

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

News-Screen Osteologie

Mikosch P

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskeletale Erkrankungen

2011; 18 (1), 36-38

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

Atypische bzw. diaphysale Femurfrakturen sind zunehmend zum Thema einer eventuell unerwünschten Komplikation von Osteoporosetherapien geworden. Atypische Femurfrakturen wurden insbesondere mit einer langjährigen Bisphosphonattherapie in Zusammenhang gebracht. Dieser Osteo-Screen möchte zu diesem Thema aktuelle Arbeiten präsentieren, die sich mit der Definition, den typischen Befunden, der Häufigkeit und möglicher Assoziationen mit Bisphosphonaten auseinandersetzen.

■ Oral Bisphosphonates and Risk of Subtrochanteric or Diaphyseal Femur Fractures in a Population-Based Cohort

Kim SY, et al. *J Bone Miner Res* 2010 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Bisphosphonates are the primary therapy for postmenopausal and glucocorticoid-induced osteoporosis. Case series suggest a potential link between prolonged use of bisphosphonates and low-energy fracture of subtrochanteric or diaphyseal femur, as a consequence of over-suppression of bone resorption. **Methods:** Using health care utilization data, we conducted a propensity score-matched cohort study to examine the incidence rates (IRs) and the risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures among oral bisphosphonate users compared with raloxifene or calcitonin users. A Cox proportional hazards model evaluated the risk of these fractures associated with duration of osteoporosis treatment. **Results:** A total of 104 subtrochanteric or diaphyseal femur fractures were observed among 33,815 patients. The estimated IR of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures per 1,000 person-years was 1.46 (95 % CI 1.11–1.88) among the bisphosphonate users and 1.43 (95 % CI 1.06–1.89) among raloxifene/calcitonin users. No significant association between bisphosphonate use and subtrochanteric or diaphyseal femur fractures was found (hazard ratio [HR] 1.03, 95 % CI 0.70–1.52), compared with raloxifene/calcitonin. Even with this large study size, we had little precision in estimating the risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in patients treated with bisphosphonates for longer than five years (HR 2.02, 95 % CI 0.41–10.00). **Conclusions:** The occurrence of subtrochanteric or diaphyseal femur fracture was rare. There was no evidence of an increased risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in bisphosphonate users, compared to raloxifene/calcitonin users. However, this study cannot exclude the possibility that long-term bisphosphonate use may increase a risk of these fractures.

■ Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur

Black DM, et al. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761–71.

Comment in:

- *N Engl J Med* 2010; 363:1083; author reply 1084–5.
- *N Engl J Med* 2010; 363:1083–4; author reply 1084–5.
- *N Engl J Med* 2010; 363:1084; author reply 1084–5.

- *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 420.
- *N Engl J Med* 2010; 362: 1825–7.

Abstract

Background: A number of recent case reports and series have identified a subgroup of atypical fractures of the femoral shaft associated with bisphosphonate use. A population-based study did not support this association. Such a relationship has not been examined in randomized trials. **Methods:** We performed secondary analyses using the results of three large, randomized bisphosphonate trials: the Fracture Intervention Trial (FIT), the FIT Long-Term Extension (FLEX) trial, and the Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial (PFT). We reviewed fracture records and radiographs (when available) from all hip and femur fractures to identify those below the lesser trochanter and above the distal metaphyseal flare (subtrochanteric and diaphyseal femur fractures) and to assess atypical features. We calculated the relative hazards for subtrochanteric and diaphyseal fractures for each study. **Results:** We reviewed 284 records for hip or femur fractures among 14,195 women in these trials. A total of 12 fractures in 10 patients were classified as occurring in the subtrochanteric or diaphyseal femur, a combined rate of 2.3 per 10,000 patient-years. As compared with placebo, the relative hazard was 1.03 (95 % confidence interval [CI], 0.06 to 16.46) for alendronate use in the FIT trial, 1.50 (95 % CI, 0.25 to 9.00) for zoledronic acid use in the HORIZON-PFT trial, and 1.33 (95 % CI, 0.12 to 14.67) for continued alendronate use in the FLEX trial. Although increases in risk were not significant, confidence intervals were wide. **Conclusions:** The occurrence of fracture of the subtrochanteric or diaphyseal femur was very rare, even among women who had been treated with bisphosphonates for as long as 10 years. There was no significant increase in risk associated with bisphosphonate use, but the study was underpowered for definitive conclusions.

■ Cumulative Alendronate Dose and the Long-Term Absolute Risk of Subtrochanteric and Diaphyseal Femur Fractures: A Register-Based National Cohort Analysis

Abrahamsen B, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 [Epub ahead of print].

Abstract

Context: Bisphosphonates are the mainstay of anti-osteoporotic treatment and are commonly used for a longer du-

ration than in the placebo-controlled trials. A link to development of atypical subtrochanteric or diaphyseal fragility fractures of the femur has been proposed, and these fractures are currently the subject of a U.S. Food and Drug Administration review. **Objective:** Our objective was to examine the risk of subtrochanteric/diaphyseal femur fractures in long term users of alendronate. **Design:** We conducted an age- and gender-matched cohort study using national healthcare data. **Patients:** Patients were alendronate users, without previous hip fracture, who began treatment between January 1, 1996, and December 31, 2005 ($n = 39,567$) and untreated controls, ($n = 158,268$). **Main Outcome Measures:** Subtrochanteric or diaphyseal femur fractures were evaluated. **Results:** Subtrochanteric and diaphyseal fractures occurred at a rate of 13 per 10,000 patient-years in untreated women and 31 per 10,000 patient-years in women receiving alendronate (adjusted hazard ratio [HR] = 1.88; 95% confidence interval [CI] = 1.62–2.17). Rates for men were six and 31 per 10,000 patient-years, respectively (HR = 3.98; 95% CI = 2.62–6.05). The HR for hip fracture was 1.37 (95% CI = 1.30–1.46) in women and 2.47 (95% CI = 2.07–2.95) in men. Risks of subtrochanteric/diaphyseal fracture were similar in patients who had received 9 yr of treatment (highest quartile) and patients who had stopped therapy after the equivalent of 3 months of treatment (lowest quartile). **Conclusions:** Alendronate-treated patients are at higher risk of hip and subtrochanteric/diaphyseal fracture than matched control subjects. However, large cumulative doses of alendronate were not associated with a greater absolute risk of subtrochanteric/diaphyseal fractures than small cumulative doses, suggesting that these fractures could be due to osteoporosis rather than to alendronate.

■ Subtrochanteric Fractures after Long-Term Treatment with Bisphosphonates: A European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report

Rizzoli R, et al. *Osteoporos Int* 2010 [Epub ahead of print].

Abstract

This paper reviews the evidence for an association between atypical subtrochanteric fractures and long-term bisphosphonate use. Clinical case reports/reviews and case-control studies report this association, but retrospective phase III trial analyses show no increased risk. Bisphosphonate use may be associated with atypical subtrochanteric fractures, but the case is yet unproven. **Introduction:** A Working Group of the European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis and the International Osteoporosis Foundation has reviewed the evidence for a causal association between subtrochanteric fractures and long-term treatment with bisphosphonates, with the aim of identifying areas for further research and providing recommendations for physicians. **Methods:** A PubMed search of literature from 1994 to May 2010 was performed using key

search terms, and articles pertinent to subtrochanteric fractures following bisphosphonate use were analysed. **Results:** Several clinical case reports and case reviews report a possible association between atypical fractures at the subtrochanteric region of the femur in bisphosphonate-treated patients. Common features of these 'atypical' fractures include prodromal pain, occurrence with minimal/no trauma, a thickened diaphyseal cortex and transverse fracture pattern. Some small case-control studies report the same association, but a large register-based study and retrospective analyses of phase III trials of bisphosphonates do not show an increased risk of subtrochanteric fractures with bisphosphonate use. The number of atypical subtrochanteric fractures in association with bisphosphonates is an estimated one per 1,000 per year. It is recommended that physicians remain vigilant in assessing their patients treated with bisphosphonates for the treatment or prevention of osteoporosis and advise patients of the potential risks. **Conclusions:** Bisphosphonate use may be associated with atypical subtrochanteric fractures, but the case is unproven and requires further research. Were the case to be proven, the risk-benefit ratio still remains favourable for use of bisphosphonates to prevent fractures.

■ Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research

Shane E, et al. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267–94.

Abstract

Reports linking long-term use of bisphosphonates (BPs) with atypical fractures of the femur led the leadership of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) to appoint a task force to address key questions related to this problem. A multidisciplinary expert group reviewed pertinent published reports concerning atypical femur fractures, as well as preclinical studies that could provide insight into their pathogenesis. A case definition was developed so that subsequent studies report on the same condition. The task force defined major and minor features of complete and incomplete atypical femoral fractures and recommends that all major features, including their location in the subtrochanteric region and femoral shaft, transverse or short oblique orientation, minimal or no associated trauma, a medial spike when the fracture is complete, and absence of comminution, be present to designate a femoral fracture as atypical. Minor features include their association with cortical thickening, a periosteal reaction of the lateral cortex, prodromal pain, bilaterality, delayed healing, comorbid conditions, and concomitant drug exposures, including BPs, other antiresorptive agents, glucocorticoids, and proton pump inhibitors. Preclinical data evaluating the effects of BPs on collagen cross-linking and maturation, accumulation of microdamage and advanced glycation end products, mineralization, remodeling, vascularity, and angiogenesis lend biologic plausibility to a potential association with long-term BP use. Based on published and unpublished data and the widespread use of BPs, the incidence of atypical fem-

oral fractures associated with BP therapy for osteoporosis appears to be very low, particularly compared with the number of vertebral, hip, and other fractures that are prevented by BPs. Moreover, a causal association between BPs and atypical fractures has not been established. However, recent observations suggest that the risk rises with increasing duration of exposure, and there is concern that lack of awareness and underreporting may mask the true incidence of the problem. Given the relative rarity of atypical femoral fractures, the task force recommends that specific diagnostic and procedural codes be created and that an international registry be established to facilitate studies of the clinical and genetic risk factors and optimal surgical and medical management of these fractures. Physicians and patients should be made aware of the possibility of atypical femoral fractures and of the potential for bilaterality through a change in labeling of BPs. Research directions should include development of animal models, increased surveillance, and additional epidemiologic and clinical data to establish the true incidence of and risk factors for this condition and to inform orthopedic and medical management.

Kommentar

Bisphosphonate stellen die am häufigsten verordnete, spezifische osteologische Therapievariante dar. Die verschiedenen Bisphosphonate konnten in diversen großen Studien eine Wirksamkeit in der Reduktion von vertebrealen und nicht-vertebrealen Frakturen belegen. Eine Reihe von Fallberichten bzw. Fall-Serien ergab jedoch nunmehr den Hinweis auf ein gehäuftes Auftreten von atypischen subtrochanteren bzw. diaphysalen Femurfrakturen unter langjähriger Bisphosphonattherapie, womit sich die Frage ergibt, inwieweit nicht ab einer gewissen Therapiedauer bei bestimmten Patientengruppen antiresorptive Therapien diese Komplikationen verursachen können.

Der aktuelle Osteo-Screen führt 3 aktuelle Studien (Kim et al., Black et al., Abrahamsen et al.) an, die sich mit der Häufigkeit von atypischen subtrochanteren bzw. diaphysalen Femurfrakturen auseinandersetzen. In allen großen Studien traten subtrochantere bzw. diaphysale Femurfrakturen selten auf, wobei alleine bei diesen 3 Studien noch eine deutliche Schwankungsbreite in der Größenordnung einer Zehnerpotenz von den einzelnen Arbeitsgruppen angegeben werden (2,3–31 auf 10.000 Patientennjahre). In der Studie von Kim et al., in der > 33.000 Personen untersucht wurden, zeigten sich insgesamt 104 subtrochantere bzw. diaphysale Femurfrakturen. Patienten mit Bisphosphonattherapie hatten im Vergleich zu jenen mit einer Therapie mit

Raloxifen bzw. Calcitonin etwa gleich häufig derartige Frakturen. Eine signifikante Assoziation zwischen atypischen Frakturen und Bisphosphonaten konnte nicht gefunden werden. In der Studie von Black et al., die > 14.000 Patienten aus 3 multizentrischen randomisierten Bisphosphonatstudien (FIT, FLEX, HORIZON PFT) in Richtung atypische Femurfrakturen analysierte, fanden sich ebenfalls lediglich 12 atypische Femurfrakturen. Im Vergleich Bisphosphonattherapie versus Placebo konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden, wobei die Autoren darauf verweisen, dass die Größe der untersuchten Population zu gering war, um eine definitive Aussage machen zu können. Die Studie von Abrahamsen et al., in der fast 40.000 Patienten mit Bisphosphonattherapie versus Placebo untersucht wurden, gibt zum erhöhten Risiko durch Bisphosphonattherapie konkretere Auskünfte: Bei Frauen waren unter Bisphosphonattherapie atypische Femurfrakturen fast 2× so häufig (HR 1,88; 95 %-CI: 1,62–2,17), bei Männern sogar 4× so häufig (HR = 3,98; 95 %-CI: 2,62–6,05). Interessanterweise war jedoch die Länge der Bisphosphonattherapie mit dem Auftreten von atypischen Femurfrakturen nicht assoziiert, womit der ursächliche Zusammenhang mit einer Bisphosphonattherapie damit wieder infrage gestellt wird.

Relevanz für die Praxis

Auch wenn in der Literatur immer wieder von atypischen Femurfrakturen unter Bisphosphonattherapie berichtet wird, scheinen derartige atypische Femurfrakturen sehr selten vorzukommen und eine eindeutige Assoziation mit Bisphosphonaten, insbesondere mit langjähriger Bisphosphonat-anwendung, scheint bislang noch nicht belegbar. Vielmehr können atypische Femurfrakturen auch bei Patienten ohne Bisphosphonattherapie vorkommen. In der Abwägung von möglicher Komplikation zu belegter Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei Osteoporose überwiegen eindeutig die positiven Effekte der Substanzgruppe zwecks Fraktur-reduktion. Dennoch ist für die klinische Praxis eine entsprechende Aufmerksamkeit in Richtung atypischer Frakturen einzufordern (z. B. auf Prodromalsymptome achten) und langjährige (> 5 Jahre) Osteoporosetherapien mit einer antiresorptiven Substanz sollten trotzdem kritisch hinterfragt werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch
Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie
I. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: peter.mikosch@wgkk.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)