

De oorzaak en risicofactoren van atypische femur fractures geassocieerd met bisfosfonaatgebruik

Gepubliceerd: 09-09-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het vaststellen van de risicofactoren en mogelijke onderliggende mechanismen van atypische femur fractures, middels:- een database met gedetailleerde informatie om patiëntkarakteristieken te bepalen- een biobank met urine en bloed monsters van alle...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Endocriene en klier-aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46933

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Atypische bovenbeenbreuk: oorzaak en risicofactoren

Aandoening

- Endocriene en klier-aandoeningen NEG
- Breuken

Synoniemen aandoening

atypische bovenbeenbreuk, atypische femur fractuur

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Atypische fractuur, - Bisfosfonaten, - Femurfractuur, - Osteoporose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Potentiële risicofactoren voor AFF:

1. Medicatiegebruik en comorbiditeit
2. Genetische predispositie
3. Femur shape

1. Medicatiegebruik en comorbiditeit

Patiënten worden vergeleken met controles uit de ERGO studie, gematcht voor leeftijd, geslacht en bisfosfonaatgebruik (geen, meer of minder dan vijf jaar).

Medicatiegebruik en comorbiditeit zijn reeds bekend van ~14.000 deelnemers van de ERGO studie. Controles zijn bisfosfonaatgebruikers indien zij bisfosfonaten gebruikten op moment dat hun onderzoeksgegevens in de ERGO studie werden vastgelegd. Botdichtheidsscores, aantal medicijnen, corticosteroïdgebruik, gebruik van protonpompremmers en comorbiditeit worden vergeleken tussen beide groepen. Hiertoe worden de Chi-squared test en Wilcoxon rank sum test toegepast.

2. Genetische predispositie

(Exome) sequencing kan een genetische vatbaarheid voor AFF aantonen. Alle deelnemers wordt gevraagd naar het optreden van beenbreuken in de familie. Voor genetische analyse worden Plink en ProABLE in R gebruikt. (Exome) sequencing

data worden vergeleken met 200 controles uit de ERGO studie om genetische varianten te identificeren die zijn geassocieerd met AFF. Dit kan worden gevalideerd met behulp van internationale osteoporose consortia (GEFOS/GENOMOS).

3. Femur shape

Anatomische eigenschappen kunnen predisponeren voor AFF. Femur morfologie en beenassen worden geanalyseerd met behulp van beeldvormend onderzoek (zie ook referentie 37 en 38 in het protocol), dat reeds in het kader van patiëntenzorg is verricht (DEXA scans, CT-scan, lange been X-foto). Vergelijkingsmateriaal is beschikbaar op de afdeling Orthopedie.

Secundaire uitkomstmaten

Patiëntenkarakteristieken worden beschreven, zoals risicofactoren voor osteoporose en gegevens over de algemene gezondheid. Dit zijn geen primaire uitkomstmaten, maar kunnen gebruikt worden voor latere analyses.

Alcoholgebruik, roken en BMI kunnen worden vergeleken met de gemiddelden in de Nederlandse bevolking (gegevens beschikbaar in CBS) middels de one sample t-test. De gezondheidstoestand voorafgaand aan de AFF wordt geëvalueerd met de EQ-5D vragenlijst. Continue data worden als gemiddelden en categorische data als percentages gepresenteerd. Onze bevindingen worden vergeleken met eerdere bevindingen in de medisch-wetenschappelijke literatuur.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Osteoporose en bisfosfonaten

Osteoporose is een veelvoorkomende aandoening, gekenmerkt door een afgenomen botsterkte met een verhoogd fractuur risico tot gevolg. Wereldwijd krijgt één op de drie vrouwen en één op de zeven mannen boven de 60 jaar osteoporose. Het is een ziekte met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Naar verwachting zal de prevalentie van osteoporose alleen maar toenemen in verband met de stijgende levensverwachting. Naar schatting krijgt 50% van de vrouwen en 20% van de mannen van 50 jaar en ouder een osteoporose gerelateerde breuk gedurende het leven en 20-25% van de patiënten met een heupfractuur zal overlijden binnen 12 maanden.

De eerstelijns behandeling van osteoporose bestaat uit bisfosfonaten. Uit gerandomiseerde trials is gebleken dat deze medicatie zeer effectief is voor de preventie van alle soorten osteoporotische fracturen. Recente studies laten zelfs zien dat bisfosfonaatgebruik de mortaliteit verlaagt, onafhankelijk van de afname van fracturen.

Tegenwoordig zijn bisfosfonaten goedkoop verkrijgbaar in generieke vorm en worden in toenemende mate voorgeschreven wereldwijd. Zo werd in Nederland alendroninezuur, het voornaamste bisfosfonaat, 320.000 keer verstrekt in de eerste helft van 2007. In het eerste halfjaar van 2000 was dat nog 97.000 keer.

Atypische femur fracturen

Naar aanleiding van bisfosfonaatgebruik door miljoenen patiënten in de klinische praktijk, zijn enkele mogelijke bijwerkingen gemeld, waaronder osteonecrose van de kaak en atypische femur fracturen (AFF). Na een eerste publicatie door Odvina in 2005, verschenen diverse case reports van AFF. Meerdere observationele studies hebben vervolgens een verhoogd risico op AFF beschreven bij (met name langdurig) bisfosfonaatgebruik. Mogelijk gaat het dus om een ernstige bijwerking, hoewel er geen causaal verband is gevonden en het onderliggende mechanisme van atypische fracturen tot nog toe onbekend is. Een hypothese stelt dat langdurig bisfosfonaat gebruik leidt tot opstapeling van microschade, omdat de bot turnover langdurig onderdrukt wordt. Dit fenomeen wordt ook wel *frozen bone* genoemd en resulteert in een verhoogde fragiliteit van het skelet.

AFF is zeer invaliderend voor de patiënt. In het merendeel van de gevallen betreft het een femur fractuur welke spontaan of na minimaal trauma is ontstaan. Bovendien treedt vaak ook nog een fractuur op van het contralaterale been. Daarnaast wordt de atypische fractuur geassocieerd met een vertraagde botgenezing.

De geschatte incidentie is 1 op de 1000 patiënten die langdurig bisfosfonaten gebruiken. De precieze incidentie is echter moeilijk vast te stellen, wegens het ontbreken van diagnostische codes en het gebrek aan prospectieve studies met voldoende power, terwijl observationele studies worden belemmerd door bias. Mogelijk wordt het klinische beeld ook niet altijd herkend, waardoor sprake kan zijn van onderrapportage.

Ondanks het feit dat een atypische fractuur zelden voorkomt, heeft het een grote impact op zowel arts als patiënt. Vanwege alle aandacht voor deze complicatie op het internet, door de behandelend arts en de bijsluiter, verliezen patiënten het vertrouwen in bisfosfonaten. Het is bekend dat angst voor bijwerkingen van invloed is op de therapietrouw. Volgens de Osteoporose Stichting Nederland stopt meer dan de helft van de patiënten de therapie met bisfosfonaten binnen een jaar. Helaas beseffen patiënten niet dat deze medicatie veel meer breuken voorkomt dan veroorzaakt. Artsen zijn op hun beurt terughoudend met het langdurig voorschrijven van bisfosfonaten. Het huidige beleid beveelt aan dat alleen patiënten met een hoog risico op fracturen langer dan vijf jaar doorbehandeld met bisfosfonaten. Deze aanpak leidt mogelijk tot onderbehandeling van osteoporose patiënten.

Patiëntkarakteristieken

Aangezien is bewezen dat bisfosfonaten uitermate effectief zijn in het voorkomen van breuken, spelen hoogstwaarschijnlijk andere factoren een rol bij het ontstaan van AFF. Atypische fracturen kunnen voorkomen bij patiënten die geen bisfosfonaten gebruiken; anderzijds wordt bij patiënten met botmaligniteiten die zeer hoge doses bisfosfonaten toegediend krijgen nooit dit type breuk aangetroffen. Daarom is het aannemelijk dat bepaalde eigenschappen, anders dan bisfosfonaatgebruik, predisponeren voor AFF. Deze individuele factoren zijn echter nog niet met zekerheid vastgesteld. Het gebruik van bepaalde medicatie zoals glucocorticosteroïden en protonpomp remmers geeft volgens sommige studies een verhoogd risico. Dit verband is echter niet in alle onderzoeken aangetoond. Glucocorticosteroïdgebruik werd in een systematische review bij bijna vier op de tien vrouwen van Caucasische komaf gerapporteerd. Retrospectieve studies beschrijven ook andere opvallende kenmerken. Zo lijken individuen met atypische femur fracturen vaak relatief jong te zijn, ligt het aantal comorbiditeiten hoog en is frequent sprake van een niet-osteoporotische, of zelfs normale botdichtheid. Ook etniciteit is waarschijnlijk van invloed, gezien patiënten van Aziatische komaf in enkele studies zijn oververtegenwoordigd en AFF bij deze patiënten al bij een kortere behandelingsduur met bisfosfonaten lijken op te treden. Er is behoefte aan meer onderzoek naar de klinische risicofactoren.

Genetische predispositie en femur shape analyse

Radiologisch gezien bestaan er enkele overeenkomsten tussen AFF en stress fracturen, hoewel AFF lijken te ontstaan vanuit de laterale cortex. Dit wijst op een verminderde treksterkte van de cortex van het femur. Dit kan voortkomen uit afwijkingen in het collageen netwerk van het bot. De subtrochantaire regio van het femur is onderhevig aan maximale buigstress en is juist een relatief sterk gedeelte van het femur. Een breuk onder de trochanter, zeker na geen of een minimaal trauma, is dan ook zeer opvallend. Daar komt bij dat een atypische femur fractuur vaak bilateraal optreedt op exact dezelfde anatomische locatie. Dit suggereert een systemische eigenschap. Mogelijk draagt een specifieke vorm van het femur of een afwijkende botstructuur bij aan het ontstaan van een fractuur op deze onwaarschijnlijke plek, waarbij genetische invloeden niet

ondenkbaar zijn. Ook zijn diverse erfelijke botziekten geassocieerd met atypische femur fractures, waaronder X-linked hypofosfatemie, hypofosfatase, osteopetrose, pycnodysostose en osteogenesis imperfecta. Mogelijk bestaat er een genetische vatbaarheid voor AFF op basis van een biomechanische eigenschappen die samenhangen met de vorm of structuur van het femur. Alhoewel deskundigen veelvuldig hebben aangedrongen op nader onderzoek naar de onderliggende oorzaak, blijven de meeste studies beperkt tot observationele data en case reports. Niet eerder is er een uitgebreide genetische en femur shape analyse in studieverband verricht onder patiënten met AFF. Exome sequencing is een techniek die een genetische predispositie voor atypische femur fractures aan het licht kan brengen, waarbij de coderende regio's van het DNA worden geanalyseerd. Hieruit kan blijken dat het genetisch profiel van patiënten met atypische femur fractures significant verschilt van het genetisch profiel van controles, overeenkomend in leeftijd en geslacht. Femur morfologie en de beenassen kunnen nader onderzocht worden met behulp van beeldvormend onderzoek dat reeds in het kader van de patiëntenzorg is verricht (DEXA, CT-scan, X-foto van het gehele been).

Doel van het onderzoek

Het vaststellen van de risicofactoren en mogelijke onderliggende mechanismen van atypische femur fractures, middels:

- een database met gedetailleerde informatie om patiëntkarakteristieken te bepalen
- een biobank met urine en bloed monsters van alle patiënten
- genetische analyse

Hierbij horen de volgende deelvragen:

- Hoe kan een patiënt met een hoog risico op atypische femur fractures worden geïdentificeerd?
- In hoeverre komen de patiëntkarakteristieken in deze studie overeen met bevindingen in eerdere literatuur?
- Bestaat er een genetische predispositie voor atypische femur fractures?

Het belang van nader onderzoek naar de klinische risicofactoren van atypische femur fractures wordt benadrukt in eerdere studies, onder andere door de American Society for Bone and Mineral Research. Dit onderzoek draagt bij aan een beter inzicht in de patiëntkarakteristieken en de onderliggende mechanismen van deze zeldzame complicatie. Daarnaast is nog nooit eerder in studieverband een uitgebreide genetische analyse onder deze patiënten verricht. Als het in de toekomst mogelijk wordt patiënten met een verhoogd risico op atypische femur fractures te identificeren, kunnen artsen wellicht een andere behandelingsstrategie voor deze patiënten kiezen. Per individu kan dan worden bekeken of een langdurige therapie met bisfosfonaten een sterk verhoogde kans op atypische fractures geeft. Hierdoor wordt niet alleen het aantal atypische femur fractures teruggebracht, maar wordt ook het vertrouwen in bisfosfonaten

hersteld, met een hogere therapietrouw tot gevolg. Gezien de hoge prevalentie van osteoporose (geschat op 800.000 in Nederland), zal dit leiden tot een substantiële afname van gezondheidskosten, morbiditeit en mortaliteit.

De biobank vormt een basis voor nationaal en internationaal onderzoek. De urine- en bloedmonsters in de biobank maakt verder onderzoek in de toekomst mogelijk, als bijvoorbeeld nieuwe inzichten of technieken beschikbaar komen.

Onderzoeksopzet

De onderzoeker bepaalt of een patiënt voldoet aan de inclusie criteria. Indien nodig wordt een radioloog geconsulteerd. Nadat geschreven informed consent is verkregen, wordt bloed afgenomen en deelnemers wordt gevraagd een portie ochtendurine te verzamelen. De bloed- en urine monsters worden gebruikt voor de biobank en (exome) sequencing. Bot turnover markers worden bepaald, wanneer deze testen nog niet zijn verricht gedurende reguliere controle. Deelnemers worden uitgebreid gedocumenteerd, waarbij gegevens over medische voorgeschiedenis, familieanamnese, lichamelijk onderzoek, comorbiditeit, medicatiegebruik en röntgenologisch onderzoek (aanwezigheid wervelfracturen) worden verzameld. Ook laboratoriumuitslagen, waaronder bot turnover markers, vitamine D waarden, nier- en leverfunctie en botdichtheidsscores worden vastgelegd. Hiertoe wordt statusonderzoek verricht. Daarnaast wordt een vragenlijst afgenomen bij de proefpersoon om ontbrekende informatie te vergaren. Mochten belangrijke medische gegevens ontbreken in het elektronisch patiëntendossier, dan wordt informatie opgevraagd bij de huisarts of specialist van de proefpersoon. Een deel van deze gegevens wordt enkel opgenomen in het databestand ter omschrijving van de studiepopulatie en kan later eventueel voor verdere analyses gebruikt worden.

Het onderzoek wordt gedaan in samenwerking met diverse ziekenhuizen in Nederland. Gegevens worden verzameld door onderzoekers van het Erasmus MC. Bloed- en urinemonsters worden bewaard in het Genetisch Laboratorium van Inwendige Geneeskunde, Erasmus MC. De verwachte duur van het onderzoek is drie jaar.

Patiëntkarakteristieken in de database worden beschreven en vergeleken met eerdere bevindingen in de wetenschappelijke literatuur. Zo mogelijk worden waardes vergeleken met de gemiddelden in de Nederlandse bevolking. Gegevens van patiënten, zoals botdichtheidsscores en medicatiegebruik, worden vergeleken met controles uit de ERGO studie, overeenkomend in leeftijd, geslacht en al dan niet het gebruik van bisfosfonaten.

Ten slotte wordt een genetische analyse uitgevoerd middels (exome) sequencing, waarbij de controle groep bestaat uit 200 individuen van de ERGO studie. De genetische analyse wordt gedaan in het Genetisch Laboratorium van Inwendige Geneeskunde, Erasmus MC. De bevindingen worden verder gevalideerd met behulp van de internationale osteoporose consortia (GEFOS/GENOMOS).

Inschatting van belasting en risico

Er wordt geen direct voordeel van deelname aan deze studie verwacht. De vragenlijsten nemen in totaal ongeveer 20 minuten in beslag. Laboratoriumonderzoek wordt routinematig uitgevoerd als onderdeel van de reguliere monitoring van deze patiëntengroep, daarom vormen de extra bloedbuisjes en de verzameling van ochtendurine een minimale belasting voor de participanten. Risico's zijn niet aanwezig tot verwaarloosbaar, aangezien de enige invasieve procedure in deze studieopzet één extra prikmoment is. Bij voorkeur worden de extra buisjes bloed afgenomen als dit reeds gebeurt in het kader van reguliere controle. In dit geval is een extra prikmoment dus niet nodig. Wilsonbekwame volwassen personen komen ook in aanmerking voor deze studie, aangezien AFF dermate zeldzaam is dat elk geval van grote toegevoegde waarde is.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten worden geïnccludeerd, indien:

- 18 jaar of ouder
 - recent of in het verleden gediagnosticeerd met een atypische femur fractuur die voldoet aan de ASBMR criteria of de herziene radiologische criteria die hieronder staan beschreven.
- ;ASBMR criteria

Een Task Force van de American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) heeft twee rapporten uitgebracht waarin de diagnostische criteria voor AFF staan beschreven. De fractuur moet gelokaliseerd zijn in de diafyse van het femur distaal van de trochanter minor tot proximaal van de condylen van het femur. Hoofdkenmerken zijn een lokale periosteale of endosteale verdikking van de laterale cortex rondom de fractuur en een transversale breuklijn met mogelijk een meer oblique verloop naarmate deze mediaal doorloopt door het femur. De fractuur is niet- of minimaal communitief en is geassocieerd met geen of een minimaal trauma (val van staande hoogte of minder). Complete fractures lopen door beide cortices waarbij een "medial spike" zichtbaar kan zijn, terwijl incomplete fractures enkel betrekking hebben op de laterale cortex. Tenminste vier van de vijf hoofdkenmerken moeten aanwezig zijn. Nevenkenmerken zijn een algehele toegenomen dikte van de cortex van de diafyse van de femora, prodromale pijn, een bilaterale fractuur en een vertraagde fractuurgenezing.

;Herziene criteria

De ASBMR criteria worden internationaal geaccepteerd. Toch is er ook kritiek. Zo zijn er aanzienlijke verschillen beschreven tussen patiënten met zowel de hoofd- als nevenkenmerken en de patiënten met enkel de hoofdkenmerken. Mogelijk is alleen bij de eerstgenoemde groep daadwerkelijk sprake van een atypische femur fractuur. Schilcher et al. heeft daarom alternatieve criteria voorgesteld, te weten een fractuur gelokaliseerd in de diafyse, met een breukhoek tussen 75° en 105° en een lokale callus reactie. Deze kenmerken zouden sterk gerelateerd zijn aan atypische femur fractures bij bisfosfonaat gebruik. Patiënten die voldoen aan deze criteria worden tevens geïnccludeerd in deze studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten zonder geschreven informed consent komen niet in aanmerking. ;Ook de exclusiecriteria die staan vermeld in de ASBMR classificatie, te weten een fractuur van het collum, intertrochantaire fractures met spirale subtrochantaire uitbreiding, pathologische breuken bij een primaire bottumor of een botmetastase, periprosthetische fractures en botziekten zoals de ziekte van Paget en fibreuze dysplasie, worden in deze studie toegepast.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-10-2013
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL44353.078.13