

Az atípusos femurtörések klinikai jellemzői

Ph.D. Értekezés összefoglalója

Dr. Dózsai Dávid

Témavezető:

Dr. habil. Csonka Ákos Ph.D.

Traumatológiai Klinika

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Szegedi Tudományegyetem

Interdiszciplináris Orvostudományi Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem



Szeged

2022

Publikációk listája

1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája:

- I. **Dózsai D**, Ecseri T, Csonka I, Gárgyán I, Doró P, Csonka Á. Atypical periprosthetic femoral fracture associated with long-term bisphosphonate therapy: Journal of Orthopaedic Surgery and Research 15: 1 Paper: 414, 7 p. [IF: 2.359, Q2 – 2020]
- II. Gárgyán I, **Dózsai D**, Csonka I, Rárosi F, Bodzay T, Csonka Á. Bisphosphonate therapy associated with bilateral atypical femoral fracture and delayed union: Joint Diseases and Related Surgery (Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi), 2022:33(1):24-32. [IF: 1.549, Q3 – 2022]
- III. **Dózsai D**, Csonka Á, Gárgyán I, Varga E. Atypical periprosthetic femoral fracture [Atípusos periprotetikus femurtörés]: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 63: 1-4 pp. 49-57.,8 p. (2020) [IF: -, 2020]
- IV. Csonka Á, **Dózsai D**, Gárgyán I, Varga E. Atypical femoral fractures association with long-term bisphosphonate therapy [Atípusos femurtörések összefüggése a hosszantartó biszfoszfonát terápiával]: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 64: 1-4 pp. 49-58, 9p (2021) [IF: -, 2021]

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: **3.908**

2. Az értekezéshez közvetlenül nem tartozó közlemények listája:

- I. Csonka, Á, Ecseri T, **Dózsai D**, Csonka I, Gárgyán I, Varga E. The prognostic value of the hip screw position in intertrochanteric fractures [A combfejszavar helyzetének prognosztikai jelentősége a csípőtáji törések esetén] Orvosi Hetilap 160:9pp.338-342.5 p. (2019) [IF:0.497, 2019]
- II. Csonka, Á, Ecseri T, **Dózsai D**, Csonka I, Gárgyán I, Varga E. Drainage data analysis of chest-injured patients [Mellkasi sérültek drenázsadatainak vizsgálata] Orvosi Hetilap 160:5pp.172-178.7p. (2019) [IF: 0.497, 2019]

A közlemények összesített impakt faktora: **4.902**

Összefoglalás

Kutatás háttere és célkitűzései: Az atípusos femurtörések ritka stressz törések, amelyeknek a kiváltó okait nem ismerjük. Az első kutatásunk az atípusos femurtörések (AFT) rizikótényezőinek meghatározását képezte. Vizsgáltuk a biszfoszfonát (BP) terápia hatását az elhúzó törésgyógyulásra és a kétoldali femurtörések megjelenésére. A második kutatásunk célja az volt, hogy bebizonyítsuk, hogy az AFT-ek periprotetikus formában is előfordulhatnak, ami az AFT-ek esetdefiníciója alapján egyértelmű kizáró tényező.

Kutatás módszertana: A kutatásainkban retrospektíven adatokat gyűjtöttünk a kórházak elektromos adatbázisaiból. Az első kutatásban összesen 74 AFT-t észleltünk két centrumkórházban. Létrehoztunk egy kontrollcsoportot (időskori törések), amelyet összevetettünk az AFT csoporttal a lehetséges rizikótényezők alapján. Mindezek mellett az AFT csoportot szétválasztottuk a BP terápia alapján: 1. csoport (BP terápia nélkül) és 2. csoport (BP terápiában részesült). A 2. csoportot tovább bontottuk 2a (<5 év BP terápia) és 2b (> 5 év BP terápia) csoportra. A képzett csoportokat összevetettük az elhúzó törésgyógyulás és a kétoldali femurtörések megjelenése alapján. A második kutatásban a betegeket Vancouver B1 töréssztyálozása alapján két csoportra osztottuk: atípusos és típusos periprotetikus femurtörések (PFT). Meghatároztuk a törések előfordulását és vizsgáltuk kapcsolatukat több rizikótényezővel.

Eredmények: Az AFT és APFT-en belül a BP használata volt a legszignifikánsabb rizikótényező az atípusos törésmorfológia létrejöttében (AFT: $p < 0,001$, APFT: $p = 0,03$). A BP terápiában részesülő betegeknél hosszabb törésgyógyulási időt regisztráltunk (2. csoport vs. 1. csoport, $p = 0,02$; 2b. csoport vs. 2a. csoport, $p = 0,09$). A 19 kétoldali femurtörést regisztrált esetből 14 eset a BP-ot használó 2. csoportban jelentkezett ($p = 0,11$). Az össz 74 esetből, 26 esetben készült elsődlegesen ellenoldali combcsont felvétel (35%), amelyből 24 esetben (92%) AFT-re jellemző minor jelet észleltünk. A 24 esetből 10 (42%) esetben létrejött ellenoldali AFT. A 41 PFT-ből 5 (13%) esetben atípusos törésmorfológiát regisztráltunk. A második kutatásunkban egyéb vizsgált rizikófaktorok nem játszottak szerepet az atípusos törés létrejöttében.

Következtetések: A legszignifikánsabb rizikótényező az AFT-ek létrejöttében a BP használata volt. A hosszabb BP terápia (> 5 év) elhúzó törésgyógyulást mutatott, de nem szignifikánsan. BP terápia mellett viszonylagos magas az AFT kialakulásának és kétoldali törések megjelenésének rizikója. Összefüggés lehet a hosszútávú BP használat és az APFT-ek kialakulásában. Az AFT periprotetikus formában is megjelenhet.

1. Bevezetés

1.1. Atípusos femurtörések esetdefiníciója és epidemiológiája

Az atípusos femurtöréseknek (AFT) jellegzetes radiológiai és klinikai formája van a gyakrabban előforduló csípőtáji vagy combcsonttörésekkel összehasonlítva. Az Amerikai Csontanyagcsere Társaság (ASBMR) 2010-ben meghatározta az atípusos femurtörések esetdefinícióját. Az AFT-ek kritériumainak a korai esettanulmányok képezték az alapját. Az első esettanulmányt 2005-ben dokumentálták, majd ezt követően 2007-ben és 2008-ban további eseteket rögzítettek. 2014-ben az AFT-ek kritériumát revideálták, mivel több információ volt a törések morfológiájáról és epidemiológiájáról. A leglátványosabb és felismerhető radiológiai eltérés az atípusos femurtörések esetében a haránt törésvonal lefutása és a lateralis kortikális megvastagodása a combcsonton. AFT-ek leggyakrabban a combcsont subtrochanter és diaphysis középső részét érintik. Az esetdefiníció teljesüléséhez legalább négy major kritériumnak jelen kell lennie az ötből. A minor kritériumok nem szükségesek az esetdefiníció teljesüléséhez, de összefüggésbe hozhatók a törésmorfológiával.

Az AFT-ek részaránya a gyakori osteoporotikus csípőtáji törésekhez viszonyítva nagyon alacsony, összességében egy-két százalékát teszik ki az összes femurtörésnek. Az ASBMR által kiadott második átdolgozott kiadás alapján az AFT előfordulása 50 és 130 eset közé tehető 100 000 beteg/évre vonatkoztatva. Felismerésre került, hogy az előfordulása az AFT-eknek magasabb biszfoszfonátot (BP) szedő betegek esetében, valamint korreláció vonható a gyógyszerhasználati idő és előfordulási gyakoriságuk között.

1.2. Atípusos femurtörések lehetséges rizikófaktorainak áttekintése

Az atípusos törés patomechanizmusa magába foglalja az összes olyan rizikótényezőt, amely meggátolja a mikrofraktúrák csont átépülését (új csontmátrixszal) azáltal, hogy a csontszövet remodellációt gátolják. Ezen a talajon, a csont geometriája, idült betegségek (például cukorbetegség, rheumatoid arthritisz stb.), genetikai mutáció vagy eltérés, amely csökkenti a csontremodellációt lehetséges rizikófaktor a atípusos törés létrejöttének. A következő lehetséges rizikótényezők játszhatnak szerepet az AFT-k kialakulásában:

Kor: Az AFT-t elszenvedett betegek fiatalabbak a típusos töréseket elszenvedett betegekhez képest, viszont az AFT rizikója a korrallal növekszik a BP-ot szedő betegek esetében.

Etnikum: Az ázsiai populációban magasabb az AFT-ek rizikója az európaihoz viszonyítva. Az etnikumhoz köthető különbségek a gyógyszer (BP) felhasználásában és farmakokinetikai különbségekben kereshető, de jelenleg ez mind bizonytalan a szakirodalom alapján.

Rheumatoid arthritisz (RA): A RA terápiájában nagy dózisú glükokortikoidokat (GC) alkalmaznak, amely magyarázat lehet az alacsony csontátépülésre a létrejövő AFT-ek esetében. Jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy a RA lehetséges rizikótényezője lenne az AFT-eknek.

Cukorbetegség: A cukorbetegség (I. és II. típus) időskorban csökkenti a csontok átépülését, ezáltal gyakoribbak az időskori csonttörések. A szakirodalom alapján jelenleg a cukorbetegség nem rizikótényező az AFT-ek létrejöttében.

Genetikai változások: Bizonyos genetikai mutációk gátolnak specifikus enzimfunkciókat (mevalonsav útvonal – MVD, GGPS1 és CYP1A1 gének), amelyek a BP-ok kötődését biztosítják, ezáltal meggátolják a csontátépülést. További kutatásokra van szükség ezen mutációkkal kapcsolatosan az AFT-ekre vonatkoztatva.

Glükokortikoid használat és protonpumpagátlók: A glükokortikoid használat összefüggése az AFT-el a szakirodalomban említett jelenség, de az eredmények bizonytalanok. Azon betegek, akik magas adagú GC-ot használnak, gyakrabban részesülnek BP terápiában is. Ezt a két tényezőt különválasztani nehéz és bonyolult, így további kutatásokat igényel.

Biszfoszfonát terápia: Az atípusos femurtörések összefüggése a biszfoszfonát terápiával gyakoribb olyan betegek esetében, akik legalább 3–5 évig használták a gyógyszert. A BP meggátolja az osteoclast működését ezáltal gátolódik a csont remodellációja, a csont merevebbé válik, ami stressz törésekhez vezethet. A biszfoszfonátok kiváló gyógyszerhasználati előny/hátrány arányához képest csökkent a gyógyszer felhasználása, ami főleg az atípusos törésektől való félelemből eredeztethető. Mindezek mellett a BP terápia hosszának alkalmazása és összefüggése az AFT-vel továbbra is bizonytalan.

Generalizált kortikális megvastagodás és combcsont geometria: A szakirodalomban leírt jelentések alapján a BP terápia hossza nincs összefüggése a kortikális fal vastagságával. Viszont további kutatásokra van szükség a kortikális vastagsága és az AFT-ek összefüggésének vizsgálata szempontjából. Az olyan combcsont, amelynek nagyobb a laterális dőlése, nagyobb tenziós stressznek van kitéve, mint egy hasonló, normális dőlésű csont. A szakirodalom megerősíti, hogy összefüggés van az AFT létrejötté és a combcsont geometriai adottságai között (nagyobb laterális

dőlés és varus állás). Továbbá ismert, hogy az AFT-ek esetében a varus állású csípő és vékonyabb combnyak gyakrabban fordul elő.

1.3. Elhúzódo törésgyógyulás és kétoldali femurtörések előfordulása AFT-ek esetében

Elhúzódo törésgyógyulásról beszélünk, amikor a csont gyógyulása meghaladja a hat hónapot. Az elhúzódo törésgyógyulás gyanúja esetében a legfontosabb klinikai kritérium a végtagterhelés hiánya, továbbá a lokalizált terület fájdalma. Az atípusos törések esetében viszonylagosan hosszabb (7–9 hónap) törésgyógyulási időre lehet számítani.

Az első törés megjelenését követően egy évvel ellenoldali törés jöhet létre, amelynek jelei sokszor már az első törés esetében megfigyelhetők. AFT-k gyakran kétoldali törés formájában jelentkeznek.

1.4. Atípusos periprotetikus femurtörések

A periprotetikus törések súlyos és műtéttechnikailag is kihívást jelentő komplikációk. A csípőtáji revíziók 1/3-ért felelősek, körülbelül 0,1–2,1%-os előfordulással. A 2014-ben megjelent *Amerikai Csontanyagcsere Társaság Munkacsoportjának Második Kiadása* alapján az atípusos femurtörések esetdefiníciójában a periprotetikus törések kizáró kritériumként szerepelnek. Az elmúlt pár évben a szakirodalomban olyan esettanulmányok jelentek meg, amelyek periprotetikus törésekről számolnak be atípusos törésmorfológiával. Az atípusos periprotetikus femurtörések (APFT) az idősebb korosztályt érintik, hiszen náluk gyakoribbak az ízületi implantátumok, gyakrabban szenvednek csontritkulásban, és van egyéb betegségük is (pl. cukorbetegség, D-vitamin hiány, protonpumpagátló szedés).

2. A tézis célkitűzései

2.1. A kutatás aktualitása

Mindeddig az AFT-ek pontos rizikótényezői nem lettek meghatározva, így ennek a területnek a további kutatása vált szükségessé. A leggyakrabban említett ismert rizikótényező a BP terápia, de a gyógyszerhasználati idő és a törés előfordulása közötti kapcsolat továbbra sem egyértelmű. Az idősödő populációban a biszfoszfonátok alkalmazása elterjedt, így ebből kifolyólag az AFT-ek előfordulása is gyakoribbá válhat. Az orvosok egy része nincs tisztában az atípusos törések morfológiájával és előfordulásával, így lehetséges, hogy bizonyos esetek ezek nem kerülnek felismerésre, ami további függőben lévő törések komplettálódását okozhatják.

2.2. A kutatás célkitűzései

A kutatásunk első részében olyan adatokat gyűjtöttünk, amelyekkel meghatározhatók az AFT-ek lehetséges rizikótényezői. Az AFT-ek esetében gyakran elhúzódó törésgyógyulással kell számolnunk vagy álízület létrejöttével. Ennek kapcsán vizsgáltuk a BP terápia hosszának összefüggését az elhúzódó törésgyógyulással. A kétoldali törések előfordulása súlyos komplikáció, amelynek rizikótényezőit vizsgáltuk. A kutatás második részében célul tűztük ki, hogy találjunk olyat törést, amely igazolja, hogy az atípusos törések periprotetikus formában is létrejöhetnek. A legjobb ismereteink szerint a fő kiváltó okai, etiológiája, diagnosztikus kritériumai és terápiás javaslatok az atípusos periprotetikus töréseknek nem lettek eddig pontosan meghatározva.

2.2.1. Kutatási kérdések és hipotézisek

2.2.2. A kutatás első része – Első és második kutatási cél

A fő célunk az volt, hogy meghatározzuk az atípusos törések lehetséges rizikótényezőit, megvizsgáljuk a BP terápia hatását az elhúzódó törésgyógyulásra és a kétoldali törések megjelenésére. *Kutatási kérdéseink a következők voltak:*

- A BP terápia-e a legszignifikánsabb rizikótényező az AFT-ek létrejöttében?
- A hosszútávú BP (> 5 év) terápia hogyan befolyásolja az atípusos törések előfordulását?
- A hosszútávú BP (> 5 év) terápia hatással van-e az elhúzódó törésgyógyulásra és a kétoldali femurtörések előfordulására?

Hipotéziseink:

- A legszignifikánsabb rizikótényező az AFT-ek létrejöttében a BP használata, valamint az 5 évet meghaladó használat esetén az AFT előfordulása növekszik.
- A hosszútávú (> 5 év) használat jelentősen növeli az elhúzódó törésgyógyulás idejét és a kétoldali femurtörések előfordulását.

2.2.3. A kutatás második része – A harmadik kutatási cél

Kutatásunk ezen részében az volt a célunk, hogy meghatározzuk az atípusos periprotetikus törések előfordulási arányát Vancouver B1 típusú törések esetében, valamint a rizikótényezőket is megvizsgáljuk.

Hipotézisünk:

- Az atípusos femurtörés periprotetikus formában is megjelenhet és összefüggést mutat a hosszútávú BP használattal.

3. Módszerek

3.1. A kutatás első része

3.1.1. *Kutatási terv, módszerek, a betegek állapotának értékelése – Első és második kutatási cél*

Ebben a kutatási részben két centrumban (Szegedi Tudományegyetem – Traumatológiai Klinika és Országos Baleseti Intézet, Budapest) zajló retrospektív kutatást folytattunk 2012. január 1. és 2020. december 31. között. Összesen 4190 beteget választottunk ki az ICD-10 kódrendszer alapján. Specifikusan subtrochanter (S72.20) és diaphysis (S72.30) töréseket választottunk ki a vizsgálatunkhoz. Ezt követően három ortopéd-traumatológus egymástól függetlenül elemezte a röntgenfelvételeket, majd az Amerikai Csontanyagcsere Társaság AFT-ek esetdefiníciójának megfelelő kritériumokat használta a törések elemzéséhez. Ezt követően arra a következtetésre és megegyezésre jutottak, hogy összesen 74 (1,7%) atípusos femurtörés van a beteganyagban. Olyan betegeket választottunk be a vizsgálatba, akik alacsony energiájú sérülést szenvedtek el. Kizártuk azokat a betegeket, akik politraumatizáltak, 50 életévnél fiatalabbak voltak, vagy hiányos betegdokumentációval rendelkeztek. A kontrollcsoport 143 időskori csípőtáji törést (subtrochanter, diaphysis és pertrochanter törés) szenvedett beteg alkotta.

Az atípusos töréscsoporton belül a betegeket tovább csoportosítottuk a BP terápia alapján: BP terápia nélküli betegek (1. csoport) és BP terápiában részesült betegek (2. csoport). A 2. csoportot tovább bontottuk a gyógyszeres terápia hossza alapján (2a. csoport: <5 év BP használat, 2b. csoport:> 5 év BP használat).

A potenciális rizikótényezőkre vonatkozó adatokat a kórházak elektronikus nyilvántartási rendszeréből gyűjtöttük ki: életkor, nem, társbetegségek (magasvérnyomás, cukorbetegség, rheumatoid arthritisz, osteoporosis, BP és GC terápia). A töréskaraktisztikákat (elhúzódo törésgyógyulás esetei és időtartama, ellenoldali femur felvételek száma, minor jelek jelenléte), a sebészeti rögzítési módokat (intramedulláris szeg típusa) és a komplikációkat (combnyaktörés, kétoldali femurtörés) elemeztünk.

Elhúzódo törésgyógyulást állapítottunk meg, ha a gyógyulás meghaladta a hat hónapot. A törésgyógyulás kritériumait a következőkben határoztuk meg: teljes kortikális átcsontosodás (négyből legalább három), a törésvonal alig vagy egyáltalán nem látható. Nem használtunk csontgyógyulási pontrendszert. A betegek a 6., 12., 26. és 52. héten jelentkeztek kontrollvizsgálatra. Az összes betegnek, akit cephalomedulláris szeggel operáltunk (proximális és

középső harmad törése) korai mobilizálást és végtagterhelést javasoltuk. Azokban az esetekben, ahol elhúzódó törésgyógyulást észleltünk, gyakoribb röntgenfelvételek (minden második és harmadik héten) készültek. Azoknál a betegeknél, ahol ellenoldalon minor jeleket észleltünk, a combcsonton konzervatív utánkövetés történt. A BP terápiaiban részesülő betegeknél, akik AFT-t szenvedtek el, a postoperatív időszakban a BP terápiát egy év időtartamra leállítottuk.

Az 1. csoport, 2. csoport, valamint a 2a. és a 2b. csoportok is összehasonlításra kerültek a csontgyógyulás időtartama, esetszámai és a kétoldali femurtörések esetszámai alapján.

3.2. A kutatás második része

3.2.1. *Kutatási terv, módszerek, a betegek állapotának értékelése – Harmadik kutatási cél*

Retrospektív tanulmányunk 2011. január 1. és 2018. december 31. között zajlott a Szegedi Tudományegyetem Traumatológiai Klinikáján. Összesen 885 beteget választottunk ki az ICD-10 kódolás alapján, akik femur diaphysis (S72.30) törést szenvedtek el. Ezt követően három ortopéd-traumatológus egymástól függetlenül elemezte a röntgenképeket és összesen 109 periprotetikus törést regisztrált. A törések rendszerezéséhez a Vancouver periprotetikus törésklasszifikációt használtunk. Beválasztási kritériumnak minősült az 50 évnél idősebb kor és az alacsony energiájú törés elszenvedése.

Kizárási kritériumnak a politraumatizáció, az elégtelen betegdokumentáció és a Vancouver A, B2, B3 és C törés elszenvedése minősült. A 109 betegből összesen 41 betegnek volt Vancouver B1 típusú törése.

A diagnózis meghatározásához az Amerikai Csontanyagcsere Társaság AFT-ek esetdefiníciójának megfelelő kritériumokat használtuk, amelyek alapján összesen öt (13%) atípusos törésmorfológiát sikerült azonosítani a röntgenképeken.

Elsősorban a kórház elektronikus nyilvántartásából gyűjtöttünk adatokat a következőkre vonatkozóan: életkor, nem, testtömeg index (BMI), társbetegségek (magasvérnyomás, RA, pajzsmirigybetegség, daganatos betegségek), valamint BP és GC használat. A röntgenképeken elemeztük a csípőprotézis szár helyzetét és rögzítésének módját (cementes vagy cement nélküli szár). Ezt követően elemeztük a csípőprotézis beültetése és a törés létrejötte közötti időintervallumot és a törésgyógyulási időt.

3.3. Statisztikai vizsgálat

A folyamatos változók átlagait a létrehozott csoportokban Welch független próbával határoztuk meg. A kategorikus adatok esetében Khi négyzet próbát és Fischer tesztet

alkalmaztunk. További elemzést végeztünk multivariáns regressziós modellek alapján. A lehetséges rizikótényezők a nem, cukorbetegség, reumatoid arthritisz, pajzsmirigybetegség, daganatos betegség, neurológiai betegség, magasvérnyomás, osteoporosis, BP és GC használata volt. A konfidenciaintervallumot 95%-nál határoztuk meg. P-értékeknel a $p < 0,05$ már statisztikailag szignifikáns eltérésnek számított. A statisztikai vizsgálatokat IBM® SPSS® (26.0 version, Armonk, NY: IBM Corp, U.S.) szoftverrel végeztük.

4. Eredmények

4.1. A kutatás első része

4.1.1. *Általános betegadatok és lehetséges rizikótényezők – Első kutatási cél*

A betegek átlag életkora az AFT csoportban $75,4 \pm 7,2$ év (8 férfi, 66 nő, 51 évtől 94 életévig), míg a kontrollcsoportban $74,3 \pm 11,8$ év (35 férfi, 108 nő, 51 évtől 95 életévig) ($p=0,4$). Összesen 74 esetről (19 eset kétoldali femurtörés, így összesen 93 AFT) került meghatározásra az AFT, ami a tanulmányunk összes femurtörésének 1,7%-át tette ki. Különböző statisztikai módszereket alkalmaztunk a lehetséges AFT rizikótényezők vizsgálatára. A legszignifikánsabb rizikótényező a BP használata volt az osteoporosisal és a magasvérnyomással együtt. A multivariáns logisztikus regresszió (forward likelihood ratio model) is azt mutatta, hogy a legszignifikánsabb rizikófaktor a magasvérnyomás ($p=0,019$, OR=0,387, 95% CI: 0,175–0,858), az osteoporosis ($p=0,008$, OR=3,258, 95% CI: 1,367–7,767) és a BP használata ($p < 0,001$, OR=10,749, 95% CI: 3,886–29,733) volt.

4.1.2. *Biszfoszfonát terápia*

Az AFT csoportban összesen 43 beteg, míg a kontrollcsoportban csak nyolc beteg részesült BP terápiában ($p < 0,001$). Az BP gyógyszerhasználati idejének átlaga $7 \pm 3,5$ év volt az AFT csoportban és $2,9 \pm 0,8$ év a kontrollcsoportban ($p < 0,001$). Az AFT csoportban összesen 26 beteg részesült 5 évnél tovább BP terápiában. A 2a. csoportban a BP terápia átlagos ideje $4,2 \pm 0,8$ (3-tól 5 évig) év, míg a 2b. csoportban $8,7 \pm 3,6$ (6-tól 20 évig) év volt. A kontrollcsoportban nem volt olyan eset, amelyben a BP használatának ideje meghaladta volna a négy évet. Az AFT csoportban a leggyakrabban használt BP az alendron- és az ibandronsav volt. A kontrollcsoportban összesen hat beteg alendronsavat, míg két beteg ibandronsavat használt. A betegeknél a postoperatív időszakban legalább egy évre leállítottuk a BP tartalmú gyógyszert.

4.1.3. Törésmorfológia és rögzítési típusok

Az 93 regisztrált AFT esetből 65 törésnél (70%) elhúzódó törésgyógyulást találtunk. Az átlagos törésgyógyulási idő az AFT csoportban ($7,5 \pm 3,5$ hónap) szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoporthoz viszonyítva ($4,5 \pm 2,2$ hónap, $p < 0,001$). Továbbá az AFT csoportban az elhúzódó törésgyógyulás szignifikánsan magasabb volt BP-t használó betegek esetében (2. csoport – $8,3 \pm 3,5$ hónap, $p = 0,003$). Az AFT-nél leggyakrabban a femur középső harmada tört el. Ellenoldali röntgenfelvételek nem minden AFT esetében készültek, amelynek az a magyarázata, hogy maga a törés ritka. Jelen kutatásban az esetek 65%-nál az AFT nem került felismerésre. Azoknál az eseteknél ahol ellenoldali femur röntgenfelvétel minor jelet mutatott, ha a beteg szedett BP-ot, akkor azt leállítottuk legalább egy éves időtartamra és a beteget szorosán utánköveztük. Profilaktikus velőűrszegezést egy esetben végeztünk fenyegető törés megelőzésére. Leggyakrabban a Sanatmetal® Fi-szeget (43%) alkalmaztuk, de rendhagyó Küntscher velőűrszeget is alkalmaztunk 17 esetben az AFT csoportban, és 13 esetben a kontrollcsoportban is. Az utóbbi esetekben összesen öt combnyaktörést diagnosztizáltunk késői szövődményként.

4.1.4. A vizsgálati csoportok összehasonlítása az elhúzódó törésgyógyulás esetszámai, törésgyógyulás ideje és a kétoldali femurtörések alapján – Második kutatási cél

A betegek a 2. csoportban (BP terápia mellett) szignifikánsan hosszabb törésgyógyulási időt mutattak ($8,3 \pm 3,5$ hónap) a 1. csoporttal összehasonlítva (BP terápia nélkül) ($6,4 \pm 3,1$ hónap, $p = 0,02$). Az elhúzódó törésgyógyulás esetszámai is szignifikánsan magasabbak voltak a 2. csoportban ($n = 34$) az 1. csoporthoz viszonyítva ($n = 16$, $p = 0,01$). A 2b. csoport hosszabb törésgyógyulási időt ($9 \pm 3,8$ hónap) mutatott a 2a. csoporttal összevetve ($7,3 \pm 2,9$ hónap, $p = 0,1$). A 2b. csoport az 1. csoporttal összehasonlítva erősen szignifikáns eltérést mutatott a törésgyógyulás idejét tekintve ($p = 0,001$). Tizennégy eset az összes 19 kétoldali femurtörési esetből a 2. csoportban volt, BP használata mellett ($p = 0,11$). Szignifikáns eltérés nem volt a 2a. és a 2b. csoport esetei között a kétoldali törés megjelenése szempontjából ($p = 0,307$). A legtöbb kétoldali femurtörést a 2b. csoportban találtuk ($n = 10$, $p = 0,307$). Vizsgálatunkban a 19 kétoldali femurtörés esetében az ellenoldali törések általában egy évet meghaladó időintervallumban jelentkeztek. A kétoldali törések főleg a BP-t használó betegeket érintették (2. csoport), de nem voltak szignifikáns eltérések. Az összes 26 esetből, ahol elsődlegesen készült ellenoldali femur röntgenfelvétel, 24 (92,3%) esetben regisztráltunk minor jelnek megfelelő eltérést. Az összes 24 esetből 10-ben a későbbiekben ellenoldali femurtörés alakult ki.

4.2. A kutatás második része – Harmadik kutatási cél

A betegek átlagéletkora a típusos periprotetikus femurtörések (PFT) esetében $79,5 \pm 1,6$ (min–max: 54–94) év, míg az atípusos PFT esetében ez $80 \pm 3,3$ (min–max: 76–85) év volt. A nemek szempontjából összesen 27 férfi és 14 női esetet vizsgáltunk, de valójában az atípusos csoportban az összes eset nőbeteg volt ($n=5$). Nem találtunk szignifikáns eltérést a típusos és atípusos PFT csoportok között az életkor, a nem, BMI, társbetegségek és osteoporosis szempontjából sem. A csípőprotézis szár helyzete és rögzítésének módja sem játszott szerepet. A magasvérnyomás, neurológiai betegségek (stroke, demencia, Parkinson-betegség) és a daganatos betegségek az adatok heterogenitása miatt lettek hozzáadva a tanulmányhoz, nem ismertek olyan szakirodalmi adatok, amelyekben összefüggés lenne az AFT-ek létrejötte és e betegségek között. A nemeket figyelembe véve az atípusos törések csak nőkben jelentkeztek, ami feltehetőleg nem játszott szerepet rizikó szempontjából ($p=0,26$). Szignifikáns eltérést nem találtunk a két csoport között a törésgyógyulás ideje alapján, de az atípusos csoportban a törésgyógyulás ideje hosszabb volt (APFT csoport – $9,2 \pm 4,7$ hónap vs. TPFT csoport – $5,7 \pm 1,4$ hónap, $p=0,27$). Az összes esetben a betegek alendronsavat szedtek BP terápiaként. Az APFT csoportban az öt esetből négyben szedtek a betegek BP tartalmú gyógyszert. Az atípusos törés létrejötte szempontjából szignifikáns eltérés volt a BP használat ($p=0,01$) és a gyógyszer használati ideje között (APFT csoport – $8,2 \pm 5,5$ hónap vs. TPFT csoport – $4 \pm 0,7$, $p=0,01$) a két csoportban. Ezt követően egy multivariáns logisztikus regressziót végeztük az APFT csoportban (a rizikótényezők, amelyeket figyelembe vettünk: életkor, nem, rheumatoid arthritisz, osteoporosis, BP használati ideje, periprotetikus törés létrejöttének ideje az elsődleges csípőprotézis beültetéstől számítva), amely kimutatta, hogy az egyetlen független szignifikáns rizikótényező az atípusos törés létrejöttében a biszfoszfonát használat hossza ($p=0,03$, $0,08$ (CI: $0,008-0,16$)). A regressziós elemzésünkben a R négyzet értéke $0,43$ volt.

5. Megbeszélés és következtetések

A kutatásunk első részében olyan adatokat gyűjtöttünk, amelyekkel meghatározhatók az AFT-ek lehetséges rizikótényezői (első kutatási cél). Az AFT-ek kapcsán vizsgáltuk a BP terápia hosszának összefüggését az elhúzódó törésgyógyulással és kétoldali törések létrejöttével (második kutatási cél). A kutatás második részében olyan töréseket igyekeztünk találni, amelyek igazolják, hogy atípusos törések periprotetikus formában (harmadik kutatási cél) is létrejöhetnek, amely hivatalosan az AFT esetdefiníciójából kizárásra került. Az atípusos törések alacsony energia során

létrejött törések, amelyek leggyakrabban a femur subtrochanter vagy a combcsont középső részét érintik. A kialakulását leggyakrabban a BP használatával hozzák összefüggésbe, de anélkül is létrejöhet.

Kutatásainknak voltak hátrányai és korlátai: a kutatás retrospektív jellege, illetve a viszonylagos alacsony esetszámok a csoportokon belül. Ezt mutatja, hogy a csoportokon belül az egyes adatok nem szignifikánsak. Bizonyos esetekben a BP használata és egyes idült betegségek együtt jelentkeztek, amelyet nagyon nehéz retrospektív módon szétválasztani.

A tanulmányuk első részének fő következtetése, hogy a BP használata a legszignifikánsabb rizikótényező az AFT létrejöttében. Továbbiakban nem találtunk összefüggést egyéb rizikótényezőkkel: életkor, nem, rheumatoid arthritisz, cukorbetegség vagy daganatos betegség. A tanulmányunk bizonyítékai nem teljesek, további kohorsz vizsgálatokra lenne szükség ahhoz, hogy olyan következtetéseket vonjunk le a BP-ok használatáról, amelyek biztonságosabb felhasználására adnának lehetőséget.

Tanulmányunkban az öt évet meghaladó BP terápia jelentősen megnövelte a törésgyógyulási időt, ami jelentős terhet jelentett a betegek számára éppúgy, mint és a kórházi ellátórendszerre. A javaslatunk AFT észlelése esetén, hogy a BP terápiát azonnal fel kell függeszteni legalább egy év időtartamra, a nem komplett törések esetében is. Az AFT terápiája jelentős kihívást jelent, de még a legrosszabb esetekben is a BP terápia jól működő, biztonságos gyógyszer (főleg három–öt éves gyógyszerhasználati időtartamban), ha az előnyöket/hátrányokat figyelembe vesszük. Kutatásunk rávilágított, hogy a BP terápia mellett magasabb az AFT-ek előfordulása és a kétoldali femurtörések megjelenése is. Viszont nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy egyéb korábban tárgyalt rizikótényezők is okozhatnak ilyen morfológiájú töréseket.

Sikerült igazolnunk, hogy AFT esetében az ellenoldali femur röntgenfelvételen sokszor már jelen vannak az esetdefinícióban ismertetett minor törésjelek. Ezzel egyidejűleg javasoljuk, hogy elsődleges törés esetében vagy jelentős megelőző combfájdalom esetén mindig készítsünk ellenoldali combcsontfelvételt. A profilaktikus velőúrszegezés előnyös lehet olyan betegeknél, ahol a másodlagos stressztörés rizikója magas. Minden esetben cephalomedulláris szeget alkalmazunk, hogy megakadályozzuk a késői combnyaktörések kialakulását.

A postoperatív ellátási protokollhoz javasoljuk, hogy a törés létrejötté vagy fenyegető törés esetében legalább egy évre állítsuk le a BP gyógyszer használatát. Továbbá, ha a beteg a BP-ot három–öt évig szedte, akkor is függesztjük fel a gyógyszert, ha azt az osteoporosis rizikótényezője

megengedi („drug holiday”). Az elmúlt években előtérbe került a teriparatid alkalmazása az osteoporotikus törések esetében, ami további kutatási lehetőségeket biztosít.

A periprotetikus törések ellátása nagy kihívást jelent az ortopéd-traumatológusok számára, mivel ezeknek a töréseknek a gyakorisága egyre növekszik, a növekvő beültetett ízületi implantátumokkal arányosan. Az Amerikai Csontanyagcsere Társaság az atípusos törések esetdefiníciójában a periprotetikus töréseket kizáró kritériumként említi, de a szakirodalomban ismertetett esettanulmányok leírtak AFT-re jellemző törésmorfológiát is.

Kutatásunk második részében sikerült igazolni, hogy a hosszútávú biszfoszfonát használata az egyetlen független rizikótényező, amely összefüggésben van az atípusos periprotetikus femurtörések létrejöttével. A tanulmányunk és a szakirodalom is igazolja, hogy az atípusos femurtörések periprotetikus femurtörés formájában is létrejöhetnek és összefüggésben állnak a BP használatával.

Tanulmányunkban a vizsgált csípőprotézis szár helyzetek (centrális, varus, valgus) nem játszottak szignifikáns szerepet az atípusos törések létrejöttében. A periprotetikus Vancouver B1 törések sebészeti rögzítésére a LCP rendszert alkalmazzuk, amelyet cerclage-al, kábel rendszerrel és csont allografttal lehet kiegészíteni (csonthiány esetében) a stabil rögzítés érdekében.

Az atípusos törések kezelése jelentős kihívást jelent, mivel elhúzódó törésgyógyulással, rosszabb csontállománnyal, nehéz törésrögzítéssel és magasabb halálozással kell számolnunk. Továbbá igazoltuk, hogy ha a betegnél felmerül az atípusos törés gyanúja periprotetikus törés esetén, az anamnézis felvétele során mindig rá kell kérdezni a BP terápiára. Ilyenkor a BP terápiát odafigyeléssel kell alkalmazni, szem előtt tartva az osteoporosist. A betegek szoros utánpótlása és az antiresorptív gyógyszeres terápia ismerete elengedhetetlen a megfelelő kezeléshez.

5.1. Új eredmények a hipotéziseink alapján

- A biszfoszfonát terápia az egyetlen független rizikófaktor az AFT kialakulásában, különösen több mint 5 éves alkalmazásnál.
- A hosszú távú biszfoszfonát terápia (> 5 év) elhúzódó törésgyógyulást és álízület képződését okozhatja.
- A kétoldali femurtörések előfordulása biszfoszfonát terápia mellett magasabb, főleg hosszú távú terápia mellett.
- Egyéb rizikótényezőket is figyelembe kell venni atípusos töréseknél a BP terápián kívül.

- Ellenoldali femur röntgenfelvétel javasolt elsődleges törés esetében, mert fenyegető törést mutathat az ellenoldalon.
- Atípusos femurtörések periprotetikus formában is létrejöhetnek függetlenül az esetdefinícióban ismertekkel.
- A hosszú távú biszfoszfonát használat összefüggésben áll az atípusos periprotetikus femurtörésekkel.

5.2. További kutatási lehetőségek

- A betegek és egyes orvosok körében elterjedt, hogy a biszfoszfonátok több törést okoznak, mint amennyit megelőznek. Ez a feltevés az epidemiológiai adatok helytelen értelmezéséből adódik. Fontos lenne olyan népegészségügyi programot létrehozni vagy implementálni, amely edukálja a betegeket és az orvosokat (főleg a háziorvosokat) a BP-ok helyes használatáról és biztonságáról.
- Jelenleg nincs teljes bizonyosságunk az AFT-ek rizikófaktorait tekintve azoknál a betegeknél, akiknél épp elkezdték vagy befejezték a BP terápiát. További kontrollált kohorsz vizsgálatokra lenne szükség, hogy a klinikusok individuális terápiát kínálhassanak a betegeknél.
- További tanulmányokra lenne szükség olyan betegek esetében, ahol hosszútávú BP terápia áll fent, hogy megfigyelhessük a típusos combcsontfájdalom megjelenését, illetve a fokális combcsont kortikális megvastagodását.
- Az elmúlt években előtérbe került a teriparatid alkalmazása az osteoporotikus törések esetében, ami további kutatási lehetőségeket biztosít AFT-ek felhasználásánál is.
- További kontrollált tanulmányokra lenne szükség a nem komplettálódott AFT-ek esetében, hogy információt szerezzünk arról, vajon melyik a megfelelőbb: a profilaktikus velőürszegezés vagy a konzervatív terápia csökkentett fizikális aktivitással.
- A jelenleg elfogadott AFT esetdefiníció (2014) újraértékelésére van szükség, főleg periprotetikus törések esetén.
- A XXI. században a tudomány szinte összes területén alkalmazzák a mesterséges intelligenciát (MI). Az atípusos törések ismétlődő, jellegzetes törésmorfológiával jelentkeznek. Ennek kapcsán a MI fel lehetne használni arra, hogy számítógépes szoftver segítségével felismerjük az atípusos töréseket a digitalizált röntgenfelvételeken.

6. Köszönetnyilvánítás

A kutatás a jelen formában (első kutatási rész) anyagi támogatásban részesült a Magyar Traumatológus Társaságtól, az egyik folyóiratcikkünk publikációs díjának kifizetésében. A tanulmányunk egyéb részei nem részesültek semmilyen anyagi támogatásban semmilyen szervezet, képviselő vagy iroda által.

Elsősorban szeretném szívből jövő hálámat kifejezni témavezetőmnek, Csonka Ákosnak. Kezdeti munkánk tele volt kihívásokkal és nehézségekkel, de kitartásunk tovább vitt minket. Az iránymutatásod, segítségod, bátorításod és barátságod nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.

Hálámat szeretném kifejezni Gárgyán Istvánnak, Ecséri Tamásnak és Rárosi Ferencnek, akik segítségükkel és hozzáértésükkel jelentősen hozzájárultak a PhD dolgozatom elkészítéséhez.

Hálával tartozom jelenlegi főnökömnek Bodzay Tamásnak, aki jelentősen hozzájárult a kutatás háttérmunkálataihoz és mindig támogatott a munkámban.

Ezúton is szeretnék köszönetet mondani a Szegedi Traumatológiai Klinika összes dolgozójának, hogy lehetőségem adódott a szakképzésem első éveit velük eltölteni.

Mindenekelőtt a legnagyobb hálával tartozom a családomnak. Az ő támogatásuk nélkül ez a PhD disszertáció sosem valósulhatott volna meg.