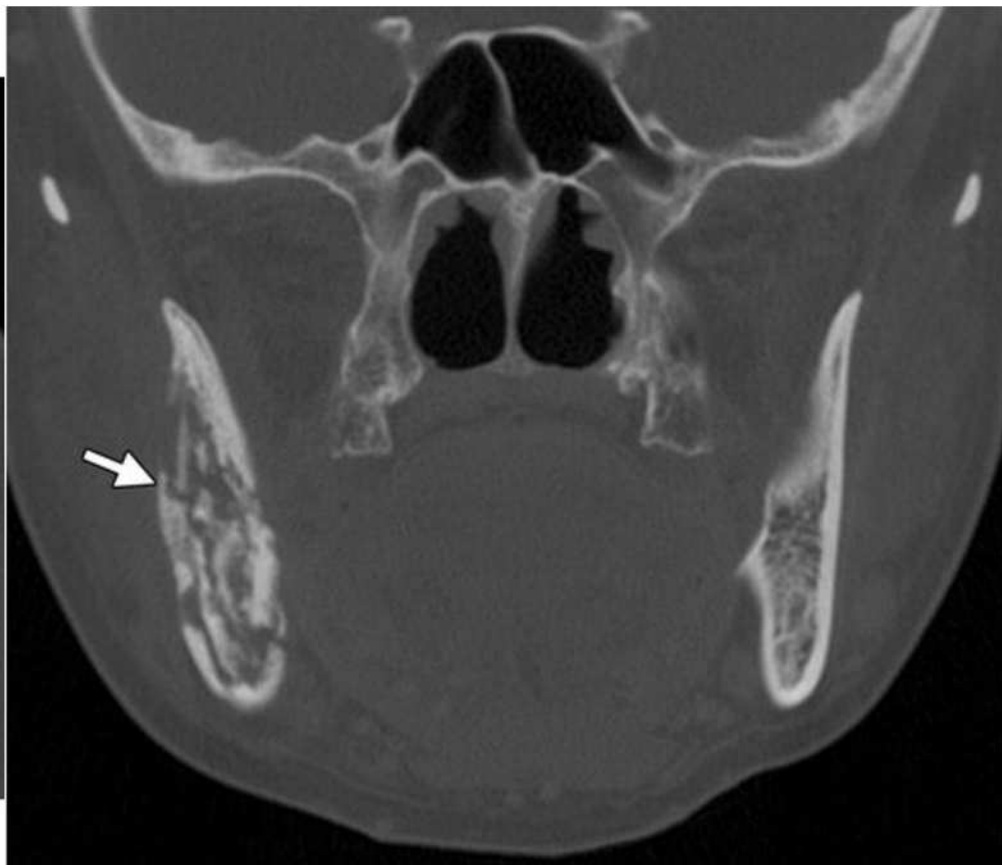
Murrud jäävad röntgenil sageli nägemata

- traumaprotokolli näokolju KT















MRT

Varased muutused

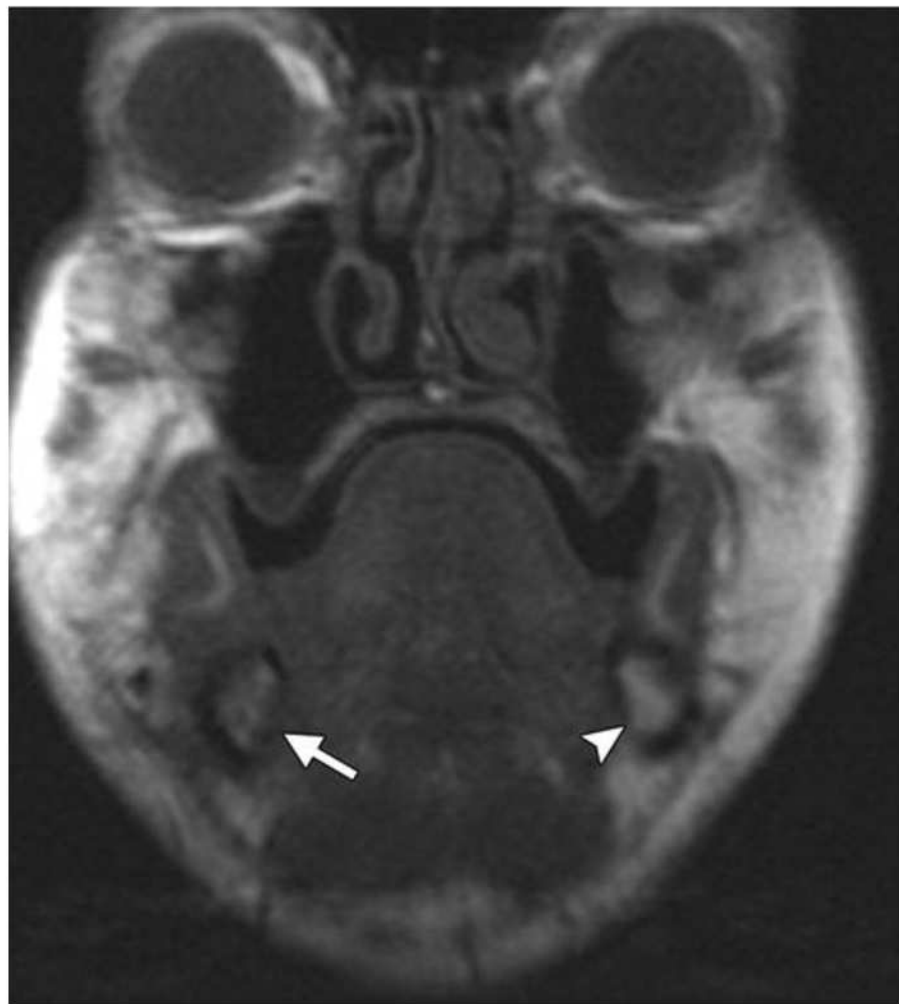
- madal signaaliintensiivsus T1
- varieeruv signaaliintensiivsus T2 ja STIR (haavandi korral signaal tugevam)
- tegelikult vähe teada, sest sageli ei kasutata

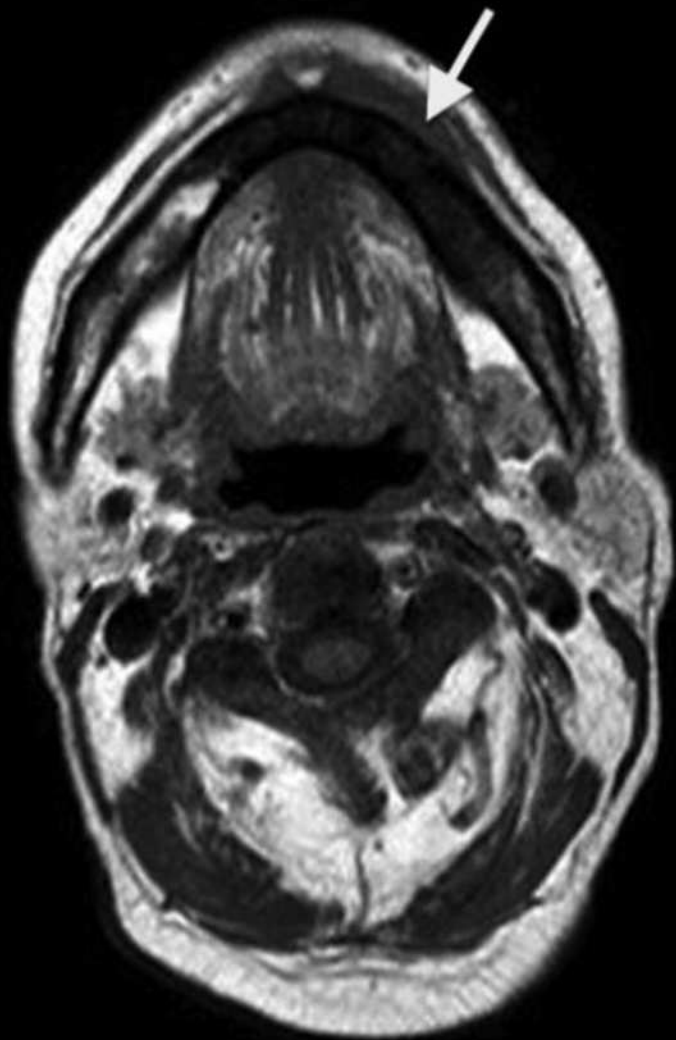
Hilised muutused

- paljastatud luul madal SI T2/STIR
- mittepaljastatud luul kõrge SI T2/STIR
- haaratud võib olla korteks, luuüdi, pehmed koed (lisamass lihaskoes)
- kaela lümfadenopaatia (tuumor?)

Kontrastaine korral luuüdi kontrasteerumine on korrelatsioonis T1 langenud SI-ga. Sekvester ei kontrasteeru. Pehme koe kontrasteerumine on varieeruv.

MRT on hea meetod hindamaks haiguse ulatust, näiteks kirurgilise sekkumise planeerimisel (pehme koe haaratus jne)





Käsitlus

enne i/v bisfosfonaatide ravi

- läbivaatus
- hammaste eemaldamine
- invasiivsed protseduurid
- adekvaatne suuhügieen
- jälgimine (ortopantomograafia 6-12kuu tagant)

Sümptomite tekkel

- antimikroobsed suuloputused
- valuravi
- süsteemne antibiootikumravi
- kirurgiline (nekroosi ja sekvestrite korral)
- bisfosfonaatide katkestamine?
- teriparatiid?

Atüüpiline reieluu fraktuur

Reieluu diafüüsi lateraalse korteksi murd, mis on tingitud osteoblastide ja osteoklastide koostöö häirumisest

- bisfosfonaadid
- denosumab

Riskifaktoriteks suurenenud FTA ja reieluu paindumine

Atüüpiline reieluu fraktuur on kindlate kriteeriumite järgi defineeritud

Atüüpilise reieluu murru kriteeriumid

Lokalisatsioon

- Reieluu väikesest pöörlist distaalsemal
- Reieluu kondüülidest proksimaalsemal

Põhitunnused

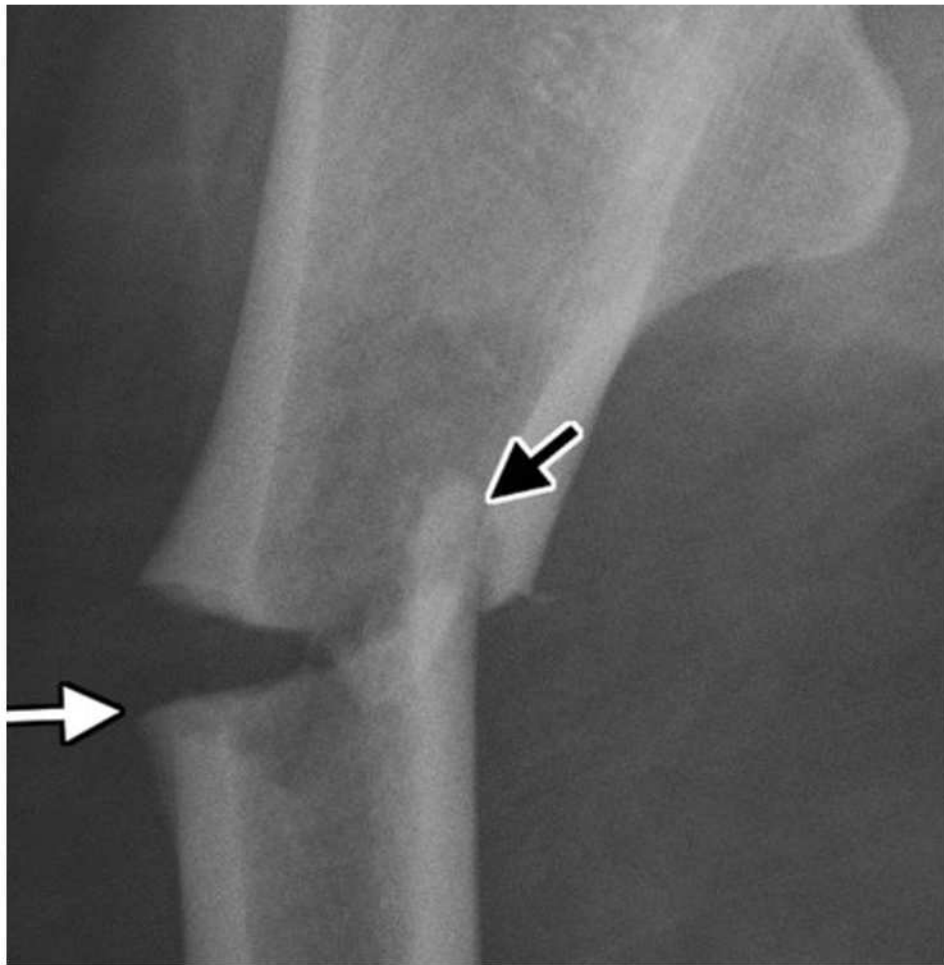
- atraumaatiline või minimaalne trauma
- peamiselt ristisuunaline
- peab haarama lateraalset korteksi (täieliku murru korral võib mediaalsel olla tipuke)
- (vähe) mittekillustunud
- endosti ja/või periosti paksenemine

Lisatunnused

- laialdasem diafüüsi paksenemine
- bilateraalne reieluu diafüüsi murd
- prodroom (kubemepiirkonna valu nädalaid-kuid, 70% patsientidest)
- aeglustunud paranemine

Välistamiskriteeriumid

- reieluukaela või intertrohanteerne spiraalmurd, mis ulatub subtrohanteersele
- periprotees murd
- muu patoloogiaga seostatav murd (nt patoloogiline murd)



Epidemioloogia

Andmeid raske saada

- erinevad definitsioonid
- väikesed valimid
- radioloogiliste uuringute kättesaadavus

1% kõikidest reieluumurdudest

10-1000x harvemini kui tüüpiline reieluukaelamurd

- sagedus sõltub tarvitamise kestusest

Atüüpilise murru risk 2,7 vs osteoporootilise murru risk 0,7

- iga atüüpilise murru kohta on ära hoitud 30 lülimurdu ja 5 reieluukaelamurdu?
- iga atüüpilise murru kohta on ära hoitud 100 reieluukaelamurdu?

Ligi 50% juhtudest bilateraalselt

Käsitlus

Konservatiivne - kui on mittetäielik murd ja vähesed sümptomid

- Ravimite katkestamine, säästev režiim
- Kaltsium + D vitamiin
- Teriparatiid (PTH analoog)

Kontralateraalse reieluu ülesvõtted kogu ulatuses

vajadusel MRT (või stsintigraafia)

- periosti tõusnud SI, luuüdi normis
- korteksi paksenemine
- eristamine patoloogilisest murrust
- raviefektiivsuse hindamiseks

Osteosüntees

Absoluutne näidustus

- täielik murd

Suhteline näidustus

- nähtav murrujoon lateraalsel korteksil
- subtrohanteerse piirkonna murd
- reieluu deformatsioon, paindumine
- käesolevalt või varasem kontralateraalne atüüpiline murd
- kordusuuringul paranemistendentsi puudumine

Riskitegurid

- pikaaegne ekspositsioon bisfosfonaatidele
- glükokortikoidide või PPI kasutamine
- kubemepiirkonna või reiepiirkonna valu

Haigusjuht 1

N 58

kubemepiirkonna valud

tarvitab bisfosfanaate



Vastaspoole ülesvõte





Haigusjuht 2

Tarvitab alendroonhapet
6aastat

Reieluu valude tõttu

3 nädalat varem tehtud
pilt, kuid diafüüsi osa ei
jäänud peale.

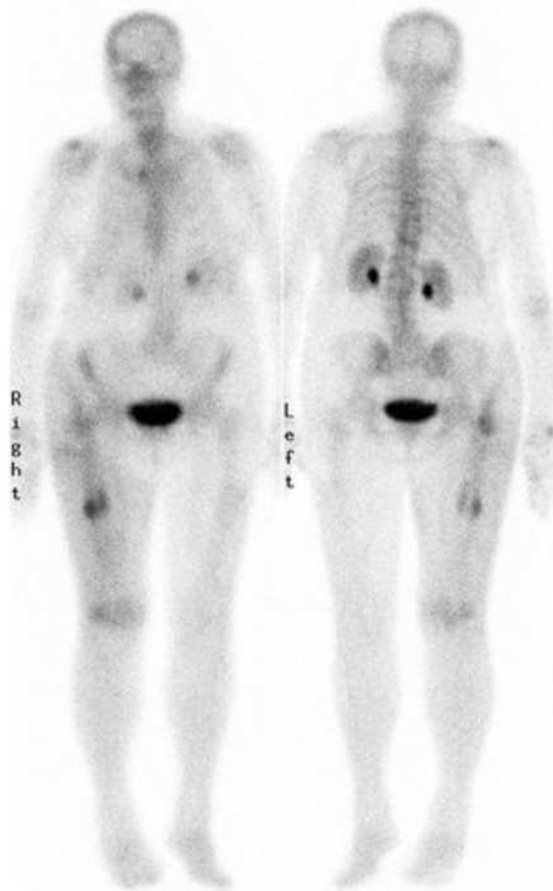


Ant

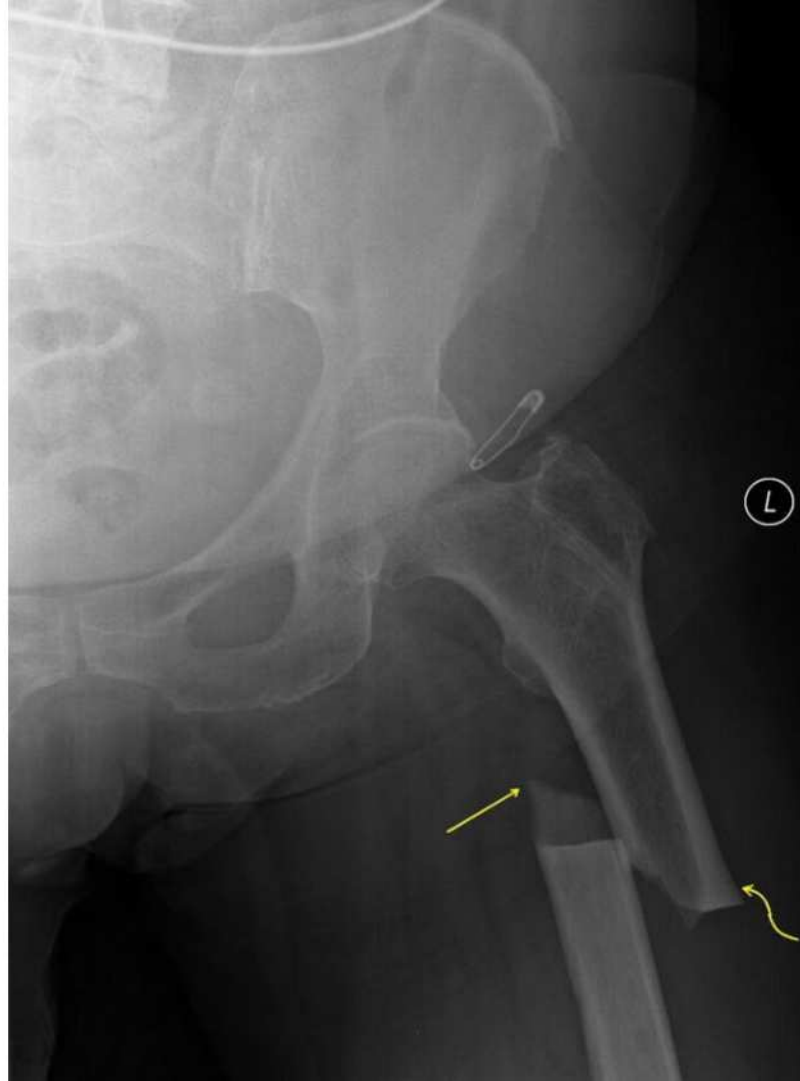
Post

R
i
g
h
t

L
e
f
t







Haigusjuht 3



N 65, TÜK

07/2014. Ebaselge aneemia

Rö. Koljuluudes on hulgaliselt kuni 0,5cm D-ga lüütilisi koldeid. Lülisambas ja vaagnaluudes algavad degeneratiivsed muutused, luustruktuurimuutusi ei ilmestu.

Dgn IgA müeloom.

09/2014 Osteoproosi tõttu ordineeritud pamitor 60mg i.v infusioonina.

10/2014 Ordineeritud pamitor 90mg i/v.

Patsiendil on saavatud haiguse remissiooni ning 11.11.14 vereloome tüvirakkude kogutud, edasi patsient jääb jälgimisele.

01/2015 Osteoporoosi tõttu täna ordineeritud pamitor 90mg iv. Kutsutud tagasi 11.02.15 zometa raviks.

02/2015 Hulgemüeloomi diagnoosiga patsient ,kellel saavutatud haigus remissioon.

Viimasel ajal kaebab liigesevalud ja sõrmdes tuimustunne. Analüüsides hematoloogiline staatus stabiilne,püsib remissioon. Vajalik ortopeedia konsultatsiooni.

14.09.17 Hulgimüeloom diagnoosiga patsient kellel diagnoositud haiguse remissioon, tuli kontrolliks.

Enesetunne suhteliselt rahuldav, kaebab puualigese valud. Planeeritud ortopeedia poolt puusaproteesi. Palavikuvaba.

Hematoloogiline staatus stabiilne.

Ordineeritud zometa 4mg i/v. Jälgimisel.

1.11.17 Ortopeed

Kaebab valu paremas puusas. Objektiivselt jala liikumine puusast vaba. Laseque negatiivne. Esineb tundlikkuse langus paremal reiel, sääre välisküljel, labajalal. RÖ; puusaliigestes algava artroosi muutused. Selgelt artrootilised muutused seljas.

UURINGUD JA RAVI

Ravi: Arvestades puusaliigeste seisundit (artroosi I kuni II st) pole puusaliigeste endoproteesimine praegu näidustatud, sest valu põhjus pole seal. Pigem vajalik Neuroloogi/neurokirurgi konsultatsioon edasise ravi planeerimiseks.

Haige pandud ka 03-11-2017 konsiiliumisse raviskeemi arutamiseks. .



SE:1
IM:1
14:50:55

R
TUK
01.11.2017
14:50:55
14:50:55

T Vaagen a.p.
Röntgenülevõte vaagnast (otseülevõte, AP)

24.12.17

Kodus trepil kukkus paremale puusale.

Valu paremas puusas, jalale ei toetu.



25.12. Subtrohhanteerse murru osteosüntees LPFN-ga.

20.02.18 10 nädalat parema reieluu subtrohhanteerse murru osteosünteesist (hulgimüeloom, patoloogiline murd, LPFNa). Järk-järgult koormust suurendanud, praegu kõnnib ühe karguga. Probleemiks siiski valu, täiskoormusega jalale toetumine võimalik. Vajalik täiskoormus. Radioloogiliselt positiivne dünaamika olemas, dünaamilise kruvi osas veel kokku vajumine võimalik. Valuraviskeem täiendatud. Kontroll 3.04. (rö)

03.04.18 Minimaalne ebamugavus distaalse kruvi haava piirkonnas, puusa piirkond alutu. Kõnnib kogus ilma abivahenditeta, kuid õus kasutab libeda tõttu keppi. Kontrollrö: Implantaat on intaktne, fikseerib, sek. nihketa. Murd konsolideerunud



06.07.2018 EMOs

05.07.18 kell 13:30 kukkus kodus paremale puusale (eelnevalt endoproteesitud), mis valutab.

06.07.18 kell 17:00 kukkus kodus ja vigastas vasakut põlve ja kuklasse sai muhu (pani kodus külma peale). Juhtunut mäletab, vas. kiirupiirk. vähene nahaalune hematoom. Valus par. puusapiirk. jalale toetub. Vas. kedra kohal turse, verevalum, marrastus. Jalga sirgena tõstab, ebastabiilsust ei tähelda. Röntg. Lok. külma, lioton geel, vaj. valuvaigisti.

18070602B

SE:1
IM:1
19:13:30

L

068Y
F

TUK
06.07.2018
19:13:30
19:13:30

31

T Vaagen a.p.

Röntgenülesvõtte vaagnast (otseülesvõtte, AP)



18.09.18 Teostatud analüüside alusel tegemist haiguse retsidiiviga.

plaanis alustada ravi VCD skeemi alusel kord nädalas päevaravis

10.10.18. Skeletiuuring kollete avastamiseks: Luudes poroatilised muutused. Nende taustal kindlaid koldeid ei leia.

November 2018 - märts 2019. Patsiendil probleemiks suu limaskesta valulikkus, põskede turse.

Jätkub i/v Zometa ravi.

03.04.2019 Viimasel ajal luuvalu. Analgeetiliseks raviks seni võtnud Tramadoli 50mg x 1. Labakätes, jalgades aeg-ajalt lihaskrampe. Ostis käsimüügist MagneB6. Soovitatud juurde kaltsiumitablette.

Analüüsid rahuldavad. Jätkatud V VCD

Tramadoli annust suurendatud kuni 50mg x 2-3.

29.05.2019 Teostatud luuüdi uuringute ja analüüside alusel tegemist väga hea osaline ravivastusega, Flow MRD +.

Jääd jälgimisel.

10.06.20 Perearst

palun rõ-ks vasemast põlveliigesest 2 suunas. Liikumine vaevuline.

Anamneesis par põlveliigese endoprot u 10 aastat tagasi



16.06.20

Hulgimüeloomi diagnoosiga patsient , kaebab väsimust ja liigesevalud, tuli täna kontrolliks ja zometa-raviks.

Võetud korduv analüüs, ordineeritud zometa 4mg i/v.

Kutsutud tagasi.

29.06.20 EMOs.

Patsient kaebab vähemalt 2 nädalat valu vasaku puusa piirkonnas. Valu tõttu ei saa ise jalgadele üldse toetuda. 3 nädalat tagasi olevat pearingluse tõttu kukkunud vasakule puusale, täna läks mehe toega WC-sse, ning siis tundnud vasaku puusa prk "krõksu", peale mida olevat valu hullemaks läinud. Valu iseloomult pidev, hootine ei ole. Seljas valu ei ole.

Patsient ise valu vastu tarvitanud Tramadol/Dexketoprofen. Lisaks eile võtnud diklofenak 150mg. Patsiendi sõnul valuravimid leevendavad valu ~2h.

Viimati 16.06.20 Ordineeritud zometa 4mg i/v.

Tugev palpatoorne valulikkus vasaku puusaliigese prk. Vasakut jalga patsient valu tõttu ei tõsta. Vasaku puusa prk hematoomi ei sedasta. Jalgadel dorsaal/plantaarfleksioonil jõudlused võrdsed. Vasakul jalal tundlikus patsiendi sõnul teistsugune/nõrgem. Paulsid aDP bilat palpeeritavad.

Ravi: Osteosynthesis femoris sin.





TUK
02.07.2020
14:44:43
14:44:43

T Reieluu pu
Reieluu puusa



TUK
02.07.2020
14:44:43
14:49:30



TUK
02.07.2020
14:44:43
14:46:01
T Reieluu puusaliiges
Reieluu puusaga AP LAT

T Reieluu põlvelliigesega a.p
Reieluu puusaga AP LAT vasa

07.08.20 Hulgimüeloomi diagnoosiga patsient tuli kontrolliks

Enesetunne on rahuldav. liigub ratastooliga , kaebab vasaku jala valu.

29.06- 07.07.20 Patsient hospitaliseeritud erakorralisena SA TÜK traumatoloogia osakonda vasaku subtrohhanteerse murru kirurgiliseks raviks.

Võetud korduv analüüs. Täna zometa ei tee. Kutsutud tagasi.







Täna tähelepanu eest!

Kasutatud kirjandus

Edwards BJ, Bunta AD, Lane J et-al. Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the Research on Adverse Drug Events And Reports (RADAR) project. J Bone Joint Surg Am. 2013;95 (4): 297-307. doi:10.2106/JBJS.K.01181

Favus MJ. Bisphosphonates for Osteoporosis. N Engl J Med 2010;363:2027-35

Haworth AE, Webb J. Skeletal complications of bisphosphonate use: what the radiologist should know. Br J Radiol. 2012;85 (1018): 1333-42. doi:10.1259/bjr/99102700

Khan AA, Kaiser S. Atypical femoral fracture. (2017) CMAJ. 189 (14): E542. doi:10.1503/cmaj.160450

Marshall RA, Mandell JC, Weaver MJ, et al. Imaging Features and Management of Stress, Atypical, and Pathologic Fractures. Radiographics (2018); 38 (7): 2173-2192. doi:10.1148/rg.2018180073

Morag Y, Morag-Hezroni M, Jamadar DA, Ward BB, Jacobson JA, Zwetchkenbaum SR, Helman J. Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw: A Pictorial Review. RadioGraphics 2009 29:7, 1971-1984

Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M et-al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. Osteoporos Int. 2011;22 (2): 373-90. doi:10.1007/s00198-010-1453-5

Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. J Int Soc Prev Community Dent. 2016;6(2):97-104. doi:10.4103/2231-0762.178742

Woodward CC, Ahn J The atypical femoral fracture. Current Orthopaedic Practice. 2016;27(1):24–29. doi: 10.1097/BCO.0000000000000326.