

Atípusos femurtörések összefüggése a hosszantartó biszfoszfonát terápiával

DR. CSONKA ÁKOS, DR. DÓZSAI DÁVID, DR. GÁRGYÁN ISTVÁN, DR. VARGA ENDRE

Érkezett: 2020. augusztus 14.

DOI: 10.21755/MTO.2021.064.0104.005

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atípusos femurtörés kialakulását elsősorban a hosszantartó biszfoszfonát (BP) kezeléssel hozzák összefüggésbe, de létrejöttében egyéb tényezők is szerepet játszhatnak. Retrospektív tanulmányunkban, 2013. január 1. és 2019. december 31. közötti időszakot feldolgozva, 30 esetben észleltünk atípusos femurtörést. Az eseteket a BP alkalmazása alapján két csoportra osztottuk: I. BP-t nem használók és II. BP-t használók. A II. csoportot további két alcsoportra osztottuk a terápia időtartamának megfelelően, IIa (< 5 év BP) és IIb (> 5 év BP). A II. csoportnál a törésgyógyulási idő hosszabbnak bizonyult (7 ± 4.9 hónap) az I. csoporthoz (5.8 ± 4.6 hónap, $p = 0.24$) képest. 17 esetben (57%) észleltünk elhúzódó törésgyógyulást (> 6 hónap), amelyek közül 11 esetben igazolódott BP használat (64%). A IIb csoportnál (9.1 ± 5.1 hónap) a törésgyógyulás időtartama szignifikánsan meghaladta a IIa csoportét (5.6 ± 3.4 hónap, $p = 0.03$). Elhúzódó törésgyógyulás a IIb csoportban 6 esetben, a IIa csoportban 3 esetben jelentkezett ($p = 0.19$). Bilateralis törés 6 betegnél jött létre, amelyek közül 5 alkalmazott BP-t és tartozott a II. csoporthoz ($p = 0.26$). A bilateralis törésmegjelenés szempontjából szignifikáns különbséget a IIa és IIb csoport között nem észleltünk ($p = 0.38$). Öt atípusos femurtörött beteg esetén nem találtunk olyan rizikófaktort, amely összefüggésbe hozható a törés kialakulásával. Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a hosszú távú BP terápia (>5 év) elhúzódó törésgyógyulást okozhat, megnövelheti a bilateralis törések létrejöttét és az atípusos törés incidenciáját.

Kulcsszavak: *Biszfoszfonát; Csontátépülés; Femurtörés; Osteoporosis; Stressztörés;*

Á. Csonka, D. Dózsa, I. Gárgyán, E. Varga: Atypical femoral fractures association with long-term bisphosphonate therapy

Atypical femoral fractures (AFF) have been mainly associated with long-term (> 5 year) bisphosphonate (BP) therapy; however, there may be other factors that also play a role in its development. In our retrospective study, 30 cases with AFFs between January 1 2013 and December 31, 2019 were selected and subdivided according to their BP therapy: Group I (without BP) and Group II (with BP). Group II was classified into Group IIa (< 5 year of BP) and Group IIb (> 5 year of BP). Group II showed longer bone union (7.0 ± 4.9 months) than Group I (5.8 ± 4.6 months, $p = 0.24$). Delayed bone union was noted in 17 cases (57%) and amongst these, 11 were exposed to BP intake (64%). Group IIb (9.1 ± 5.1 months) had longer union time than Group IIa (5.6 ± 3.4 months) ($p = 0.03$). There was twice the number of delayed bone union in Group IIb (6 cases) compared to Group IIa (3 cases, $p = 0.19$). Out of all 6 cases of bilateral fractures, 5 were in Group II with BP use ($p = 0.26$). There was no significant difference between Group IIa and IIb regarding the bilateral occurrence ($p = 0.38$). No risk factor was found for 5 patients diagnosed of having atypical femoral fracture. This study shows that long-term use of BP therapy (> 5 years) causes delayed bone union and that there is a high risk of developing atypical fracture and the incidence of bilateral fractures on BP.

Keywords: *Diphosphonates – Adverse effects; Bone remodeling – Drug effects; Femoral fractures – Chemically induced/Pathology; Fractures, Stress – Chemically induced/Pathology; Osteoporosis, postmenopausal – Drug therapy;*

BEVEZETÉS

Az atípusos femurtörések (AFT) gyakorisága az elmúlt években jelentősen megnőtt, de ennek ellenére előfordulásuk alapvetően ritka, a combcsont-törések körülbelül 1–2%-át teszik ki (10). A világ idősödő lakosságát érintő osteoporosis miatt egyre nagyobb arányban alkalmaznak biszfoszfonát (BP) tartalmú készítményeket (16, 24). A biszfoszfonát terápia magas relatív rizikót képez az atípusos femurtörések létrejöttében (21). Az AFT összefüggését a hosszú távú BP terápiával (>5 év) egyre több tanulmány igazolja (20, 25). Az atípusos törésmintázat azonban olyan esetekben is leírásra került, ahol BP kezelést nem alkalmaztak, így más kockázati tényezőket is figyelembe kell venni, amelyek befolyásolhatják a csontátépülést (4, 11, 23). Az atípusos törés pathomechanizmusában minden olyan

tényező szerepet játszik, amely a csontszövet remodellációját csökkentve, a keletkező microfrakturák új csontmátrix-szal történő helyettesítésében zavart okoz (18). Alapvetően bármilyen gyógyszeres terápia, krónikus betegség, illetve génmutáció, genetikai eltérés, amely csökkenti a csont remodellációt, rizikótényezőként szerepel az AFT kialakulásában. Az American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) meghatározta az atípusos törések definícióját (1. táblázat). Az öt fő kritériumból legalább négynek teljesülnie kell a diagnózis kimondásához. A minor tényezők megléte nem feltétel a diagnózishoz, de sok esetben megfigyelhetők (21).

Hipotézisünk alapján a hosszú távú biszfoszfonát kezelés növelheti az atípusos törések előfordulását, elhúzódó törésgyógyuláshoz, illetve bilaterális törés kialakulásához vezethet.

I. táblázat

Az American Society for Bone and Mineral Research kritériumai

Fő kritériumok	Minor kritériumok	Kizáró kritériumok
<ul style="list-style-type: none">• Minimális vagy trauma nélküli sérülés által létrejött törés• Haránt vagy rövid ferdetörés• Komplettn törés, amely medialis csipkeképződéssel járhat• Inkomplettn törés csak a laterális cortexet érinti• Egyszerű, vagy minimálisan darabos törés• Lokális periosteális vagy endosteális reakció a laterális cortexen a törési zónában	<ul style="list-style-type: none">• Combcsonn diaphysisnél a corticális rész megvastagodott• Unilateralis vagy bilaterális prodromális tünetek, mint tompa vagy égető fájdalom a gluteális vagy comb elülső régiójában• Bilateralis inkomplettn vagy komplettn diaphysis törés• Elhúzódó törésgyógyulás	<ul style="list-style-type: none">• Combnnyaktörés• Intertrochanterikus törés, amely a subtrochanter régióba terjed• Periprotetikuss törés• Patológiás törés, amit primer vagy metasztatikus csont tumor okoz, vagy egyéb csont betegségek

ANYAG ÉS MÓDSZER

Retrospektív tanulmányunkban, a 2013. január 1. és 2019. december 31. közötti időszakban, a Szegedi Tudományegyetem Traumatológiai Klinika beteganyagát feldolgozva, 1667 beteget kezeltünk AO törés klasszifikáció szerinti 32.A3(a) és 32.A3(b) típusú femurtörés miatt.

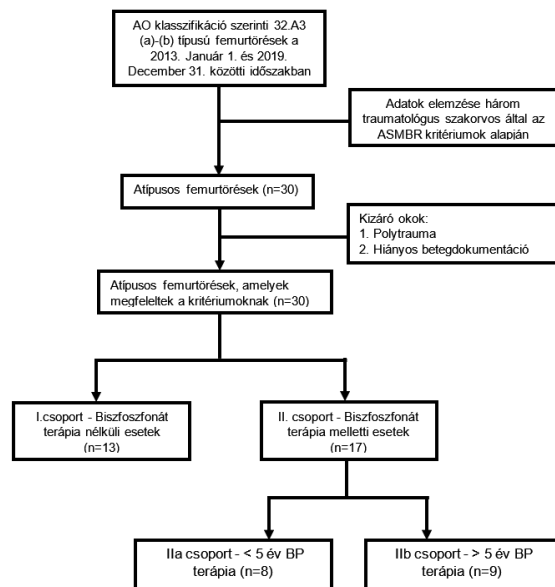
Az ellátott betegek röntgenképeit az ASBMR kritériumai alapján három traumatológus szakorvos egymástól függetlenül elemezte (I. táblázat). Atípusos törésmintázat 30 esetben (1.8%) igazolódott. A biszfoszfonát terápia alapján két csoportba osztottuk betegeinket: BP terápia nélküli (I. csoport) és BP terápiaiban részesülők (II. csoport). A II. csoportot további két alcsoportra osztottuk a BP terápia hossza alapján (IIa csoport: < 5 év, IIb csoport: > 5 év BP) (1. ábra).

A tanulmányba beválasztás feltétele az 50 évnél idősebb életkor és az alacsony energiájú sérülés volt. A polytraumatizált betegeket és a hiányos dokumentációval rendelkezőket kizártuk. Az atípusos femurtörések diagnózisának felállításához az ASBMR definíciója alapján a periprotetikus törés kizáró tényezőként szerepel, de a szakirodalomban egyre több publikáció jelenik meg azzal kapcsolatban, hogy a periprotetikus törés nem kizáró ok a

létrejöttében (9, 17).

Mindezek mellett figyelembe vettük a betegek életkorát, nemek szerinti megoszlását, társbetegségeket (magas vérnyomás, diabétesz, rheumatoid arthritisz, pajzsmirigy-, daganatos betegség), biszfoszfonát, illetve szteroid alkalmazását. Vizsgáltuk a törések karakterisztikáját és lokalizációját, hogy azok a subtrochanter régióban vagy a diaphysis középső részén jöttek létre. Feljegyeztük az osteosynthesis módját és a szövődményeket. Amennyiben a csontgyógyulás hat hónapon belül nem következett be, azt elhúzódó törésgyógyulásnak vélelményeztük. Az I. és II., valamint a IIa és IIb csoportok a törésgyógyulás hossza és bilaterális megjelenés alapján kerültek összehasonlításra.

Az adatok statisztikai szempontjából a folyamatos változók esetén az átlagok és azok szórásai kerültek meghatározásra. A kategorizált adatok esetén a számuk és ezek százaléka kerültek kiszámításra. Az I. és II., valamint a IIa és IIb csoportoknál a kategorizált adatok esetén Fisher Exact tesztet, míg a folyamatos változók esetében a Mann-Whitney U tesztet alkalmaztuk. A konfidencia intervallumot 95%-nak adtuk meg. Az elemzéseket a Windows Microsoft Excel (2016) programban végeztük el.



1. ábra

Folyamatábra a beteg kiválasztásáról

EREDMÉNYEK

Tanulmányunkban 30 esetben fordult elő atípusos femurtörés, ami 1.8% az összes femurtöréshez viszonyítva. A nemek szerinti eloszlás tekintetében 24 nő és 6 férfi volt. Az átlagéletkor 77 ± 7.5 év, férfiak esetében 71 ± 2 év, míg nők esetében 78 ± 2.5 év. Hét esetben gyógyszeresen kezelt hypothyreosis, 3 esetben hosszantartó szteroid terápia (>5 év), 2 esetben II. típusú diabétesz, 1 esetben daganatos megbetegedés és 3 esetben rheumatoid arthritis szerepelt az anamnézisben (II. táblázat).

A II. csoportnál hosszabb törésgyógyulási időt (7 ± 4.9 hónap) észleltünk az I. csoporttal (5.8 ± 4.6 hónap, $p = 0.24$) szemben. Elhúzó törésgyógyulást (> 6 hónap) 17 esetben észleltünk (57%), amelyek közül 11 esetben igazolódott BP használat (64%) (III–IV. táblázatok).

A IIb csoportnál a törésgyógyulás hossza (9.1 ± 5.1 hónap) szignifikánsan meghaladta a IIa csoportét (5.6 ± 3.4 hónap, $p = 0.03$). Elhúzó törésgyógyulás a IIb csoportban 6 esetben, míg a IIa csoportban 3 esetben fordult elő ($p = 0.19$).

A 6 esetben létrejött bilaterális törés esetén 5 beteg alkalmazott BP-t és tartozott a II. csoporthoz ($p = 0.26$). A kétoldali törésmegjelenés szempontjából szignifikáns különbséget a IIa és IIb csoport között nem észleltünk ($p = 0.38$) (IV. táblázat).

Biszfoszfonát alkalmazását 17 betegnél regisztráltunk (57%), és 9 esetben (52%) ez 5 évnél hosszabb ideig tartott. Az átlagos biszfoszfonát használat 4.8 ± 5.7 év volt. A biszfoszfonáton kívül gyógyszeresen kezelt pajzsmirigy betegség ($n=7$), II. típusú cukorbetegség ($n=2$), daganatos elváltozás ($n=1$), rheumatoid arthritisz ($n=3$) és hosszú távú szteroid kezelést ($n=3$) regisztráltunk, amelyekkel az atípusos törések kapcsolatba hozhatóak (II. táblázat).

Jobb oldali femurtörés 18, bal oldali 12 esetben fordult elő. Az ellenoldali femurról 13 esetben (43%) készült röntgenfelvétel, amelyek közül 11 esetben igazolódott a minor kritériumoknak megfelelő elváltozás (III. táblázat). A törés elhelyezkedése alapján 22 esetben (73%) a diaphysis középső területe és 8 esetben (27%) a subtrochanter régió volt érintett (2. ábra). Az ellenoldali törés létrejött és a primer törés között átlagosan 22.3 ± 8.1 hónap telt el. Hat esetben atípusos periprotetikus (Vancouver B1 típusú) törés következett be, a csípőprotézis szára alatt. Minden betegnél legalább 4 major kritérium teljesült az atípusos törés definíciójának megfelelően.

Implantátum választás szempontjából 16 esetben (53%) Stryker® Gamma3 velőűrszegezés (3. ábra), 4 esetben (13%) Synthes® LFN (2 esetben recon csavarral), 4 esetben (13%) hagyományos Küntscher velőűrszegezés történt, ebből 3 esetben későbbi szövődeményként combnyaktörés jött létre. Lemez osteosynthesis (LCP) 6 esetben, a periprotetikus törések ellátása során történt. Négy alkalommal a protézis szár mellé kiegészítő rögzítésként 2 attachment került felhelyezésre. Öt esetben történt reoperáció (3 stress shielding miatti combnyaktörés, egy velőűrszeg mellett létrejött hypertrophiás állízület miatt, amely során a femur lateralis felszínére addicionális LCP felhelyezés történt (4–6. ábrák), illetve egy esetben csavarlazulás és lemez kiszakadás miatt). Egy esetben szepitikus szövődemény alakult ki. Egy betegnél pedig megelőző velőűrszegezést végeztünk a fenyegető törésveszély miatt, ahol a primer törés során készült ellenoldali röntgenfelvételen felismert jelentős perioszteális megvastagodás és „kacsacsőr” jelenség volt észlelhető. Ennél a betegnél a röntgenképeken kívül pár hónapja megjelenő combfájdalom is jelen volt az anamnézisben.



2. ábra

76 éves nőbeteg atípusos törése, 10 éven át alkalmazott BP-t



3. ábra

Posztoperatív röntgenfelvétel – Stryker® – Gamma 3 System



4. ábra

Nyolc hónappal a műtétet követően, elhúzódó törésgyógyulás. Dinamizálás megtörtént



5. ábra

15 hónapos kontroll. A dinamizáció nem hozta meg a várt eredményt. A csont lateralis felszínére LCP felhelyezése történt a stabilitás fokozása céljából.



6. ábra

20 hónappal a sérülést követően teljes a csontátépülés

II. táblázat

A betegek demográfiai és krónikus betegségeinek adatai az atípusos femurtörések esetében

Betegek demográfiai adatai	Betegszám (N=30)
Átlagéletkor	77±7.5 év
Nem (férfi/nő)	6/24
Krónikus betegségek	
Diabétesz	2 (7 %)
Rheumatoid arthritis	3 (10 %)
Pajzsmirigy betegség	7 (23 %)
Daganatos betegség	1 (3 %)
Biszfosfonát használat	17 (57 %)
Szteroid használat	3 (10%)

III. táblázat

A törések elhelyezkedése és karakterisztikája, valamint a választott rögzítések módja

Töréstípus és karakterisztika	Femur diaphysis	22 (73%)
	Subtrochanter	8 (27%)
	Ellenoldali röntgenfelvételek száma	13 (43%)
	Ellenoldali röntgenfelvételen észlelhető indirekt jelek esetszámai	11 (85%)
	Törésgyógyulási idő rizikófaktorok megléte esetén	7.1 ± 4.8 hó.
	Törésgyógyulási idő rizikófaktorok megléte nélkül	4.4 ± 2.3 hó.
	Elhúzódtó törésgyógyulás esetszámai	17 (57%)
	Kétoldali törésmegjelenés	6 (20%)
	Időintervallum a primer és az ellenoldali törés létrejötté között bilaterális esetekben	22.3 ± 8.1 hó.
	Periprotetikus törések	6 (20%)
Operatív töréskezelés eszközei	Stryker® Gamma 3 system	16 (53%)
	Syntes® Lateral Femoral Nail	4 (13%)
	Küntscher szeg	4 (13%)
	Locking Compression Plate	6 (20%)

IV. táblázat*Elhúzódo törésgyógyulások és bilaterális törések előfordulása*

	I. csoport (BP terápia nélkül) n=13	II. csoport (BP terápia mellett) n=17	P-érték
Törésgyógyulás (hónapok)	5.8 ± 4.6	7.0 ± 4.9	0.24
Elhúzódo törésgyógyulás (n=17)	8	9	0.13
Kétoldali törésmegjelenés (n=6)	1	5	0.26
	IIa csoport (<5 év BP) n=8	IIb csoport (<5 év BP) n=9	P-érték
Törésgyógyulás (hónapok)	5.6 ± 3.4	9.1 ± 5.1	0.03
Elhúzódo törésgyógyulás (n=9)	3	6	0.19
Kétoldali törésmegjelenés (n=5)	2	3	0.38

MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt évtizedben megjelent tanulmányok alapján elmondható, hogy az atípusos törések esetén elhúzódo törésgyógyulás és bilaterális előfordulás jöhet létre (6, 7).

Tanulmányunkban megfigyelhető, hogy nők esetén gyakoribb az atípusos törés (12). Ennek oka, hogy gyakrabban részesülnek posztmenopauzális osteoporosis miatt biszfoszfonát kezelésben vagy egyéb okból szteroid terápiában, így esetükben többszörösen érvényesül a csontremodelláció gátlás (16).

Egy nemrégiben megjelent metaanalízis szerint az átlagos törésgyógyulás ideje BP-ot szedő betegek esetében 8.5 hónap volt és a törések egyharmada esetében fordult elő elhúzódo törésgyógyulás vagy állület képződés (26).

Eredményeink alapján elmondható, hogy a BP kezelésben részesült betegeknél a csontremodelláció szenvedett zavart, ami elhúzódo törésgyógyulást okozott.

Egy tanulmányban, ahol a bilaterális atípusos töréseket vizsgálták, a primer atípusos femurtörés kialakulása után egy éven belül

következett be az ellenoldali törés (15). Tanulmányunkban a bilaterális törések túlnyomóan a II. csoportnál jelentkeztek és az ellenoldali törés létrejötté, valamint a primer törés között átlagosan 22.3±8.1 hónap telt el. Statisztikailag szignifikáns eltérések azonban a csoportok között ezen szempont alapján nem voltak (IV. táblázat). A radiológiai elváltozások legtöbbször kétoldali megjelenésűek, a laterális femurcortex megvastagszik, mikrofrakturák láthatók (1). Azoknál a betegeknél, akik esetében ellenoldali femur felvétel is készült, lokális periostealis és endostealis megvastagodást észleltünk az esetek 85 %-ban (III. táblázat). Az atípusos femurtörések esetén ezért javasolt az ellenoldali femurról is röntgenfelvételt készíteni, mert előfordulhat cortex megvastagodás és mikrofractura, amely utalhat egy lehetséges jövőbeni törés bekövetkeztére (3, 19). Ismert, hogy hónapokkal az atípusos törés bekövetkezése előtt időszakos combfájdalom jelentkezhet, így a fizikális vizsgálat és a részletes anamnézis felvétel nélkülözhetetlen része a diagnózis felállításának (17).

Természetesen voltak átfedések a BP használat és a krónikus betegségek megléte között, amelyeket nem részleteztünk a kis esetszám

miatt. A 30 beteg közül 5 esetben nem igazolódott olyan krónikus betegség, gyógyszerhasználat, vagy egyéb hajlamosító tényező, amely szerepet játszhatott volna az atípusos törésmintázat kialakulásában. Ennél a csoportnál az átlagos törésgyógyulás időtartama 4.4 ± 2.3 hónap, amely az átlag törésgyógyulási időhöz képest jóval kevesebb (7.1 ± 4.8). Az 5 beteg közül egy esetben fordult elő elhúzódó törésgyógyulás (> 6 hónap). Ezen 5 beteg esetében létrejött AFT háttérben genetikai eltérés vagy egyéni hajlam, csontanyagcsere zavar, esetleg femur geometriai eltérés játszhatott szerepet, amely a szakirodalom által is leírt (2, 5, 22).

Az atípusos törések definíciója alapján a periprotetikus törés kizáró tényező, amelynek oka az ASBMR által kiadott 2014-es második jelentésében sincs egyértelműen megfogalmazva (21). Tanulmányunkban 6 esetben észleltünk periprotetikus törést atípusos radiológiai mintázattal. Az utóbbi időben egyre több tanulmány jelent meg, amelyekben a periprotetikus törések atípusos formája került közlésre (8, 9, 13). Az atípusos periprotetikus törések rizikótényezői hasonlóak az egyszerű atípusos törések rizikóival (pl. hosszútávú BP és szteroidterápia, stb.), hiszen ugyanaz a mechanizmus okozza a csontanyagcserezavart és hajlamosít a törés kialakulására.

Tanulmányunk hátránya a retrospektív jelleg és a relatív alacsony esetszám, így bizonyos statisztikai következtetések, még ha logikusak is és a szakirodalom is alátámasztja, mégsem szignifikánsak.

Az elhúzódó törésgyógyulás és az álízület létrejötte jelentősen befolyásolja a beteg funkcionális rehabilitációját. Elhúzódó törésgyógyulás esetén támogatni kell a csontgyógyulást, így gyógyszeres és biológiai augmentációra is

szükség van. A legjobb biológiai augmentációt a csont graft beültetés jelenti, ami viszont újabb műtétet jelent a beteg számára. A gyógyszeres terápia a parathyroid hormon (PTH) alkalmazását jelenti, valamint a biszfoszfonát szedésének azonnali felfüggesztését, illetve Ca- és D-vitamin szupplementációt (17).

A hagyományos Küntscher velőűrszegezés (n=4) során tanulmányunkban 3 esetben késői szövődeményként combnyaktörés jött létre. Ez igazolja, hogy a patológiás femurtörések esetében (úgy, mint az atípusos femurtörés is) a teljes szegmentum cephalomedullaris szeggel való rögzítése ajánlott (21).

Ellenoldali femuron látható radiológiai jelek felismerése (perioszteális megvastagodás, kacsacsőr jelenség, stb.) és időszakos combfájdalom esetén a szakirodalom javasolja a profilaktikus velőűrszegezést (14). Véleményünk szerint is ajánlatos a radiológiai jelek és a figyelmeztető anamnézis esetében elvégezni a profilaktikus velőűrszegezést. Amennyiben nem látható röntgenfelvételen eltérés, CT felvétel elvégzése javasolt, illetve a beteg szoros utánkövetése.

Következtetesként elmondható, hogy a hosszú távú BP terápia (>5 év) fokozott rizikót jelent az atípusos törés kialakulásában, elhúzódó törésgyógyulást okoz, illetve jelentősen megnöveli a bilaterális törések előfordulását. A hosszú távú BP terápiában részesülő atípusos törésen átesett betegek esetében az antiresorptív terápiát fel kell függeszteni, és a törésgyógyulást gyógyszeresen szükséges támogatni, megfelelő kalcium és D vitamin szupplementációval. A prodromális, alarmírozó combfájdalomra, valamint a bilaterális törés megjelenésére fokozott figyelmet kell fordítani a betegek szoros utánkövetésével.

IRODALOM

1. Agarwal S., Agarwal S., Gupta P., Agarwal P. K., Agarwal G., Bansal A.: Risk of atypical femoral fracture with long-term use of alendronate (Bisphosphonates): A systemic review of literature. *Acta Orthop. Belg.* 2010. 76. (5): 567-571.
2. Alonso N., Soares D. C., V. McCloskey E., Summers G. D., Ralston S. H., Gregson C. L.: Atypical femoral fracture in osteoporosis pseudoglioma syndrome associated with two novel compound heterozygous mutations in LRP5. *J. Bone Miner. Res.* 2015. 30. (4): 615-620. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2403>
3. Csonka Á., Gárgyán I., Doró P., Varga E.: Atípusos femurtörés. *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet.* 2014. 57. (2-3): 119-124.
4. Espey R., Grimes S., Heyburn G., Kealey W. D.: The first reported case of Atypical Femoral Fracture caused by daily ibandronate prescribed for bone metastases in breast cancer. *BMJ Case Rep.* 2017. 2017:bcr2016217489. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217489>
5. Funck-Brentano T., Ostertag A., Debiais F., Fardellone P., Collet C., Mornet E., Cohen-Solal M.: Identification of a p.Arg708Gln variant in COL1A2 in atypical femoral fractures. *Joint Bone Spine.* 2017. 84. (6): 715-718. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.11.014>
6. Higgins M., Morgan-John S., Badhe S.: Simultaneous, bilateral, complete atypical femoral fractures after long-term alendronate use. *J. Orthop.* 2016. 13. (4): 401-403. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2016.07.007>
7. Kang T., Park S. Y., Hong S. H., Lee J. H., Lee S. H., Park J. H.: Bone union after spinal fusion surgery using local bone in long-term bisphosphonate users: a prospective comparative study. *Arch. Osteoporos.* 2019. 14. (1): 74. <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0628-8>
8. Lee J. Y., Soh T., Howe T. S., Koh J. S., Kwek E. B., Chua D. T.: Bisphosphonate-associated peri-implant fractures: A new clinical entity? *Acta Orthop.* 2015. 86. (5): 622-626. <https://doi.org/10.3109/17453674.2015.1036339>
9. Lee Y. K., Park C. H., Kim K. C., Hong S. H., Ha Y. C., Koo K. H.: Frequency and associated factor of atypical periprosthetic femoral fracture after hip arthroplasty. *Injury.* 2018. 49. (12): 2264-2268. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.09.014>
10. Lenart B. A., Neviaser A. S., Lyman S., Chang C. C., Edobor-Osula F., Steele B., van der Meulen M. C., Lorich D. G., Lane J. M.: Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: A case control study. *Osteoporos. Int.* 2009. 20. (8): 1353-1362. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0805-x>
11. Lepri A. C., Capone A., Del Prete A., Soderi S., Muncibi F., Civinini R.: Atypical femur fractures. *Clinical Cases and Mineral Bone Metabolism,* 2018. 15. (1): 43-59.
12. Lo J. C., Hui R. L., Grimsrud C. D., Chandra M., Neugebauer R. S., Gonzalez J. R., Budayr A., Lau G., Ettinger B.: The association of race/ethnicity and risk of atypical femur fracture among older women receiving oral bisphosphonate therapy. *Bone.* 2016. 85. 142-147. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.01.002>
13. MacKenzie S. A., Ng R. T., Snowden G., Powell-Bowns M. F. R., Duckworth A. D., Scott C. E. H.: Periprosthetic atypical femoral fractures exist and are associated with duration of bisphosphonate therapy. *Bone Joint J.* 2019. 101-B. (10): 1285-1291. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B10-BJJ-2019-0599.R2>
14. Parrón Cambero R., Rey López A., Tomé-Bermejo F., Cibantos Martínez R.: Atypical bilateral femoral shaft fracture in patient treated with bisphosphonates. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2013. 23. (Suppl. 2.): S219-223. <https://doi.org/10.1007/s00590-012-1086-9>
15. Probyn L., Cheung A. M., Lang C., Lenchik L., Adachi J. D., Khan A., Josse R. G., Tomlinson G., Bleakney R.: Bilateral atypical femoral fractures: how much symmetry is there on imaging? *Skeletal Radiol.* 2015. 44. (11): 1579-1584. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2212-7>
16. Reyes C., Hitz M., Prieto-Alhambra D., Abrahamsen B.: Risks and benefits of Bisphosphonate therapies. *J. Cell Biochem.* 2016. 117. (1): 20-28. <https://doi.org/10.1002/jcb.25266>
17. Robinson J. D. D., Leighton R. K., Trask K., Bogdan Y., Tornetta P.: Periprosthetic atypical femoral fractures in patients on long-term Bisphosphonates: A multicenter retrospective review. *J. Orthop. Trauma.* 2016. 30. (4): 170-176. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000508>
18. Russell R. G. G., Watts N. B., Ebetino F. H., Rogers M. J.: Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos. Int.* 2008. 19. (6): 733-759. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0540-8>
19. Schilcher J., Koeppen V., Aspenberg P., Michaëlsson K.: Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *N. Engl. J. Med.* 2014. 371. (10): 974-976. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1403799>
20. Schilcher J., Michaëlsson K., Aspenberg P.: Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N. Engl. J. Med.* 2011. 364. (18): 1728-1737. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010650>
21. Shane E., Burr D., Abrahamsen B., Adler R. A., Brown T. D., Cheung A. M., Cosman F., Curtis J. R., Dell R., Dempster D. W., Ebeling P. R., Einhorn T. A., Genant H. K., Geusens P., Klaushofer K., Lane J. M., McKiernan P., McKinney R., Ng A., Nieves J., O'Keefe R., Papapoulos S., Howe T. S., van der Meulen M. C., Weinstein R. S., Whyte M. P.: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J. Bone Miner. Res.* 2014. 29. (1): 1-23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1998>
22. Starr J., Tay Y. K. D., Shane E.: Current understanding of epidemiology, pathophysiology, and management of atypical femur fractures. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2018. 16. (4): 519-529. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0464-6>
23. Szövérfi Zs., Farkas G. L. Á.: Hosszú távú biszfoszfonátkezelés alatt jelentkező atípusos femurtörés: mellékhatás vagy véletlen egybeesés? *LAM KID.* 2012. 2. (1): 23-29.

24. Takács I.: A biszfoszfonátok hatása a csontok törési kockázatára. *Lege Artis Med.* 2010. 20. (1): 45-47.
25. Woo S. B., Choi S. T., Chan W. L.: Atypical periprosthetic femoral fracture: A case report. *J. Orthop. Surg.* 2016. 24. (2): 269-272. <https://doi.org/10.1177/1602400230>
26. Yue B., Ng A., Tang H., Joseph S., Richardson M.: Delayed healing of lower limb fractures with bisphosphonate therapy. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2015. 97. (5): 333-338. <https://doi.org/10.1308/003588415X14181254789321>

Dr. Csonka Ákos, Ph.D.

6725 Szeged, Semmelweis u. 6.

Mobil: +36-70-5550304

Fax: +36 (62) 545113

E-mail: csonka.akos81@gmail.com