

Złamania zmęczeniowe kości udowej w trakcie terapii bisfosfonianami. Studium przypadku

Femoral Insufficiency Fractures with Bisphosphonate Therapy. Case study

**Andrzej Boszczyk^(A,B,D,E,F), Daniel Kowalski^(A,B,F), Piotr Zakrzewski^(D),
Stanisław Pomianowski^(D,E)**

Klinika Chirurgii Urazowej Narządu Ruchu i Ortopedii CMKP, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. A. Grucy, Otwock
Department of Traumatology and Orthopaedics The Medical Centre of Postgraduate Education, Prof. Adam Gruca Clinical Hospital, Otwock, Poland

STRESZCZENIE

Celem pracy jest analiza na przykładach klinicznych charakterystycznych cech złamań zmęczeniowych kości udowej występujących w przebiegu terapii bisfosfonianami. Przedstawiamy dwa przypadki (2 pacjentki) złamań zmęczeniowych kości udowej u pacjentek przyjmujących bisfosfoniany, ilustrujące charakterystyczne cechy radiologiczne i kliniczne tych złamań. U przedstawionych pacjentek doszło do złamań o nieobserwowanej dotychczas charakterystyce. Są to złamania niskoenergetyczne lub spontaniczne, dotyczą okolicy podkrętarzowej lub trzonu kości udowej, u części pacjentów są zapowiadane przez prodromalne dolegliwości bólowe. W obrazie radiologicznym zwraca uwagę poszerzenie bocznej warstwy korowej z jej elipsoidalnym zgrubieniem oraz poprzeczny lub skośny przebieg szczeliny złamania. Doniesienia wielu autorów łączą ich powstawanie ze stosowaniem bisfosfonianów. U pacjentów długotrwale stosujących bisfosfoniany obserwuje się charakterystyczne złamania kości udowej. Złamania te są bardzo rzadkie i nie wpływają na bilans ryzyka i korzyści ze stosowania tej grupy leków.

Słowa kluczowe: złamania kości udowej, bisfosfoniany, działania niepożądane

SUMMARY

The aim of this paper is to analyze on clinical cases specific features of femoral insufficiency fractures during bisphosphonates therapy. We are presenting two insufficiency femoral fractures (2 patients) in patients receiving bisphosphonate therapy. These two cases represent new type of femoral fractures. These are low energy or spontaneous fractures of diaphysis and subtrochanteric region. Prodromal pain is often observed. On x-rays thick lateral cortex, its ellipsoid thickening and transverse or oblique fracture line is observed. Many authors link such fractures to long-term bisphosphonate therapy. Patients on long term bisphosphonate therapy present with new and specific fracture pattern of femoral bone. Fractures of this pattern are extremely rare. The risk benefit ratio of bisphosphonates therapy is not changed.

Key words: femoral fractures, bisphosphonates, adverse effects

WSTĘP

Bisfosfoniany są lekami szeroko stosowanymi w leczeniu osteoporozy. Po podaniu, bisfosfoniany wbudowują się w nowotworzoną tkankę kostną. Hamują one aktywność osteoklastów zmniejszając nasilenie procesu resorpcji kości [1]. Skutkuje to zwiększeniem gęstości tkanki kostnej w badaniu densytometrycznym i zmniejszeniem częstości złamań. Dotychczas uważano, że wykazywana przez leki z grupy bisfosfonianów zdolność do hamowania aktywności osteoklastów nie ma negatywnego wpływu na zdolność kości do przenoszenia obciążeń mechanicznych.

W ostatnich latach pojawia się jednak coraz więcej doniesień o niespotykanym wcześniej typie złamań występujących u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany [2-8].

Są to złamania okolicy podkrętarzowej i trzonu kości udowej. W obrazie radiologicznym stwierdza się obecność grubej bocznej warstwy korowej kości udowej, złamanie dokonuje się w obszarze jej elioidalnego poszerzenia, szczelina złamania jest poprzeczna lub przebiega pod niewielkim skosem. W obrazie klinicznym u około 70% pacjentów obserwuje się prodromalne dolegliwości bólowe. Do dokonania się załamania wystarczy niskoenergetyczny uraz lub też złamanie dokonuje się spontanicznie. Częste są złamania obustronne [2,9,10].

Etiologia i patogeneza występowania tych złamań nie została w pełni wyjaśniona [11]. Należy podkreślić, że złamania zmęczeniowe dokonują się w osteoporozie również u pacjentów nie leczonych bisfosfonianami.

ANALIZA PRZYPADKU

W ciągu ostatnich 2 lat w Klinice obserwowaliśmy 2 pacjentki (2 złamania) o charakterystyce odpowiadającej złamaniom zmęczeniowym kości udowej w przebiegu stosowania bisfosfonianów. Na ich przykładzie przedstawiamy charakterystyczny obraz radiologiczny i kliniczny.

Przypadek 1

Pacjentka 68-letnia stosująca alendronian (70 mg raz w tygodniu po) od 3 lat. Została przywieziona do Izby Przyjęć z powodu złamania podkrętarzowego kości udowej z minimalnym przemieszczeniem. Pacjentka przez trzy miesiące przed urazem odczuwała dolegliwości kończyny. Po upadku ból nasilił się uniemożliwiając jej obciążanie. W radiogramie widoczne jest poszerzenie bocznej warstwy korowej w okolicy podkrętarzowej z poprzeczną szczeliną złamania biegnącą przez zmienioną warstwę korową (Ryc. 1).

BACKGROUND

Bisphosphonates are widely used in the treatment of osteoporosis. Following administration, bisphosphonates are deposited in newly-forming bone tissue. They act by reducing osteoclastic activity and, consequently, bone resorption [1]. The resulting increase in bone density measured by densitometry has its clinical correlate in reduced incidence of fractures. Until recently, bisphosphonates' ability to inhibit osteoclastic activity was believed not to be associated with any deterioration in the mechanical properties of bone tissue.

Recent years, however, have brought several reports of a new, previously undescribed fracture pattern in patients receiving bisphosphonate therapy [2-8].

The fracture sites are the subtrochanteric area and femoral diaphysis. Radiographs reveal a thick lateral cortex and a fracture line crossing the area of ellipsoidal cortical thickening. The fracture line is transverse or slightly oblique. Clinically, nearly 70% of patients report prodromal pain. Fractures are spontaneous or result from very low-energy injury. Bilateral fractures are common [2,9,10].

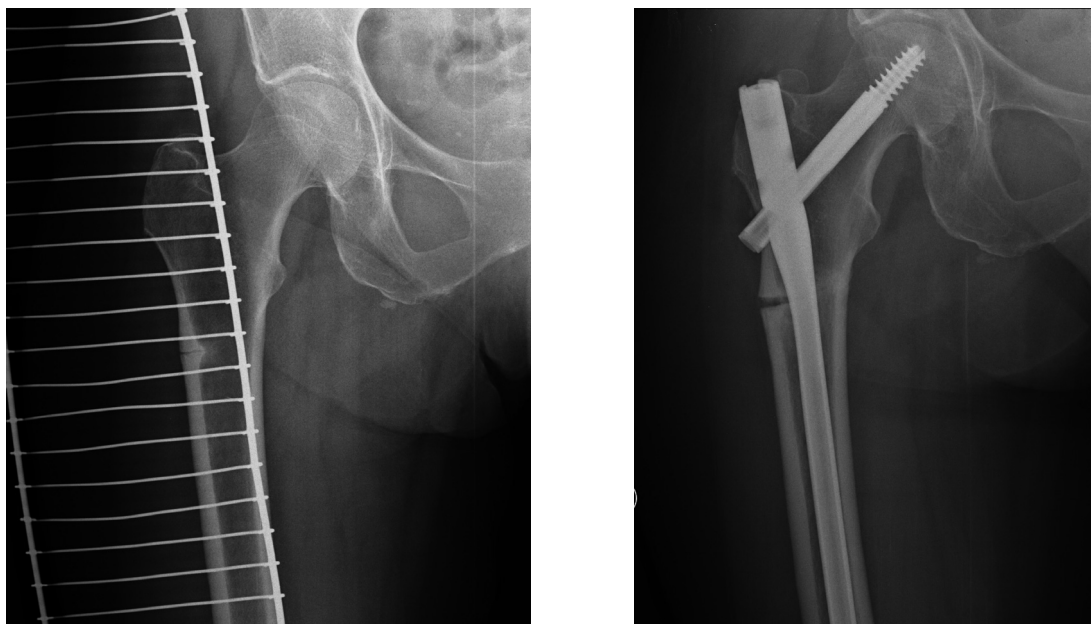
The etiology and pathogenesis of these fractures have not yet been fully elucidated [11]. It needs to be emphasized that stress, or insufficiency, fractures are also seen in osteoporotic patients never exposed to bisphosphonates.

ANALYSIS OF CASES

Over the last two years, we have treated two cases (2 females patients) of femoral fractures with signs of bisphosphonate-related insufficiency. We use these cases to describe their characteristic radiological and clinical features.

Patient 1

A 68-year-old woman on alendronate (70 mg po once weekly) for 3 years was brought to the emergency department with a minimally displaced subtrochanteric fracture after a minor fall. Prodromal pain had been present for three months. After the fall, the pain increased, leaving the patient incapable of weight bearing. A radiograph showed a widened lateral cortex in the subtrochanteric area and a transverse fracture line within the zone of cortical thickening (Fig. 1).



Ryc. 1. Przypadek 1 – radiogram w projekcji AP po urazie (a) oraz po leczeniu operacyjnym (b). Dolegliwości bólowe bliższej połowy uda rozpoczęły 3 miesiące przed złamaniem. Zwraca uwagę charakterystyczny obraz radiologiczny: poszerzenie bocznej warstwy korowej, nieznacznie skośny przebieg szczeliny złamania i nawarstwienia kości będące objawem niewydolnego procesu gojenia

Fig. 1. Case 1 – AP radiograph after fracture (a) and after treatment (b). This patient sustained low-energy fracture. Prodromal pain was present three months before fracture. Radiological appearance is specific: widening of lateral cortex, oblique fracture line and backing of the cortex as a sign of ineffective healing process

Przypadek 2

Pacjentka 73-letnia. Stosowała alendronian przez 4 lata (70 mg raz w tygodniu po), a następnie ibandronian przez 2 lata (3 mg co 3 miesiące iv). Pacjentka ta doznała spontanicznego złamania lewej kości udowej, które zapowiadane było przez silne dolegliwości bólowe środkowej 1/2 uda utrzymujące się przez 2 miesiące (Ryc. 2). Szczelina złamania ma przebieg skośny, do złamania bocznej warstwy korowej doszło w miejscu widocznego przed złamaniem jej rozlanego pogrubienia i liniowego rozrzedzenia.

DYSKUSJA

Pierwsze kazuistyczne doniesienia o złamaniach kości udowej w trakcie terapii bisfosfonianami pochodzą z 2005 roku [12]. Obserwacje z licznych prac kazuistycznych i serii przypadków znalazły potwierdzenie m. in. w pracy Isaacs'a i wsp., w której porównano przypadki złamań kości udowej z lat 1995-1997 (przed wprowadzeniem bisfosfonianów do szerokiego stosowania) oraz lat 2005-2007 (po wieloletnim stosowaniu bisfosfonianów) [4,13]. Jedyne w drugiej grupie stwierdzono występowanie złamań o opisanej powyżej charakterystyce. W analizowanej grupie wszyscy pacjenci, u których stwierdzono złamanie o charakterze zmęczeniowym przyjmowali długotrwale bisfosfoniany. Równocześnie złamania

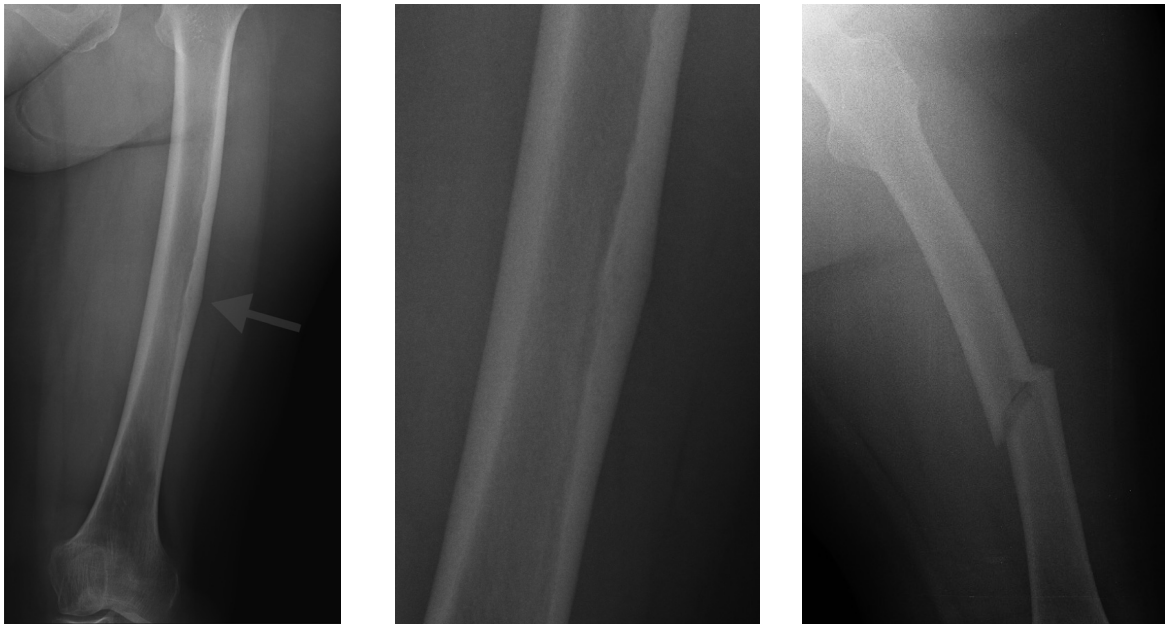
Patient 2

A 73-year-old woman, initially on alendronate for 4 years (70 mg PO once weekly) and recently ibandronate for 2 years (3 mg IV every 3 months) suffered a spontaneous diaphyseal fracture of left femur. Severe prodromal thigh pain had been present for two months (Fig. 2). The fracture line was oblique. The lateral cortex was fractured in an area of diffuse thickening and linear resorption that had been visible prior to the fracture.

DISCUSSION

Early reports of femoral fractures during bisphosphonate treatment date back to 2005 [12]. Numerous case studies and case series are supported, among others, by a paper by Isaacs et al., who analyzed femoral fractures in the years 1995-1997 (before bisphosphonates became widely available) and 2005-2007 (after long term exposure to bisphosphonates) [4,13]. The specific fracture pattern described above was only observed in the latter group. In that study, all patients with stress fractures were on long-term bisphosphonate therapy. Nevertheless, stress fractures are also observed in osteoporosis patients never exposed to bisphosphonates [14, 15].

The continuous process of bone resorption and formation is dependent on combined osteoblastic and



Ryc. 2. Przypadek 2 – radiogram lewej kości udowej w projekcji AP wykonany przed dokonaniem się złamania (a), zbliżenie okolicy gdzie dokona się złamanie (b) oraz radiogram po dokonaniu złamania (c). Początkowo pacjentka zgłosiła się do izby przyjęć z powodu bardzo silnych dolegliwości bólowych uda lewego (a). Widoczny jest charakterystyczny obraz radiologiczny złamania zagrażającego (b). Złamanie dokonało się (c) tego samego dnia w wyniku obciążenia kończyny masą ciała.

Fig 2. Case 2 – left femur AP radiograph before fracture (a), magnified view of the area of the fracture (b) and after fracture (c). Initially this patient visited emergency department with severe pain of left thigh (a). Characteristic features of threatening fracture are visible (b). The patient sustained the fracture (c) the same day after putting body weight on the limb

zmęczeniowe występują także u pacjentów z osteoporozą, którzy nigdy nie przyjmowali leków z grupy bisfosfonianów [14,15].

Układ osteoklasty-osteoblasty jest odpowiedzialny za stały proces resorpcji i tworzenia kości. Umożliwia on wymianę kości o obniżonych właściwościach mechanicznych na nową, pełnowartościową tkankę. Wieloletnie zahamowanie tego procesu przez leki z grupy bisfosfonianów prowadzi do zaburzenia wymiany zużytej mechanicznie tkanki kostnej. Prowadzi to do akumulacji mikrouszkodzeń, szczególnie wyraźnej w obszarach poddanych największym obciążeniom mechanicznym, do których należy okolica podkłętarzowa i trzon kości udowej [3].

Złamania zmęczeniowe kości udowej opisywane są w kontekście przedłużonego (powyżej 5 lat) stosowania bisfosfonianów. Istnieją jednak doniesienia kazuistyczne, wskazujące na możliwość takich złamań także po krótszym okresie stosowania bisfosfonianów [9]. W grupie analizowanej przez Issacs'a średni czas stosowania bisfosfonianów wyniósł 7,1 roku [4]. Jedną z analizowanych przez nas pacjentek przyjmowała bisfosfoniany ogółem przez 6 lat, natomiast pacjentka nr 1 stosowała te leki jedynie przez 3 lata, czyli w okresie krótszym niż opisywany w literaturze jako typowy.

osteoclastic activity. Remodeling allows for mechanically insufficient bone to be replaced with new tissue. Long-term inhibition of this process by bisphosphonates leads to impaired bone turnover and accumulation of mechanically insufficient bone. Microinjuries accumulate in areas subjected to the greatest mechanical loads, especially in the subtrochanteric region and femoral diaphysis [3].

Femoral insufficiency fractures are generally linked to long-term bisphosphonate therapy (over 5 years). There are, however, reports of fractures occurring after shorter exposure times [9]. In Isaacs' group the mean duration of bisphosphonate therapy was 7.1 years [4]. One of our patients had been receiving bisphosphonates for 6 years and the other one only for 3 years, which is shorter than the typical exposure times reported in the literature.

Both cases were displaced fractures and required operative treatment. Intramedullary nailing was used. The healing process was uneventful [3].

Prodromal pain was present in both our patients. According to Nives, this is true for 76% of patients [2].

The fractures are bilateral In around 50% of cases [2,16]. In rare cases they are simultaneous, but sequential bilateral fractures are reported more frequently [10]. This leaves the clinician with a problem of treating the contralateral femur when signs of an

Spółród obserwowanych przez nas dwóch przypadków złamań w obu doszło do przemieszczenia odłamów wymagającego leczenia operacyjnego. Zastosowano zespolenia śródszpikowe. Nie obserwowano zaburzeń gojenia. [3]

W obu obserwowanych przez nas przypadkach dolegliwości bólowe występowały przed dokonaniem się złamania. Jak podaje Nives, występują one u 76% pacjentów [2].

Opisywane złamania występują obustronnie u 50% pacjentów [2,16]. W rzadkich przypadkach obserwuje się złamania jednoczesne obu kości udowych [10]. Częstsze są złamania następujące w pewnym odstępie czasu. Stwarza to unikalny problem wyboru postępowania w przypadku pojawienia się zmian w drugiej kości udowej. Obserwacje Yong-Chana i wsp. potwierdzają konieczność zespolenia prewencyjnego takich złamań [17,18]. Zespół Yong-Chana obserwował czternaście przypadków zagrażających złamań przez okres 1-5 lat. W 5 przypadkach doszło do przemieszczenia odłamów i zespolenia operacyjnego, 5 pacjentów wymagało stabilizacji z powodu silnych dolegliwości bólowych, a u 4 z 14 nie wykonano zespolenia, ale dolegliwości bólowe utrzymywały się.

Opisywane złamania są bardzo rzadkie. Roczna częstość złamań kości udowej w okolicy podkrętarzowej i jej trzonu wynosi wśród leczonych bisfosfonianami pacjentów z osteoporozą 2,3 na 10 000 osób. Należy podkreślić, że nie wszystkie te złamania mają charakter zmęczeniowy. Dla porównania szacowana częstość złamań w grupie pacjentów z osteoporozą wynosi 1000 złamań na 10 000 w ciągu trzech lat. Oznacza to, że złamania związane ze stosowaniem bisfosfonianów są kilkasetkrotnie rzadsze niż złamania, którym stosowanie bisfosfonianów zapobiega [5,19].

Nie opracowano jeszcze opartych na dowodach zaleceń postępowania u pacjentów ze złamaniami o charakterze zmęczeniowym [8, 20]. Zaleca się zespolenie śródszpikowe, ścisłą obserwację i ewentualną stabilizację drugiej kości udowej [2]. W tej grupie zaleca się także zaprzestanie terapii bisfosfonianami z ewentualnym włączeniem leków anabolicznych (pochodne parathormonu) [10].

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach obserwuje się złamania kości udowej o nowej, nieopisywanej wcześniej charakterystyce. Są to złamania niskoenergetyczne lub spontaniczne dokonujące się przez owalne pogrubienie szerokiej wyjściowo bocznej warstwy korowej kości. Częste, ale nie zawsze występujące, są prodromalne dolegliwości bólowe. U części pacjentów ob-

impending fracture are revealed. Youn-Chan et al. confirm the necessity of preventive stabilization [17, 18]. Fourteen cases were followed up for 1-5 years, with displacement observed and successive stabilization required in five cases, while another 4 required stabilization for intractable pain, and 4 of the 14 were not operated on but all of these 4 patients reported persistent pain.

The fracture pattern described in our paper is extremely rare. The annual incidence of femoral subtrochanteric and diaphyseal fractures is estimated at 2.3 per 10,000 patients. Not all of those fractures are insufficiency fractures. On the other hand, three-year incidence of fractures per 10,000 osteoporotic patients is estimated at 1000. Fractures preventable by bisphosphonate therapy are thus several hundred times more common than bisphosphonate-related fractures [5,19].

Evidence-based treatment guidelines for the management of patients with insufficiency fractures are yet to be drafted [8,20]. Intramedullary stabilization is recommended, followed by careful observation of the contralateral femur and preventive stabilization in the case of symptoms [2]. Cessation of bisphosphonate therapy with optional anabolic treatment (parathormone and its modifications) is also recommended in this group [10]

CONCLUSION

Femoral fractures representing a previously undescribed pattern have been observed in recent years. These are low energy or spontaneous fractures through an oval thickened area within a generally thick lateral cortex. Prodromal pain is often but not always present. Some patients present with bilateral fractures. These fractures have been linked to bis-

serwuje się złamania obustronne. Istnieją doniesienia łączące występowanie tych złamań ze stosowaniem bisfosfonianów, ale związek przyczynowo-skutkowy nie został udowodniony.

Obserwowane przez nas złamania zmęczeniowe kości udowej są wyjątkowo rzadkie. Nie zmieniają one bilansu ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania bisfosfonianów.

phosphonate use, but a causal relation is yet to be confirmed.

These femoral stress (insufficiency) fractures are extremely rare. They do not influence the overall risk-benefit ratio for bisphosphonate therapy.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Czerwiński E, New options of pharmacological treatment of osteoporosis. *Ortop Traumatol Rehabil* 2006; 8: 367.
2. Nieves JW, Cosman F. Atypical Subtrochanteric and Femoral Shaft Fractures and Possible Association with Bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 34–39.
3. Das De S, Setiobudi T, Shen L, Das De S. A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg [Br]* 2010; 92-B: 679–86.
4. Isaacs JD, Shidiak L, Harris IA, Szomor ZL. Femoral Insufficiency Fractures Associated with Prolonged Bisphosphonate Therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3384–3392.
5. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, i wsp. Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761.
6. 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.
7. Goddard MS, Reid KR, Johnston JC, Khanuja HS. Atraumatic bilateral femur fracture in long-term bisphosphonate use. *Orthopedics*. 2009; 32: 607.
8. Sellmeyer DE. Atypical fractures as a potential complication of long-term bisphosphonate therapy. *JAMA* 2010; 304: 1480.
9. Patel VC, Lazzarini AM. Bilateral simultaneous femoral diaphyseal fractures in a patient with long-term ibandronate use. *Orthopedics* 2010; 33: 775.
10. Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 2556–61.
11. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorch DG, Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008; 22: 346.
12. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–1301.
13. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, van der Meulen MC i wsp. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353.
14. Sobczyk K, Moćko K, Sonecki L, Suchy G. Bilateral stress fracture of distal fibula and tibia--case report. *Ortop Traumatol Rehabil* 2008; 10: 183–90.
15. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, Howe TS. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89-B: 349–53.
16. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, Howe TS. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg [Br]* 2007; 89-B: 349–353.
17. Ha YC, Cho MR, Park KH, Kim SY, Koo KH. Is Surgery Necessary for Femoral Insufficiency Fractures after Long-term Bisphosphonate Therapy? *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3393–3398.
18. Edwards MH, McCrae FC, Young-Min SA. Alendronate-related femoral diaphysis fracture: what should be done to predict and prevent subsequent fracture of the contralateral side? *Osteoporos Int* 2010; 21: 701–703.
19. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 2010 publikacja elektroniczna artykułu zaakceptowanego do druku [dostęp 16.02.2011], artykuł dostępny pod adresem URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.288/pdf>
20. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1555–65.

Liczba słów/Word count: 2987

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 2

Piśmiennictwo/References: 20

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. Andrzej Boszczyk

Klinika Chirurgii Urazowej Narządu Ruchu i Ortopedii CMKP.

05-400 Otwock, ul. Konarskiego 13, tel/fax.: (22) 788-56-75, e-mail: boszczyk@gazeta.pl

Otrzymano / Received

03.01.2011 r.

Zaakceptowano / Accepted

15.04.2011 r.