

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

**Atypische niedrig-traumatische Femurfrakturen – Zusammenhang mit  
Komorbiditäten, internistischen und knochenspezifischen Therapien //**  
**Atypical femoral fractures – comorbidities and association with  
bone-specific therapies**

Muschitz Ch, Kocijan R

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 9 (3), 71-77*

Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/  
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

# Atypische niedrig-traumatische Femurfrakturen – Zusammenhang mit Komorbiditäten, internistischen und knochenspezifischen Therapien

Ch. Muschitz, R. Kocijan

**Kurzfassung:** *Einleitung:* Atypische Femurfrakturen (AFF) sind in der Regel seltene Ereignisse; mehrere Studien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen AFF und langfristigen knochenspezifischen Therapien (KST) angegeben. Das Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit der AFF und potentielle Assoziationen mit früheren oder laufenden KST zu analysieren. *Methoden:* Analyse von 8.851 kaukasischen weiblichen und männlichen Patienten mit De novo-Hüftfrakturen, die im größten österreichischen Unfallkrankenhaus im Zeitraum von 2000 bis 2013 behandelt wurden. *Ergebnisse:* 194 Patienten mit einer De novo-niedrig-traumatischen subtrochantären / Schaftfraktur wurden identifiziert: 35 atypische und 159 typische Frakturen. Weibliche Patienten waren in beiden Gruppen signifikant älter. Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten mit AFF 9 vs. 18 Monate nach typischen Femurfrakturen ( $p < 0,0001$ ). Herz-Kreislaufkrankungen, Sarkopenie, chronische Nierenerkrankungen, Typ-2-Diabetes, Rauchen (aktuell oder Ex-Raucher) und prävalente Fragilitätsfrakturen sowie die gleichzeitige Einnahme von Phenprocoumon, Furosemid und Sulfonylharnstoff wurden häufiger bei AFF-Patienten beobachtet. Wenn auch die

Zahl der Patienten mit laufender KST in beiden Gruppen niedrig war (14,5 %), hatten mehr Patienten in der AFF-Gruppe eine frühere KST (71 % vs 49 %;  $p = 0,016$ ) und erhielten diese Therapien für einen längeren Zeitraum. *Diskussion:* Eine Kombination von schweren Begleiterkrankungen, langfristigen medikamentösen Therapien und die frühere oder laufende Einnahme von KST sind mit einem erhöhten Risiko für eine AFF verbunden.

**Schlüsselwörter:** atypische Femurfrakturen, Osteoporose, knochenspezifische Therapien

**Abstract: Atypical femoral fractures – comorbidities and association with bone-specific therapies.** *Introduction:* Although atypical femoral fractures (AFF) are generally rare events, several studies have indicated a potential link between AFF and long-term bone specific therapies (BST). The aim of this study was to analyze the frequency of AFF and potential associations with prior or ongoing BST. *Methods:* 8.851 caucasian female and male patients with de novo hip fractures treated in the largest Austrian level 1 trauma center from 2000–2013 were selected. *Results:* 194 patients with a *de novo* low-

traumatic subtrochanteric/shaft fractures were identified: 35 atypical and 159 typical fractures. Of these patients, concomitant diseases, medication, previous fractures and survival were retrieved and analyzed. Female patients in both groups were significantly older. The median survival was significantly shorter in patients with AFF (9 vs. 18 months;  $p < 0.0001$ ). Cardiovascular disease, sarcopenia, chronic kidney disease, type 2 diabetes, smoking (past or current history) and prevalent fragility fractures were more frequent in AFF patients, as well as the concomitant use of phenprocoumon, furosemide, and sulfonylurea. Though the number of patients with current BST was low in (14.5%) both groups, more patients in the AFF group were previously treated with BST (71% vs 49%;  $p = 0.016$ ), and they received these therapies for a longer time period. *Discussion:* A combination of severe comorbidities, long-term pharmaceutical therapies and a history of previous or ongoing BST were associated with an increased individual risk for AFF. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (3): 71–7.**

**Keywords:** atypical femoral fractures, osteoporosis, bone specific therapies

## ■ Einleitung

Osteoporose ist mit niedrig-traumatischen Frakturen, Mortalität und finanzieller Belastung für das Gesundheitssystem verbunden. Hüftfrakturen sind typischerweise im Femurhals bzw. intertrochantär lokalisiert, seltener im subtrochantären oder Schaftbereich des Femurs [1, 2]. Atypische Femurfrakturen (AFF) entstehen in der Regel nach einem minimalen Trauma mit einem charakteristischen röntgenologischen Muster. AFF können Stress- oder Insuffizienzfrakturen sein, möglicherweise aufgrund erhöhter Zugkräfte [3–5]. Die Definition der AFF nach der ASBMR Task Force 2014 ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Femurfrakturen, die nicht diese Klassifikationskriterien erfüllen, werden als typische Femurfrakturen bezeichnet. Fallberichte und Beobachtungsstudien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen einer langfristigen Bisphosphonat-(BP-) Therapie und einer AFF suspektiert. Möglicherweise tragen auch diverse Medikamente zum Risiko einer AFF bei [6–9]. Eine allgemeine Warnung für alle BPs wurde von der FDA und der EMA 2010 und 2011 [10, 11] ausgesprochen.

Eingelangt am 12.01.16, angenommen nach Überarbeitung am 02.08.16

Aus der 2. Medizinischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien

**Korrespondenzadresse:** OA Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz, Leiter der Ambulanz für Stoffwechselerkrankungen des Knochens und klinisches Forschungsteam Vinforce, II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien, A-1060 Wien, Stumpergasse 13, E-mail: christian.muschitz@bhs.at, www.bhs-wien.at, www.vinforce.at

Obwohl randomisierte Studien gezeigt haben, dass die Behandlung mit BPs das Risiko von osteoporotischen Frakturen reduziert, kann die langfristige Einnahme den Knochenumbau und die endogene Reparatur von Mikrofrakturen negativ beeinflussen [6, 12, 13]. Studien, die eine potentielle Assoziation mit AFF sahen und vor langfristiger BP-Applikation warnen, sind zum Teil widersprüchlich und aufgrund von Unterschieden in Größe, Design, Ergebnissen und Definition der AFF schwer vergleichbar [2, 14–16].

**Tabelle 1:** Definition für atypische Femurfrakturen (AFF) nach der ASBMR Task Force 2014 [3].

### Hauptkriterien (alle 5 Kriterien müssen erfüllt sein)

Die Fraktur ist nur mit minimalem oder keinem Trauma (wie dem Sturz aus gleicher Höhe) assoziiert.

Die Frakturlinie entspringt am lateralen Kortex und ist anschließend transversal verlaufend.

Vollständige Frakturen laufen durch beide Kortizes und können einen medialen Dorn aufweisen; unvollständige Frakturen betreffen nur den lateralen Kortex.

Die Fraktur ist kein Trümmerbruch.

Lokalisierte periosteale oder endosteale Verdickungen sind am lateralen Kortex zu finden.

### Nebenkriterien

Generalisierte Verdickung des Kortex der Diaphyse

Unilaterale oder bilaterale Prodromalstadien wie dumpfe oder brennende Schmerzen in der Leiste

Bilaterale unvollständige oder vollständige diaphysale Frakturen

Verzögerte Frakturheilung

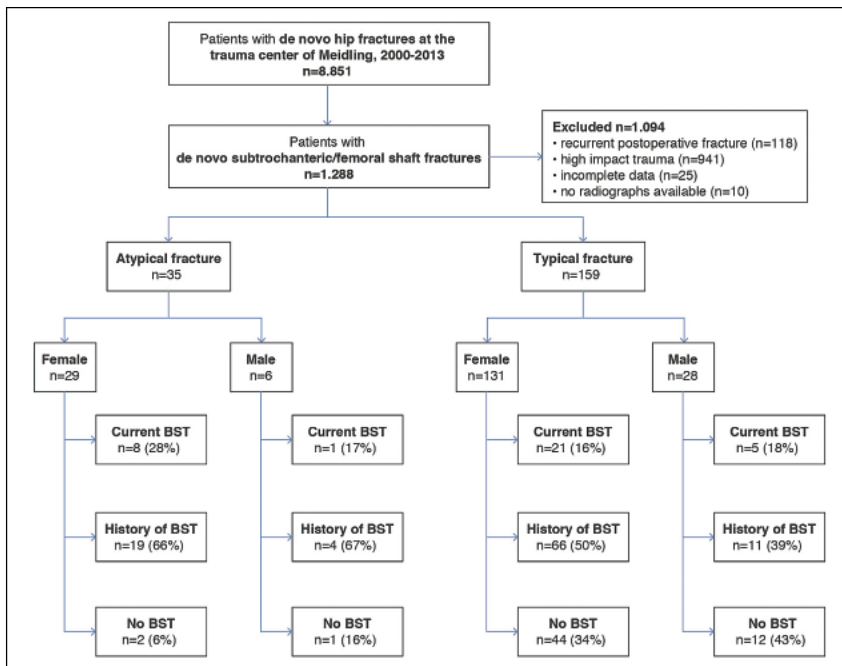


Abbildung 1: Studienpopulation (BST – bone specific therapy) (Reprint with permission from Elsevier from Muschitz C et al. J Clin Densitom 2016; 19 (3): 359–67.)

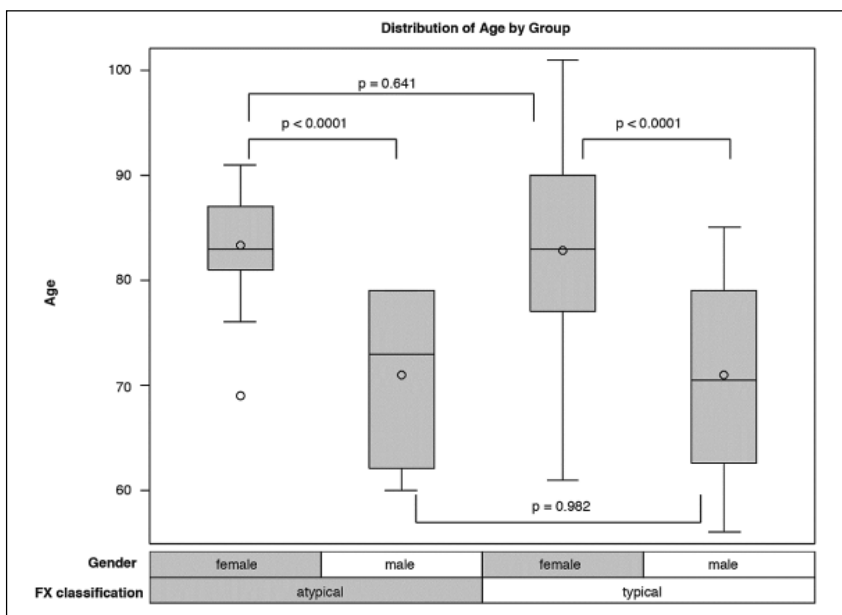


Abbildung 2: Box-Plot der Altersverteilung in der weiblichen und männlichen Patientenpopulation mit subtrochanteren und Femurschaftfrakturen (n = 194). (Reprint with permission from Elsevier from Muschitz C et al. J Clin Densitom 2016; 19 (3): 359–67.)

Das Hauptziel dieser Studie war es, Patienten mit AFF und typischen Frakturen im Hinblick auf die vorherigen oder laufenden knochenspezifischen Therapien (KST) zu vergleichen. Sekundäre Ziele waren die Evaluation potenzieller Assoziationen mit Begleiterkrankungen, Begleitmedikation und Laborwerten sowie die Überlebensrate bei diesen Patientengruppen.

Methoden

Datenquelle und Studienpatienten

Diese Studie wurde im AUVA-Krankenhaus Wien-Meidling durchgeführt. Dieses Krankenhaus ist das größte Trau-

ma-Zentrum mit > 60.000 neuen ambulanten und stationären Patienten pro Jahr (Einzugsgebiet 1,9 Millionen Menschen). Patienten dieser Studie wurden gemäß der Internationalen Klassifikation (ICD-10 Kodierung) identifiziert. Alle Patienten mit De novo-Hüftfrakturen zwischen Jänner 2000 und Dezember 2013 mit dokumentierter niedrig-traumatischer subtrochanterer / Femurschaftfraktur, einem rezenten Röntgen und kompletter Krankengeschichte wurden eingeschlossen.

Patientenbezogenen Daten wurden zum Zeitpunkt der Fraktur in der Klinik als auch durch Kontaktieren von Ärzten im niedergelassenen Bereich erhoben, um die jeweilige Dauer der Medikamenteneinnahme (inklusive KST) und die weitere Krankengeschichte nach Spitalsentlassung zu erheben: Demographische Daten (Alter, Geschlecht), Zeitpunkt der Fraktur, Laborwerte, aktuelle Medikation, Begleiterkrankungen und das Überleben nach Fraktur bzw. die jeweilige Todesursache. Knochenmineraldichte- (aBMD-) Messungen innerhalb eines Jahres vor Fraktur wurden ebenfalls erhoben. Sarkopenie wurde als Muskelatrophie, kombiniert mit fortschreitendem Verlust der Muskelfunktion und Gebrechlichkeit und/oder unbeabsichtigtem nicht-ödematösen Gewichtsverlust von > 5 % über ≥ 6 Monate definiert.

Klassifikation der Frakturen

Alle subtrochanteren Femurfrakturen wurden unabhängig voneinander und konsekutiv durch zwei erfahrene und verblindete Radiologen von zwei verschiedenen Zentren analysiert. Die Röntgenbilder wurden auf der Grundlage der von der American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) definierten Hauptkriterien kategorisiert [3].

Der häufigste Grund für die Klassifizierung der Frakturen als „typisch“ war eine Verlängerung der Bruchlinie in den Bereich des Trochanter minor. Der zweithäufigste Grund war die Existenz von mehreren Knochenfragmenten oder eine schräge Anordnung der Bruchlinie. Optionale Nebenkriterien standen nicht bei allen Patienten zur Verfügung und wurden daher in die Analyse nicht inkludiert.

Ethische Aspekte

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und erhielt die Zustimmung der lokalen Ethikkommission (AUVA-EC-Nummer: 21/2011).

## Statistische Analyse

Variablen wurden durch den Median (Quartilsabstand) beschrieben. Eine schrittweise logistische Regressionsanalyse wurde angewandt, um AFF-Patienten und Patienten mit typischen Frakturen in einer multivariablen, Bias-bereinigten Analyse zu vergleichen. Dadurch konnte eine mögliche Überschätzung einzelner Effekte reduziert werden. Zweiseitige p-Werte < 0,05 wurden als Hinweis auf statistische Signifikanz betrachtet. Alle statistischen Berechnungen wurden an Patienten, nicht auf der Basis von Frakturen berechnet. Wenn ein Patient eine atypische und eine typische Fraktur gleichzeitig hatte, wurde er als AFF-Patient berücksichtigt.

## Ergebnisse

Zwischen 2000 und 2013 wurden insgesamt 8851 Patienten mit De novo-Hüftfraktur im Traumazentrum Meidling behandelt: 3337 (37,7 %) mit Schenkelhalsfraktur, 3233 (36,6 %) mit intertrochantärer Fraktur und 1288 (14,5 %) Patienten mit subtrochantärer oder Femurschaftfraktur. Der Anteil der niedrig-traumatischen Frakturen war 73,2 % für den Oberschenkelhals, 76,4 % für die intertrochantäre Region und 27,1 % für den untersuchten subtrochantären/Schaftbereich. Abbildung 1 zeigt den Patientenfluss der Studienpopulation, mit 35 AFF (18 %) und 159 typischen Frakturen (82 %). Insgesamt betrug der Anteil der AFF an der Gesamtpopulation 0,39 %. Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen ähnlich, aber weibliche Patienten waren signifikant älter als die männlichen Patienten unabhängig vom Frakturtyp (Durchschnittsalter: 83 vs 73 Jahre;  $p < 0,001$ ; Abbildung 2). Die mittleren aBMD-T-Werte waren in ca. 75 % aller Patienten osteopenisch mit höheren T-Werten bei AFF-Patienten ( $p = 0,011$ ) (Tabelle 2). Patienten mit einer AFF hatten signifikant niedrigere Hämoglobin- und Thrombozytenwerte bzw. höhere Werte der alkalischen Phosphatase, des CRPs und des Kreatinins. Die Kalzium- und 25-OH Vitamin D-Spiegel waren bei AFF-Patienten niedriger (2,24 vs 2,33 mmol / l,  $p = 0,013$ ), das iPTH höher (67 vs 56 pg / ml,  $p = 0,006$ ).

Vergleichende statistische Berechnungen identifizierten Begleiterkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie, Schilddrüsenunterfunktion, Typ-2-Diabetes, chronische Niereninsuffizienz Grad 3–4 und Sarkopenie signifikant häufiger bei AFF-Patienten (Tabelle 3).

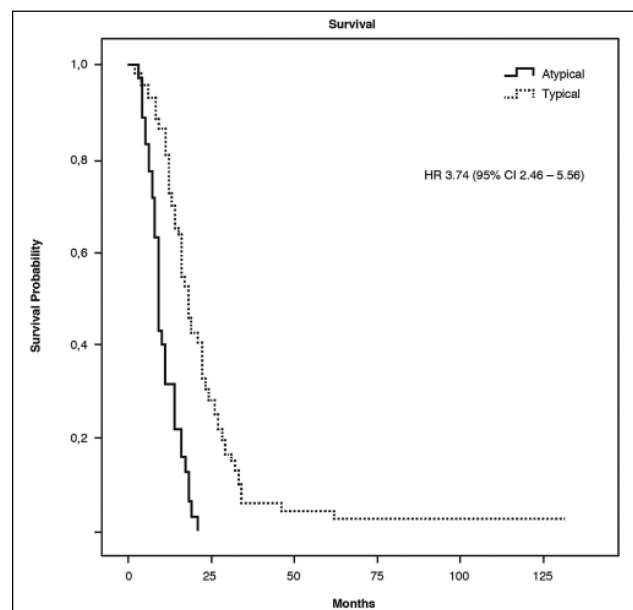
Hypothyreose wurde häufiger in der weiblichen Population (21,2 % vs 2,9 %,  $p = 0,012$ ) beobachtet, während Epilepsie (1,9 % vs 8,8 %,  $p = 0,068$ ) und Typ-2-Diabetes (41,2 % vs

**Tabelle 2:** Patientencharakteristika, Knochenmineraldichte (aBMD) und Laborbefunde zum Zeitpunkt der Fraktur (die aBMD wurde bei einem Median von 12 Monaten vor dem Bruch, Vitamin D, Kalzium, iPTH bei einem Median von 9 Monaten vor / nach dem Bruch bewertet).

Median; Interquartilen	Frakturtyp		P-Wert	Bereich
	Atypisch (n = 35)	Typisch (n = 159)		
Alter Studienpopulation (Jahre)	82 (79; 86)	82 (74; 88)	0,722	
Frauen	83 (81; 87)	83 (77; 90)	0,641	
Männer	73 (62; 79)	71 (63; 79)	1,0	
BMI	22,3 (19,6; 23,9)	22,8 (19,6; 24,6)	0,247	
<b>Areal BMD</b>				
L1–L4 (verfügbar: 72 %; 81 %)	-2,3 (-2,6; -1,0)	-2,7 (-3,3; -1,9)	0,011	
Hüfte (verfügbar: 75 %; 82 %)	-2,3 (-3,0; -1,8)	-2,6 (-3,1; -1,9)	0,233	
<b>Labor</b>				
Hämoglobin (g / dl)	9,1 (8,8; 9,6)	12,0 (11,3; 13,4)	< 0,001	12–16
Thrombozyten (g / l)	205 (131; 232)	228 (182; 275)	0,009	150–370
Alkalische Phosphatase (IU / L)	99 (69; 122)	70 (59; 99)	0,00	43–160
CRP (mg / L)	89 (79; 101)	55 (34; 89)	< 0,001	< 50
Glukose (mg / dl)	130 (113; 175)	128 (113; 145)	0,189	70–100
HbA1c (%)	7,5 (7,2; 8,5)	7,6 (6,9; 8,2)	0,135	< 6,0
Kreatinin (mg / dl)	1,08 (0,93; 1,99)	0,96 (0,81; 1,32)	0,010	0,6–1,1
PTT (sec)	27,9 (25,5; 30,3)	26,1 (24,2; 29,2)	0,009	25,1–36,5
TSH (uU / ml)	1,45 (0,64; 2,19)	2,01 (1,29; 2,45)	0,097	0,4–4,0
25-OH Vitamin D (ng / ml)	16,7 (11,5; 17,6)	19,0 (14,1; 23,0)	0,001	> 30
Kalzium (mmol / L)	2,24 (2,20; 2,33)	2,33 (2,21; 2,42)	0,013	2,10–2,58
iPTH (pg / mL)	67 (52,8; 87)	56 (49,1; 67,6)	0,006	14,8–83,1

24,4 %,  $p = 0,046$ ) häufiger in der männlichen Studienpopulation zu finden waren.

Es fanden sich mehr Patienten mit AFF, die gleichzeitig ACE-Hemmer, Furosemid, Sulfonylharnstoff, Acetylsalicylsäure ( $p < 0,05$  für alle) oder Phenprocoumon einnahmen. Auch die Anzahl der ehemaligen und aktuellen Raucher ( $p < 0,0001$ ) war in der AFF-Gruppe höher (Tabelle 4).



**Abbildung 3:** Kaplan-Meier-Plot der Überlebensrate bei Patienten mit atypischen und typischen subtrochantären und Femurschaftfrakturen ( $p < 0,0001$ ). Die an Alter und Geschlecht angepasste Hazard Ratio für AFF-Patienten beträgt 3,74 (95 % CI 2,46–5,56). (Reprint with permission from Elsevier from Muschitz C et al. J Clin Densitom 2016; 19 (3): 359–67.)

**Tabelle 3:** Begleiterkrankungen und aktuelle Medikationen (Odds Ratios von AFF [zu Vergleich mit „Ja“ vs „Nein“]; Chi-Quadrat oder nach Fisher-Exact-Test. KST = Knochenspezifische Therapie; n.e. = nicht erhoben)

Begleiterkrankungen n (%)	Frakturtyp		Odds Ratio	P-Wert
	Atypisch (n = 35)	Typisch (n = 159)		
Arterielle Hypertonie	31 (88,6)	118 (74,2)	2,69	0,069
Arteriosklerose	19 (54,3)	58 (36,6)	2,07	0,051
COLD / Asthma	6 (17,5)	20 (12,6)	1,44	0,583
Demenz	13 (37,1)	44 (27,7)	1,54	0,266
Epilepsie	0	6 (3,8)	n.e.	0,594
Chronische Herzinsuffizienz	19 (54,3)	40 (25,2)	3,53	< 0,005
Koronare Herzerkrankung	15 (42,9)	58 (36,5)	1,31	0,481
Kardiomyopathie	2 (5,7)	10 (6,3)	0,90	1,000
Vorhofflimmern	12 (34,3)	37 (23,3)	1,72	0,175
Hyperlipidämie	15 (42,9)	40 (25,2)	2,23	0,035
Hypothyreoidismus	2 (5,7)	11 (6,9)	0,82	1,000
Hypothyreose	11 (31,4)	24 (15,1)	2,58	0,023
Schlaganfall	7 (20,0)	19 (12,0)	1,84	0,264
Rheumatoide Arthritis	2 (5,7)	10 (6,3)	0,90	1,000
Sarkopenie	16 (45,7)	38 (23,9)	2,68	0,009
Typ-2-Diabetes	15 (42,9)	38 (23,9)	2,39	0,002
Chronische Niereninsuffizienz III / IV	24 (68,6)	60 (37,4)	3,60	< 0,005
<b>Medikamente, n (%)</b>				
Aktuelle KST	9 (25,7)	26 (16,4)	1,77	0,192
ACE-Hemmer	20 (57,1)	55 (34,6)	2,52	0,013
Betablocker	12 (34,3)	47 (29,6)	1,24	0,582
Furosemid	24 (68,6)	58 (36,5)	3,80	< 0,005
Hydrochlorothiazid	12 (34,3)	49 (30,9)	1,17	0,689
Statine	23 (65,7)	82 (51,6)	1,80	0,129
Phenprocoumon	10 (28,6)	11 (6,9)	5,38	< 0,001
Protonenpumpeninhibitoren	25 (71,4)	99 (62,2)	1,51	0,307
H2-Rezeptor-Antagonisten	3 (8,6)	12 (7,6)	1,15	0,737
Insulin	7 (20,0)	19 (12,0)	1,84	0,270
Metformin	11 (31,4)	28 (17,6)	2,14	0,065
Sulfonylharnstoff	8 (22,9)	9 (5,7)	4,94	0,001
Acetylsalicylsäure	6 (17,1)	60 (30,7)	0,34	0,020
Clopidogrel	2 (5,7)	9 (5,6)	1,01	1,000
SSRI	17 (48,6)	59 (37,1)	1,60	0,208
Trizyklische Antidepressiva	7 (20,0)	18 (11,3)	1,96	0,170
Antiepileptika	2 (5,7)	8 (5,0)	1,14	1,000
Levothyroxin	11 (31,4)	41 (25,8)	1,32	0,495
Thyreostatika	5 (14,3)	10 (6,3)	2,48	0,153
Methotrexat	1 (2,9)	10 (6,3)	0,44	0,692
Glukokortikoide	1 (2,9)	4 (2,5)	1,14	1,000
TNF- $\alpha$ -Inhibitoren	0	1 (0,6)	n.e.	1,000
Kalzium und / oder Vitamin D	18 (51,4)	58 (36,5)	1,84	0,101

AFF-Patienten hatten häufiger vertebrale ( $p = 0,063$ ), nicht-vertebrale ( $p = 0,003$ ) oder Hüftfrakturen ( $p < 0,005$ ) in der Anamnese. Darüber hinaus hatten Patienten mit AFF deutlich mehr bilaterale Hüftfrakturen (22,9 % vs 11,3 %,  $p < 0,005$ ).

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einer typischen Hüftfraktur betrug 18 Monate im Vergleich zu 9 Monaten in der AFF-Population ( $p < 0,0001$ ; Abbildung 3) mit einer alters- und geschlechtsadjustierten Hazard Ratio von 3,74 für AFF. Die häufigsten Todesursachen waren terminale Herzinsuffizienz, Lungenentzündung, Urosepsis und Nierenversagen ohne signifikante Unterschiede in beiden Populationen (Tabelle 4).

64 % der Patienten mit AFF und 84 % mit typischen Frakturen hatten keine antikatabole Therapie (orale / iv-Bisphosphonate, Denosumab, Raloxifen), dual wirkende Substanzen (Strontiumranelat) oder eine anabole Therapie (Teriparatid) zum Zeitpunkt der Fraktur (Tabelle 5).

Mehr als 70 % der Patienten mit einer AFF-Anamnese hatten eine KST in der Anamnese im Vergleich zu 49 % ( $p = 0,016$ ) bei Patienten mit einer typischen Fraktur. Die Dauer dieser Therapien variierte sehr stark in beiden Gruppen mit einer längeren medianen Anwendungszeit in der AFF-Population ( $p = 0,012$ ). Die mittlere Dauer seit dem Absetzen dieser Therapien bis zur Fraktur betrug  $19,5 \pm 18,8$  Monate in der AFF-Gruppe vs  $11,6 \pm 17,4$  Monate ( $p = 0,007$ ; Tabelle 5).

Nach Firth's Bias-Korrektur der vergleichenden Statistik fanden sich eine Schilddrüsenunterfunktion (OR 2,82), ein fortgeschrittenes Stadium der chronischen Niereninsuffizienz (OR 4,22), Furosemid (OR 5,92) und Phenprocoumon (OR 5,59), aber weder Alter noch Geschlecht als signifikante Einflussfaktoren für eine AFF (Tabelle 6). Beide, unia- als auch multivariate Analysen zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss des KST-Status bei AFF- und typischen Femurfraktur-Patienten.

### Diskussion

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass AFF seltene Ereignisse sind. Der Anteil an allen Hüftfrakturen war 0,39 % bzw. 2,7 % aller subtrochantären / Femurschaftfrakturen; dies ist im Einklang mit zuvor veröffentlichten Daten [17].

Aktuelle Publikationen verweisen auf einen Anstieg der Inzidenz von subtrochantären / Femurschaftfrakturen auf der Grundlage der Dauer der BP-Therapie mit einer Verdreifachung im fünften Jahr im Vergleich zum ersten Jahr [18]. Andere Studien berichten, dass Patienten mit AFF jünger und meist asiatischer Herkunft sind bzw. öfters an Osteoporose erkrankt sind und eine BP-Therapie haben [19].

Zwischen Patienten mit AFF und typischen Femurfrakturen wurde kein Unterschied in der Einnahme einer aktuellen KST bzw. deren Therapiedauer gefunden. Im Gegensatz dazu war der Anteil der AFF-Patienten mit einem BP in der Anamnese signifikant höher. Darüber hinaus hatten AFF-Patienten mit

früherer BP-Therapie eine längere mittlere Therapiedauer. Im Gegensatz dazu hatte eine Mehrheit der Patienten mit typischer Femurfraktur keine knochen-spezifische Vortherapie erhalten. Die durchschnittliche Dauer seit dem Absetzen von BP war in der AFF-Gruppe höher. Supprimierte Knochenformation zusammen mit reduzierter Aktivität von Osteoblasten und Matrixsynthese gilt als ein möglicher Pathomechanismus für ein erhöhtes nicht-vertebrales Frakturrisiko [20]. Eine Studie bei postmenopausalen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren evaluierte die Knochenmikroarchitektur bei Glukokortikoid-naiven Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Diabetes, die eine AFF während der Langzeit-Behandlung mit Bisphosphonaten erlitten hatten. Es wurde kein Zusammenhang mit alterierter Mikroarchitektur beobachtet, was darauf hindeutet, dass es andere individuelle oder prädisponierende Faktoren zu geben scheint [21].

In unserer Studie waren weiblichen Patienten mit AFF älter. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Studiengruppen gefunden [22].

Die Krankengeschichte der Patienten zeigte einen höheren Anteil an AFF-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie, Schilddrüsenunterfunktion, Diabetes-Typ 2 und fortgeschrittenen Stadien der CKD. Unzureichende Aldosteron- und Parathormon- (PTH-) Sekretion ist stark mit der Entwicklung und dem Fortschreiten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vergesellschaftet, die in 54 % der AFF-Patienten gegenüber 25 % in der Gruppe typischer Frakturen beobachtet wurden [23]. Ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen chronischer Herzinsuffizienz und katabolem Knochenumbau mit stark veränderten OPG- oder RANKL-Spiegeln wurde vor kurzem veröffentlicht [24, 25].

In dieser Studie nahmen signifikant mehr Patienten mit AFF gleichzeitig Phenprocoumon ein. Dieses ist dafür bekannt, dass es bei langjähriger Einnahme die Knochenmasse und die Knochenneubildung reduziert [26, 27]. Der Anteil der Personen mit fortgeschrittenen Stadien der CKD und BP-Vorbehandlung war ebenfalls signifikant höher bei Patienten mit AFF. Der negative Einfluss der CKD auf die Knochenqualität und das Frakturrisiko wurde bereits mehrfach beschrieben [28, 29]. Fast doppelt so viele Patienten mit AFF hatten eine laufende Therapie mit Furosemid. Reduzierte Serumkalziumspiegel und erhöhte PTH-Spiegel, die sich zusätzlich negativ auf den Knochenmetabolismus auswirken, scheinen das Frakturrisiko weiter zu erhöhen [30, 31].

**Tabelle 4:** Frakturklassifizierung, Lifestyle-Komponenten, Ursache der Fraktur und Tod bei Patienten mit AFF bzw. typischen Femurfrakturen (n.e. = nicht erhoben).

N (%)	Frakturtyp		Odds Ratio	P-Wert
	Atypisch (n = 35)	Typisch (n = 159)		
<b>Geschlecht</b>				
Bevölkerung			1,03	0,948
Frauen	29 (82,9)	131 (82,4)		
Männer	6 (17,1)	28 (17,6)		
<b>Klassifizierung</b>				
Komplett	35 (100)	150 (94,3)	n.e.	0,368
Inkomplett	0	9 (5,7)		
Bilateraler Bruch	8 (22,9)	18 (11,3)	4,63	< 0,005
<b>Lebensstilfaktoren</b>				
Rauchen (ehemalig / aktuell)	27 (77,2)	49 (30,8)	7,58	< 0,0001
Alkohol (ehemalig / aktuell)	20 (57,1)	92 (57,9)	0,97	0,096
<b>Lebensumstände</b>				
Zuhause	20 (57,1)	113 (71,5)		0,232
Pflegeheim	11 (31,4)	35 (22,2)		
Krankenhaus	4 (11,4)	10 (6,3)		
<b>Ursache der Fraktur</b>				
Sturz aus Stand, traumatisch	32 (91,4)	156 (98,1)		0,073
Atraumatisch	1 (2,9)	0		
Kein Rückruf, berichtete niedrig-traumatische FX	2 (5,7)	3 (1,9)		
<b>Prävalente Fragilitätsfrakturen</b>				
Vertebral	18 (51,4)	55 (34,6)	2,00	0,063
Non-vertebral	15 (42,9)	31 (19,5)	3,10	0,003
Hüfte	12 (34,3)	15 (9,4)	5,01	< 0,005
Alle Frakturen	32 (91,4)	86 (54,1)	9,05	< 0,0001
<b>Todesursache</b>				
Terminale Herzinsuffizienz	13 (38,2)	73 (50,7)	n.e.	
Pneumonie	9 (26,5)	20 (13,9)		
Urosepsis	6 (17,7)	15 (10,4)		
Lungenembolie	3 (8,8)	11 (7,4)		
Herzinfarkt	0	7 (4,9)		
Insult	1 (2,9)	7 (4,9)		
Nierenversagen	2 (5,9)	9 (6,3)		

Signifikant mehr Patienten mit AFF litten an Diabetes-Typ 2. Unzureichende Blutzuckerkontrolle mit kortikaler Porosität und eingeschränkter Stammzellmobilisierung [32, 33] sind bekannte deletäre Effekte auf die Knochenqualität. Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Antidiabetika und Frakturrisiko untersucht haben, sind spärlich und ergeben inkonsistente Ergebnisse [34, 35].

Auch der Anteil der Patienten mit Hypothyreose war in der AFF-Gruppe höher, was möglicherweise auf einen reduzierten Knochenstoffwechsel hinweist [36].

Sarkopenie beeinflusst ebenfalls negativ den Knochenstoffwechsel und die Knochenqualität und könnte zur Entwicklung einer AFF beitragen [37].

Patienten mit AFF hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit nach Fraktur. Neben der Schwere der Hüftfraktur scheint die Anamnese einer früheren Fraktur das Überleben von älteren Patienten zu beeinflussen [38].

**Tabelle 5:** Aktuelle oder frühere Knochen-spezifische Therapien (KST) bei Patienten mit atypischen und typischen subtrochantäre oder Femurschaftfrakturen.

Aktuelle KST N (%)	Frakturtyp		P-Wert
	Atypisch (n = 35)	Typisch (n = 159)	
Keine spezifischen Medikamente	26 (74,3)	133 (83,7)	
Alendronat	3 (8,6)	12 (7,6)	
Risedronat	0	2 (1,3)	
Ibandronat (iv)	3 (8,6)	5 (3,1)	
Zoledronsäure	2 (5,7)	2 (1,3)	
Denosumab	0	3 (1,9)	
Raloxifen	0	1 (0,6)	
Strontiumranelat	1 (2,9)	1 (0,63)	
Teriparatid	0	0	0,192*
<b>Dauer der laufenden Therapie</b>			
Median (Interquartilen), Monate	2 (0, 9)	3 (1; 05)	0,210
<b>Anamnese einer KST, n (%)</b>			
Keine spezifischen Medikamente	10 (28,6)	81 (50,9)	
Alendronat	13 (37,1)	29 (18,2)	
Risedronat	2 (5,7)	10 (6,3)	
Ibandronat (iv)	1 (2,9)	17 (10,7)	
Zoledronsäure	0	6 (3,8)	
Denosumab	0	2 (1,3)	
Raloxifen	3 (8,6)	6 (3,8)	
Strontiumranelat	6 (17,1)	7 (4,4)	
Teriparatid	0	1 (0,63)	0,016*
<b>Dauer der Vortherapie</b>			
Median (Interquartilen), Monate	36 (0; 64)	0 (0; 48)	0,012
<b>Dauer vom Absetzen der Therapie bis zur Fraktur</b>			
Median (Interquartilen), Monate	15 (0; 32)	0 (0; 16)	0,007

\*Globaler p-Wert vergleicht „keine Medikamente“ vs. „Medikamente“

Diese Studie hat Limitationen: Es war nicht möglich, die Dauer der Begleiterkrankungen und Begleitmedikation abgesehen von KST zu evaluieren. Aufgrund der geringen Anzahl von AFF-Patienten und das Fehlen einer Kontrollgruppe ohne Frakturen konnte kein Risikomodell mit Korrekturen für multiple Vergleiche berechnet werden. Die Auswirkung einzelner Risikofaktoren konnte somit nicht bewertet werden.

Diese Studie bestätigt, dass AFF bei kaukasischen weiblichen und männlichen Patienten mit osteoporotischen Hüftfrakturen generell selten sind. Eine Kombination von schweren Begleiterkrankungen, langfristige medikamentöse Therapien, prävalente Frakturen, sowie frühere oder laufende langfristige KST in der Anamnese könnten das individuelle Risiko für eine AFF erhöhen.

### ■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben keinen Interessenkonflikt an.

**Tabelle 6:** Bereinigte Odds Ratios (OR, nach Bias-Korrektur) aus dem multivariaten logistischen Regressionsmodell für Patienten mit atypischen Femurfrakturen.

Parameter	OR	95 % CI	P-Wert
Alter	0,99	0,94–1,04	0,613
Geschlecht	1,86	0,54–6,36	0,324
Hypothyreose	2,82	1,02–7,81	0,046
Chron. Niereninsuffizienz III / IV	4,22	1,67–10,67	0,002
Furosemid	5,92	2,29–15,28	0,001
Sulfonylharnstoff	3,19	0,93–11,00	0,066
Phenprocoumon	5,59	1,86–16,85	0,002
Trizykl. Antidepressiva	4,96	1,42–17,37	0,012

### ■ Relevanz für die Praxis

- Atypische Femurfrakturen (AFF) sind sehr selten.
- Viele Patienten haben eine laufende knochenspezifische Therapie in der Anamnese.
- Eine Kombination von schweren internistischen Begleiterkrankungen und die Einnahme von medikamentösen Therapien sind häufiger bei-AFF Patienten.
- AFF-Patienten haben eine kürzere Überlebenszeit nach Fraktur im Vergleich zu Patienten mit einer typischen Femurfraktur.

### Literatur:

- Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38–42.
- Michelson JD, Myers A, Jinnah R, et al. Epidemiology of hip fractures among the elderly. Risk factors for fracture type. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 311: 129–35.
- Shane E, Burr D, Abrahamson B, et al. 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: 1–23.
- Morin S, Godbout B, Wall M, et al. Lower limb geometrical parameters in the pathogenesis of bisphosphonate-associated atypical femur fractures. *J Bone Mineral Res* 2013; 28 (Suppl. 1): Abstract 1095.
- Martelli S, Pivonka P, Kersh M, et al. Atypical femoral fractures are associated with high cyclic tensile strain regions during walking. *J Bone Mineral Res* 2013; 28 (Suppl 1): Abstract MO 0074.
- Odvina CV, Levy S, Rao S, et al. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 161–8.
- 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.
- Meier RP, Perneger TV, Stern R, et al. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med* 2012; 172: 930–6.
- Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011; 305: 783–9.
- <http://www.fda.gov/Safety/Medwatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm229244.htm>
- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/04/WC500105281.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105281.pdf)
- Siris ES, Pasquale MK, Wang Y, et al. Estimating bisphosphonate use and fracture reduction among US women aged 45 years and older, 2001–2008. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 3–11.
- Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004523.
- Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1729–37.
- Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2010; 362: 1848–9.
- Güerri-Fernández RC, Nogués X, Quesada Gómez JM, et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue material properties in atypical femoral fracture patients and controls. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 162–8.
- Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364: 1728–37.
- Wang J, Ward M, Bhattacharyya T, et al. Adherence to oral bisphosphonates and the risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures among US Medicare beneficiaries with part D coverage. *J Bone Mineral Res* 2013; 28 (Suppl. 1): Abstract LB-MO23.
- Adams A, Xue F, Wang J, et al. Atypical femoral fracture risk factors: a population-based case-control study. *J Bone Mineral Res* 2013; 28 (Suppl 1): Abstract FR 0342.
- Odvina CV, Zerwekh JE et al. Severely suppressed bone turnover: a potential compli-

cation of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–301.

21. Zanchetta MB, Diehl M, Buttazzoni M et al. Assessment of bone microarchitecture in postmenopausal women on long-term bisphosphonate therapy with atypical fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 999–1004.

22. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 553–60.

23. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism* 2014; 63: 20–31.

24. Chen HY, Lin CC, Chiu YL et al. Serum fetuin A and chemerin levels correlate with hepatic steatosis and regional adiposity in maintenance hemodialysis patients. *PLoS One* 2012; 7: e38415.

25. Leistner DM, Seeger FH, Fischer A et al. Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 769–77.

26. Pietschmann P, Woloszczuk W, Panzer S, et al. Decreased serum osteocalcin levels in phenprocoumon-treated patients in phenprocoumon-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 66: 1071–4.

27. Van Haarlem LJ, Knapen MH, Hamulyák K, et al. Circulating osteocalcin during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1998; 60: 79–82.

28. Salam SN, Eastell R, Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: pathophysiology and diagnostic methods. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 1049–59.

29. Liu WC, Yen JF, Lang CL, et al. Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density. *Scientif World J* 2013; 837573.

30. Law PH, Sun Y, Bhattacharya SK et al. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 142–6.

31. Drinka PJ, Krause PF, Nest LJ, et al. Determinants of parathyroid hormone levels in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 328–31.

32. Fadini GP, Ferraro F, Quaini F et al. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration. *Stem Cells Transl Med* 2014; 3: 949–57.

33. Puar TH, Khoo JJ, Cho LW et al. Association between glycemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1493–7.

34. Lapane KL, Yang S, Brown MJ et al. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. *Drugs Aging* 2013; 30: 527–47.

35. Fronczek-Sokół J, Pytlík M. Effect of glimepiride on the skeletal system of ovariectomized and non-ovariectomized rats. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 412–7.

36. Turner MR, Camacho X, Fischer HD et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011; 342: d2238.

37. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement

from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* 2014; 79: 122–32.

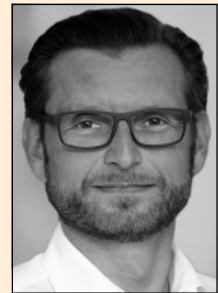
38. Ha YC, Baek JH, Ko YB et al. High mortality and poor morbidity after hip fracture in patients with previous vertebral fractures. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 547–52.

**OA Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz**

2000 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde an der Universität Wien – Dissertation: *Osteoporotische Frakturen unter Tamoxifen-Therapie. 2000–2004 Facharzttausbildung für Radioonkologie an der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie der Medizinischen Universität Wien. 2004–2009 Assistenzarzt für Innere Medizin in Facharzttausbildung mit Rotation in sämtliche Abteilungen des KH Barmherzige Schwestern Wien. 2009 Facharzt für Innere Medizin. 2014 Additivfacharzt Rheumatologie, Notarzt. 2016 Habilitation an der Medizinischen Universität Wien – Thema: „Treatment Options for Severe Postmenopausal and Male Idiopathic Osteoporosis“.*

2006 IOF-Zertifikat Osteodensitometrie (DVO Modul 1), 2009 Osteologe DVO Modul 2 + 3. Seit 2006 Teamkoordinator der klinisch-osteologischen Arbeitsgruppe Vinforce am KH Barmherzige Schwestern Wien. Seit 2009 Stationsführende Oberarzt der II. Medizinischen Abteilung im KH Barmherzige Schwestern Wien. Seit 2010 Leiter der Osteoporose-Ambulanz ebenda.

Klinische Forschung Osteologie: *Mikroarchitektur des Knochens bei jungen Patientinnen und Patienten mit Fragilitätsfrakturen, Knochenmineraldichte, Knochenqualität, neue therapeutische Ansätze. Klinische Forschung Rheumatologie: Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens bei chronisch entzündlichen und endokrinologischen Erkrankungen.*





# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)