



CONTROVERSIAS / *Controversies*

FRACTURAS ATÍPICAS ASOCIADAS AL USO PROLONGADO DE BIFOSFONATOS: ¿UN PROBLEMA MENOR?

Haraldo Claus-Hermberg*, María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Alemán. Buenos Aires

Los bifosfonatos marcaron un antes y un después en el tratamiento de la osteoporosis, más específicamente en la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas. Los estudios básicos y preclínicos demostraron que su efecto a nivel óseo consistía en disminuir la actividad osteoclástica y consecuentemente la reabsorción y el recambio óseos.^{1,2} Esto derivó en su utilización en la década de 1980 en patologías y condiciones clínicas cuya patogenia se caracterizaba por un recambio óseo fuertemente acelerado como la enfermedad de Paget, la hipercalcemia asociada a enfermedades oncológicas y el control de las metástasis óseas.²⁻⁴ Hay informes de su aplicación ya en 1976, pero más tarde, en la década de 1990, los bifosfonatos encuentran su lugar en el tratamiento de la osteoporosis, de la mano de la densitometría mineral ósea (DMO).⁵⁻⁷ Ciertos métodos invasivos como la biopsia ósea indicaban que los pacientes osteoporóticos –en esa época una entidad clinicorradiológica–⁸ tenían una menor proporción de material óseo en el volumen de tejido óseo estudiado.^{9,10} La DMO en su versión de absorciometría de doble fotón (DPA y luego DXA),

a pesar de no ser un perfecto equivalente de estas mediciones, se constituyó en la herramienta clínica para valorar los mismos parámetros.¹¹ En tal sentido no solo mostró que los pacientes con fracturas osteoporóticas tenían menor DMO, sino que personas sanas con DMO disminuida tenían mayor probabilidad de sufrir una fractura.¹²⁻¹⁴ Los primeros estudios evidenciaron que los bifosfonatos aumentaban la DMO de estos pacientes fracturados y de personas con DMO baja y mayor riesgo de fractura. Diversos ensayos controlados y aleatorizados demostraron en muestras de miles de pacientes que, además de aumentar la DMO, disminuía (no suprimía) la incidencia de fracturas en esta población de alto riesgo.¹⁵⁻²¹ Dichas evidencias, sumadas a definiciones respecto de la osteoporosis como condición caracterizada por “una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea baja y deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con aumento subsiguiente en la fragilidad del hueso y susceptibilidad al riesgo de fractura” (Anónimo, 1993) y la categorización densitométrica de osteoporosis para las personas con T-score inferior a -2,5, determi-

* Correo electrónico: hclaus@fibertel.com.ar

naron que los bifosfonatos emergieran como tratamiento de primera línea en el contexto de este nuevo concepto de osteoporosis.^{5,22} La población de mujeres posmenopáusicas, la más afectada por esta condición, reemplazó el tratamiento estrogénico, con sólido sustento fisiopatológico pero con un cuestionado perfil de seguridad.²³⁻²⁵ Varios son los bifosfonatos que ingresaron en el mercado comenzando por el etidronato, seguido del pamidronato, el alendronato, el risedronato, el ibandronato y el zoledronato.⁷ Conforman un grupo de moléculas estructuralmente emparentadas, que aumentan la DMO y tienen efecto antifractura, con algunas características diferenciales que suelen ser ponderadas por los médicos de acuerdo con el contexto clínico de su indicación.^{26,27} La mayoría de ellos fueron inicialmente evaluados en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de 3 a 5 años de duración sin asociarse a eventos adversos severos. Los efectos adversos menores remitían espontáneamente y/o en corto tiempo al suspender la medicación.¹⁵⁻²¹ Una incógnita pendiente acerca del uso de los bifosfonatos en la vida real se relacionaba con el tiempo que debían administrarse más allá del de los ECA. Las dudas no se centraban tanto en posibles efectos tóxicos –a pesar de que los bifosfonatos se incorporan al hueso en forma prolongada y virtualmente insaturada–²⁶ sino en si la continuidad del tratamiento mantenía o aun mejoraba progresivamente la DMO y la protección a sufrir una fractura y qué consecuencias podría tener en ese sentido su suspensión.²⁸ Así, muchos pacientes fueron tratados por más de 10 años.^{29,30} Varios estudios se realizaron con el fin de aportar luz a esta incógnita. Si bien sus objetivos y diseño son diferentes, todos tienen en común que son una extensión en el tiempo de los ensayos de fase III llevados a cabo para demostrar su eficacia en la prevención de fracturas, requisito exigido para su aprobación por los entes regulatorios de Estados Unidos y Europa. Por otra parte, aparecieron comunicaciones sobre la ocurrencia de fracturas con características muy

peculiares en pacientes que recibían alendronato. Se trata de fracturas de insuficiencia que afectan más frecuentemente a uno o ambos fémures en su región subtrocantérica o diafisaria.^{32,33} Éstas no formaban parte del léxico médico corriente hasta hace poco tiempo; se las denomina fracturas atípicas subtrocantéricas o diafisarias femorales, aunque pueden ocurrir en otros huesos largos y de la pelvis. Las características clinicoradiológicas fueron descritas recientemente por un panel de expertos convocados por la *American Association of Bone and Mineral Research (ASBMR)*³⁴ y categorizadas según:

1) Criterios mayores

- Localización distal con respecto al trocánter menor o proximal a los cóndilos femorales.
- No asociadas a un traumatismo o asociadas a un traumatismo mínimo.
- Trazo de fractura transversa u oblicua, no conminuta. Las fracturas completas pueden generar una espícula en la corteza medial, mientras que las incompletas, unicorticales, solo comprometen la cortical externa.

2) Criterios menores

- Reacción perióstica local en la corteza externa.
- Engrosamiento generalizado de la cortical diafisaria.
- Pródromos como dolor sordo en el muslo o rodilla.
- Fracturas y síntomas bilaterales.
- Dificultad y retardo en la consolidación.
- Comorbilidades como déficit de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatasa.
- Uso de determinados medicamentos como bifosfonatos, corticoides e inhibidores de la bomba de protones.

Si bien en un principio los informes de casos podrían considerarse anecdóticos, el enorme universo de pacientes tratados con bifosfonatos y la gravedad clínica de estas fracturas



estimularon la necesidad de una mejor definición epidemiológica del problema. A los efectos de investigar la magnitud de su asociación con los bifosfonatos se comenzó por registrar datos de la epidemiología de las fracturas subtrocantéricas/diafisarias femorales en general, lo que permitiría determinar el techo de la incidencia de las fracturas atípicas asociadas a los bifosfonatos. Las fracturas subtrocantéricas y diafisarias femorales representan el 7-10% de todas las fracturas de cadera más las fracturas femorales, y de estas últimas solo una fracción son atípicas.^{35,36} Presentan el mismo patrón epidemiológico que las fracturas de cadera en cuanto a su distribución por sexo, incremento abrupto con el aumento de la edad, antecedentes de fracturas previas y DMO más baja.³⁷⁻³⁹ Varios estudios observacionales de cohorte que abarcan poblaciones diversas encuentran que, a semejanza de las fracturas de cadera, las subtrocantéricas/diafisarias son más frecuentes en personas tratadas con bifosfonatos, con riesgos relativos (RR) similares para ambos tipos de fracturas, que varían entre 1 y 2,35 (incluye los IC).⁴⁰⁻⁴⁵ En los ECA ya mencionados, tampoco se observó que los pacientes expuestos a bifosfonatos estuvieran particularmente en riesgo de padecer una fractura subtrocantérica/diafisaria.⁴⁶ Abrahamson, en una extensión de su trabajo original,⁴⁰ observó que, de los pacientes tratados, aquellos con buena adherencia tenían significativamente menor incidencia de fracturas tanto subtrocantéricas/diafisarias como de cadera.⁴¹ Solo 1 estudio de caso-control (fracturados de cadera) encontró que una mayor proporción de pacientes con fractura subtrocantérica/diafisaria estaba siendo tratada con bifosfonatos: 37% vs. 11%, resultando en un OR de 4,44 (IC 95%: 1,77-11,35).³² Todos estos datos dan sustento al propósito de considerar a las fracturas subtrocantéricas/diafisarias como una variedad más de fracturas osteoporóticas. Estos estudios, que capturaron los casos a partir de informes radiológicos o códigos de diagnóstico de alta de los centros de interna-

ción, no distinguían con rigurosidad las fracturas subtrocantéricas/diafisarias en general de aquellas con las características de atípicas. Sin embargo, cuando esos estudios se complementaron con una minuciosa revisión de las imágenes radiográficas e historias clínicas y se caracterizaron y diferenciaron las fracturas atípicas separándolas de las que no reunían esas características, se observó que el 40-90% de los pacientes con fracturas atípicas habían estado expuestos a bifosfonatos.^{43-45,47} Adicionalmente, algunos estudios identificaron que los pacientes que sufrían fracturas atípicas, independientemente del uso de bifosfonatos, tenían menor edad, menos antecedentes de fracturas previas y un mejor estado de salud general evaluado por el índice de comorbilidad de Charlson comparados con los que habían sufrido una típica fractura osteoporótica de la cadera o subtrocantérica/diafisaria.⁴³ La cuantificación del riesgo de sufrir una fractura atípica asociada al uso de bifosfonatos expresado por los OR en los estudios de caso-control (fracturas subtrocantéricas/diafisarias típicas) oscila entre 17 y 50,^{43,44} mientras que el riesgo relativo promedio es de 47 en un estudio de cohorte que abarcó a toda la población femenina mayor de 50 años de Suecia.⁴³ En este último estudio, el riesgo absoluto promedio ajustado a edad fue de 5/10.000 personas-año pero, dependiendo del tiempo de exposición a los bifosfonatos, la incidencia se proyecta desde 2/100.000 pacientes-año durante los primeros dos años y aumenta a 8/10.000 pacientes-año en los años posteriores (mediana 5,5-7 años).⁴³ Un reciente análisis de los datos de la Kaiser Permanente de California muestra una clara relación entre el tiempo de exposición y la incidencia de fracturas atípicas que va de 0,3 a 113,1/100.000 pacientes-año entre 2 y 10 o más años de uso de bifosfonatos.⁴⁷ Un aspecto interesante de la relación temporal con los bifosfonatos es que, aunque más baja, la incidencia comienza a aumentar ya en el primer año de tratamiento y disminuye rápidamente en los años siguientes a su interrupción.

En la mayoría de los casos, la fractura no había sido reconocida como atípica en los registros hospitalarios de fracturas subtrocantéricas y/o diafisarias.^{43,45} La coadministración de corticoides e inhibidores de la bomba de protones aparece como relevante solo en algunos estudios.

Relación costo-beneficio de continuar o no el tratamiento luego de un período prolongado de su administración

Si bien son sólidas las evidencias que señalan una relación epidemiológica entre el uso prolongado de bifosfonatos y las fracturas atípicas, todos los autores mencionan también que algunas fracturas atípicas no fueron precedidas por el uso de bifosfonatos y que el riesgo absoluto es muy bajo. Desde el punto de vista clínico, la real percepción y ponderación de la relación riesgo/beneficio proyectada a cada contexto clínico es lo que interesa. No hay un estudio diseñado para indagar simultáneamente la eficacia de continuar con la medicación activa y el riesgo de sufrir una fractura atípica. Por lo tanto, la información de ambos efectos debe obtenerse de fuentes que obtuvieron los datos a partir de estudios con diferentes diseños. Con respecto a los estudios ya mencionados que prolongaron la duración de los ECA preclínicos de los diversos bifosfonatos con el objeto de evaluar la eficacia de continuar o no con el tratamiento, aleatorizaron al grupo que recibió el tratamiento activo en una rama que continuó con él y otra que recibió placebo por tiempos variables entre 3 y 5 años según el estudio.²⁸⁻³¹ El objetivo primario fue comparar la evolución de la DMO en ambos grupos, aunque también se comunicó la incidencia de fracturas. Combinando la incidencia de todas las fracturas osteoporóticas (vertebrales y no vertebrales) de estos estudios, no se observa una diferencia significativa al comparar el grupo que continuó, con el que no continuó con el tratamiento activo, de acuerdo con un análisis de los datos de esos estudios expresado en un documento de la FDA recientemente

publicado.⁴⁸ Al analizar en forma separada las fracturas vertebrales y las no vertebrales, dos de esos estudios encuentran que la continuación del tratamiento reduce las fracturas vertebrales pero sus resultados son inconsistentes pues, mientras la continuación de alendronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales clínicas sin reducir las fracturas radiológicas, la continuación con zoledronato tiene un efecto exactamente inverso.^{30,49} El estudio FLEX, continuación del FIT con alendronato, es considerado como el más relevante por ser el de mayor tiempo de observación (5 años) y el que incluyó el mayor número de pacientes (1099 mujeres posmenopáusicas). Durante su transcurso no se registró un beneficio en la reducción de fracturas no vertebrales por parte de los pacientes que continuaron con alendronato. Un estudio secundario de este encontró un efecto curioso por ser contradictorio intuitivamente; había una disminución significativa del RR de fracturas no vertebrales en quienes tenían T-score en cuello vertebral inferior a -2,5 siempre que no tuvieran una fractura vertebral prevalente.⁵⁰ En la revisión sistemática patrocinada por la ASBMR, la magnitud del problema es considerada mínima por su baja incidencia y porque, administrando el alendronato a pacientes con un riesgo de fractura equivalente a los incorporados en el estudio FIT (ECA fase III de registro), el número de pacientes-año necesarios para provocar una fractura atípica es 10 y 23 veces mayor que el número necesario para evitar una fractura no vertebral y vertebral, respectivamente.^{15,34} Puesto que la mediana del tiempo para la incidencia de las fracturas atípicas es de 5,5 a 7 años y lo que interesa es comparar los beneficios de continuar el tratamiento con bifosfonatos luego de un prolongado uso *versus* la incrementada posibilidad de que esa continuidad se asocie a fracturas atípicas, el análisis precedente no contribuye a dar luz sobre ese interrogante. Los datos del estudio FLEX indican una reducción del riesgo absoluto de nuevas fracturas vertebrales clínicas de 2,9 % en 5 años,



es decir, 0,58% por año, lo que significa que para evitar una fractura vertebral clínica se necesitaría tratar a 172 pacientes-año (NNT). El NNT para inducir una fractura atípica sería unas 5,8 veces mayor que el NNT de 1/1000 pacientes-año correspondiente al estimado más alto de fractura subtrocantérica/diafisaria (atípica) por uso prolongado de bifosfonatos.^{15,41} La reducción del riesgo absoluto de cualquier fractura osteoporótica clínica es de 1,4% en 5 años, por lo que el NNT para evitar una fractura es de 357 pacientes-año, en cuyo caso el NNT para inducir una fractura atípica es solo 2,8 veces mayor. En el análisis *post hoc* del FLEX, la reducción absoluta de fracturas no vertebrales en el grupo de pacientes sin fracturas vertebrales previas y con un T-score inferior a -2,5 que continuó el tratamiento fue del 2,66% por año, por lo que el NNT asociado a una fractura atípica es 26 veces mayor.

Si bien por motivos estadísticos es frecuente agregar diversos desenlaces en una sola categoría, podría cuestionarse si es lícito agregar distintos tipos de fracturas, como fractura de muñeca, costales, de cadera, etc. en una sola categoría y analizarlos estadísticamente como fracturas no vertebrales. Entre otras cosas, este proceder asume que el efecto del tratamiento es similar sobre cada componente y que el paciente les asigna igual importancia a los distintos desenlaces que lo integran.⁵¹ No son iguales las consecuencias de una fractura de cadera que las de las otras que integran el desenlace “fracturas no vertebrales”. Las fracturas de cadera serían las únicas comparables con las atípicas, considerando el tipo y magnitud de la intervención que requiere su tratamiento inmediato y la potencial morbilidad transitoria o permanente asociada a ambos tipos de fractura. En el ensayo original del FLEX ocurrieron 33 fracturas de cadera, 3% en cada brazo del estudio,³⁰ lo que indica que continuar el tratamiento por más de 5 años no solo no disminuye el riesgo de esas fracturas sino que además agrega el de las atípicas.

¿Qué impacto tienen estos datos en la práctica clínica?

La ocurrencia de las fracturas atípicas y otros eventos y morbilidades asociados al uso de bifosfonatos y los resultados de los estudios que evaluaron la eficacia de algunos de ellos en tiempos más prolongados que el correspondiente al estudio preclínico, respaldaron los argumentos de recientes publicaciones orientados a definir el tiempo de duración del tratamiento de los pacientes osteoporóticos con esos agentes, aspecto sobre el que no había ninguna precisión.^{48,52,53} Los algoritmos, todos tentativos, se limitan a sugerencias de continuar o no luego de 3-5 años de tratamiento o, como otra opción, de hacerlo en forma más acotada. Si bien el comité abocado a la “seguridad de drogas y riesgos” de la FDA publicó recientemente una revisión muy crítica sobre los beneficios y marcó los riesgos de continuar con el tratamiento, la conclusión está centrada en el riesgo de sufrir una nueva fractura (cualquiera que sea) si se suspende el tratamiento, mientras que la posibilidad de tener una fractura atípica solo es mencionada en los considerandos introductorios.^{48,52-53}

Como consecuencia de ello, la sugerencia –no son recomendaciones formales– es continuar con el tratamiento en pacientes de alto riesgo aunque sin precisar durante cuánto tiempo. Puesto que llegado a determinado momento la continuidad o no del tratamiento debe hacerse en forma consensuada con el paciente, creemos que del análisis de los datos extraídos del FLEX y de la interpretación de estos se infiere que hay motivos suficientes para explicarle no solo los dudosos beneficios sino también la gravedad de los riesgos que –aunque improbables– son posibles.⁵⁴

Reflexiones adicionales

Creemos oportuno señalar que cualquiera sea la conducta adoptada en los casos conflictivos, ella no está respaldada en sólidas evidencias por los motivos que siguen:

1) El riesgo de una fractura osteoporótica luego

de 5 años de tratamiento con bifosfonatos no está definido y no hay evidencia de que pueda estimarse con los mismos criterios aplicados a los pacientes vírgenes de tratamiento.

2) Se comparan beneficios mínimos (reducción del riesgo absoluto) con complicaciones de muy baja incidencia (fracturas atípicas, aunque pueden agregarse otras), lo que le quita significado clínico a la estadística como herramienta de decisión.

3) A partir de los estudios epidemiológicos no se identificaron claramente factores de riesgo que, asociados a los bifosfonatos aplicados durante largo tiempo, predispongan a sufrir fracturas atípicas.

La combinación de los tres ítems es un obstáculo para ponderar con cierta precisión cuál es el paciente que más se beneficiará con continuar o no el tratamiento.

Podría agregarse que, como exponemos a continuación, tampoco está claramente dilucidado el mecanismo por el que los bifosfonatos pueden inducir una fractura atípica. El conocimiento del medio por el cual los medicamentos pueden provocar daños o efectos indeseables es uno de los elementos que influyen sobre la duración de los tratamientos preventivos y curativos de numerosas patologías.

Si bien hay evidencias sólidas a favor de la asociación de los bifosfonatos con las fracturas atípicas, la naturaleza de las mismas y, por lo tanto, su causalidad son aún motivo de controversia e investigación. Las líneas de investigación, tanto básicas como clínicas, emprendidas para esclarecer una potencial responsabilidad de los bifosfonatos en la patogenia de las fracturas atípicas, descansan primariamente en la hipótesis de una excesiva inhibición de la remodelación ósea, con la consiguiente acumulación de *microcracks*.⁵⁵⁻⁵⁷ Los resultados de estudios histomorfométricos estáticos y dinámicos con doble marcación con tetraciclina de biopsias óseas de cresta ilíaca no encontraron que el recambio óseo esté sistemáticamente más deprimido en pacientes con una

fractura atípica que en los tratados que no la padecieron.⁵⁸⁻⁶⁰ Incluso en los casos en los que la biopsia se efectuó en zonas vecinas a la fractura subtrocantérica/diafisaria los resultados son discordantes.⁶¹⁻⁶² Hay pocos datos sobre el nivel de marcadores de remodelación ósea obtenidos antes de la ocurrencia de la fractura, y las mediciones posfractura son contradictorias, posiblemente como consecuencia de la influencia de la fractura sobre esos indicadores.^{32,33,63}

Se han presentado evidencias de cambios en la composición y estructura del colágeno y de los cristales minerales del material óseo con el consiguiente deterioro a nivel microescalar y nanoescalar de propiedades mecánicas como la tenacidad, la propagación de los *microcracks* y la capacidad de absorción de energía mecánica.⁶²⁻⁶⁵

Con el fin de esclarecer la naturaleza de los mecanismos que vinculan a los bifosfonatos con las fracturas atípicas, posiblemente sea de interés reparar en algunos datos epidemiológicos y clínicos. A diferencia de la osteonecrosis de maxilares que se relaciona con dosis extremadamente elevadas de bifosfonatos administradas en plazos relativamente más cortos, las fracturas atípicas dependen más del tiempo de administración y el riesgo disminuye rápidamente al suspender el tratamiento.⁴³ La asociación de bifosfonatos a corticoides e inhibidores de la bomba de protones podría aumentar el riesgo. Las fracturas atípicas pueden complicar enfermedades metabólicas óseas genéticas que se expresan por variados fenotipos como la hipofosfatasa, la hipofosfatemia, la picnodisostosis y la osteopetrosis.⁶⁶⁻⁶⁸

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: enero de 2013.

Aceptado: febrero de 2013)



Referencias

1. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165:1262-4.
2. Russell RG, Mühlbauer RC, Bisaz S, Williams DA, Fleisch H. The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcif Tissue Res* 1970; 6:183-96.
3. Altman RD, Johnston CC, Khairi MR, Wellman H, Serafini AN, Sankey RR. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med* 1973; 289:1379-84.
4. De Vries HR, Bijvoet OL. Results of prolonged treatment of Paget's disease of bone with disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP). *Neth J Med* 1974; 17:281-98.
5. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report: WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4:368-81.
6. Heaney RP, Saville PD. Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20:593-604.
7. Eastell R, Walsh JS, Watts NB, Siris E. Bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2011; 49:82-8.
8. Cheung AM, Detsky AS. Osteoporosis and fractures: missing the bridge? *JAMA* 2008; 29:1468-70.
9. Barer M, Jowsey J. Bone formation and resorption in normal human rib. A study of persons from 11 to 88 years of age. *Clin Orthop Relat Res* 1967; 52:241-7.
10. Jowsey J, Phil D, Kelly PJ, et al. Quantitative microradiographic studies of normal and osteoporotic bone. *J Bone Joint Surg Am* 1965; 47:785-806.
11. Dalén N, Hellström LG, Jacobson B. Bone mineral content and mechanical strength of the femoral neck. *Acta Orthop Scand* 1976; 47:503-8.
12. Cummings SR. Are patients with hip fractures more osteoporotic? Review of the evidence. *Am J Med* 1985; 78:487-94.
13. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341:72-5.
14. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81:1804-9.
15. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
16. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077-82.
17. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344-52.
18. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
19. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:333-40.
20. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North

- America and Europe (BONE). *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-9.
21. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
 22. Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994. p. 26.
 23. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002; 288:321-33.
 24. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21:817-28.
 25. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormone treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11(6): 545-560. Erratum in: *Hum Reprod Update* 2006; 12:331.
 26. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011; 49:2-19.
 27. Ebetino FH, Hogan AM, Sun S, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 2011; 49:20-33.
 28. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH III, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997; 103:291-7.
 29. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99.
 30. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2927-38.
 31. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008; 19:365-72.
 32. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20:1353-62.
 33. 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; 90:1294-301.
 34. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2267-94.
 35. Salminen S, Pihlajamäki H, Avikainen V, Kyrö A, Böstman O. Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low-energy trauma. *J Trauma* 1997; 43:117-22.
 36. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristic. *Osteoporos Int* 2010; 21:399-408.
 37. Baron JA, Karagas M, Barrett J, et al. Basic epidemiology of fractures of the upper and lower limb among Americans over 65 years of age. *Epidemiology* 1996; 7:612-8.
 38. Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG, et al. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44:241-5.
 39. Weiss RJ, Montgomery SM, Al Dabbagh Z, Jansson KA. National data of 6409 Swedish inpatients with femoral shaft fractures: stable incidence between 1998 and 2004. *Injury* 2009; 40:304-8.
 40. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based na-



- tional cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-102.
41. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients during long term alendronate therapy: expanded and extended national register-based cohort study. 37th European Symposium on Calcified Tissues 2010 (ETC 2010). Glasgow, Scotland, United Kingdom.
 42. 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* 2011; 26:993-1001.
 43. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364:1728-37.
 44. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011; 48:966-71.
 45. Feldstein AC, Black D, Perrin N, et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res* 2012; 27:977-86.
 46. Black DM, Kelly MO, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. *N Engl J Med* 2010; 362:1761-71.
 47. Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2544-50.
 48. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis-where do we go from here? *N Engl J Med* 2012; 366:2048-50.
 49. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27:243-54.
 50. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25:976-82.
 51. Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-González I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330:594-6.
 52. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1555-65.
 53. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012; 366:2051-3.
 54. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2010; 362:1825-7.
 55. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100:1475-80.
 56. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 31:620-5.
 57. Recker RR, Delmas PD, Halse J, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2008; 23:6-16.
 58. Wernecke G, Namdari S, Dicarolo EF, Schneider R, Lane J. Case report of spontaneous, non-spinal fractures in multiple myeloma patient on long-term pamidronate and zoledronic acid. *HHS J* 2009; 4:123-7.
 59. Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2048-50.
 60. Napoli N, Novack D, Armamento-Villareal R. Bisphosphonate-associated femoral fracture: implications for management in patients with malignancies. *Osteoporos Int* 2010; 21:705-8.

61. Lee JK. Bilateral atypical femoral diaphyseal fractures in a patient treated with alendronate sodium. *Int J Rheum Dis* 2009; 12:149-54.
62. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1736-40.
63. Gourion-Arsiquaud S, Faibish D, Myers E, et al. Use of FTIR spectroscopic imaging to identify parameters associated with fragility fracture. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1565-71.
64. Tai K, Dao M, Suresh S, Palazoglu A, Ortiz C. Nanoscale heterogeneity promotes energy dissipation in bone. *Nat Mater* 2007; 6:454-62.
65. Donnelly E, Meredith DS, Nguyen JT, et al. Reduced cortical bone compositional heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with intertrochanteric and subtrochanteric fractures. *J Bone Miner Res* 2012; 27:672-8.
66. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1132-4.
67. Lin HM, Chang CT, Huang CC. Autosomal Dominant Osteopetrosis Type II. *Intern Med* 2011; 50:2695-6.
68. Yates CJ, Bartlett MJ, Ebeling PR. An atypical subtrochanteric femoral fracture from pycnodysostosis: a lesson from nature. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1377-9.