

Orthopädische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock  
(Direktor: Prof. Dr. med. Wolfram Mittelmeier)

**„An sich ist nichts weder gut noch böse“<sup>1</sup>:  
Atypische Femurschaftfrakturen unter Bisphosphonattherapie -  
eine Frage der Zeit?**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med.)  
der Universitätsmedizin Rostock



Vorgelegt von  
Veronika Astrid Koeppen

München 2017

---

<sup>1</sup> "For there is Nothing either good or bad"  
Shakespeare, William; Hamlet Act 2, Scene 2, Vers 239



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen  
4.0 International Lizenz.

**Dekan:**

Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

**Gutachter:**

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ralf Skripitz

Zentrum für Endoprothetik, Fußchirurgie, Kinder- und Allgemeine Orthopädie

Roland Klinik Bremen

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Roth

Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie

Universitätsklinikum Leipzig

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Philip Gierer

Klinik und Poliklinik für Chirurgie

Universitätsmedizin Rostock

Datum der Einreichung: 04.07.2017

Datum der Verteidigung: 30.04.2018

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Ermüdungsbrüche am Menschen.....	1
1.2	Siegeszug und vermeintlicher Fall der Bisphosphonate.....	1
1.3	Hypothesen.....	3
1.4	Begleitendes Hintergrundwissen.....	4
1.4.1	Deskription der atypischen Femurschaftfrakturen.....	4
1.4.2	Pathophysiologie von Ermüdungsfrakturen.....	13
1.4.3	Knochenstoffwechsel.....	14
1.4.4	Bisphosphonate.....	15
2	Material und Methoden.....	20
2.1	Datenerhebung.....	20
2.1.1	Landesweite Erfassung von Patientendaten durch das schwedische Gesundheitsamt.....	20
2.1.2	Studienpopulation.....	20
2.1.3	Analyse des Patientenguts.....	24
2.2	Statistische Auswertung.....	30
2.2.1	Kohortenanalyse.....	30
2.2.2	Fall-Kontroll-Studie.....	31
3	Ergebnisse.....	34
3.1	Kohortenstudie.....	34
3.2	Fall-Kontroll-Studie.....	37
4	Diskussion.....	46
4.1	Sein oder Nichtsein- die Assoziation der Bisphosphonate mit Atypischen Femurschaftfrakturen.....	46
4.2	Jedes Ding hat seine Zeit- Risikowandel mit Dauer der Einnahme?.....	49
4.3	Brutus, auch du?- Nutzen versus Risiko.....	51
4.4	Ende gut alles gut- Osteoprotektive Wirkung auch nach Absetzen der Therapie?.....	52
4.5	Besser ein weiser Tor als ein törichter Weiser- Risiken abseits der Bisphosphonate.....	54
4.6	Behauptung ist nicht Beweis- Einschränkungen der Studie.....	56
4.7	Der Rest ist Schweigen- Die Quintessenz in der Bisphosphonattherapie bezogen auf atypische Femurschaftfrakturen.....	56
5	Zusammenfassung.....	58
6	Im Zusammenhang zur Dissertation publizierte Veröffentlichungen.....	60
7	Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Abkürzungen.....	62
7.1	Abbildungen.....	62
7.2	Tabellen.....	62
7.3	Abkürzungen.....	63
8	Literaturverzeichnis.....	64
10	Anhang.....	75
10.1	Exkurs.....	75
10.1.1	Ermüdungsbrüche in der Mechanik.....	75

10.1.2	Siegeszug und vermeintlicher Fall der Bisphosphonate in einer dramaturgischen Version.....	76
10.2	Positiver Ethikbescheid.....	79
11	Danksagung.....	80
12	Eidesstattliche Versicherung.....	81
13	Thesen der Dissertation.....	82

*Für meinen Papa*

# 1 Einleitung

## 1.1 Ermüdungsbrüche am Menschen

Zyklisch belastete Teile haben prinzipiell eine beschränkte Lebensdauer. In der Mechanik ist es nur eine Frage der Zeit, bis es zur Materialermüdung kommt (siehe Exkurs 10.1.1 im Anhang), im menschlichen Körper sind Ermüdungsbrüche (auch genannt Stressfrakturen) jedoch ein weit selteneres Phänomen. Das rührt daher, dass der menschliche Knochen durch stete Reparatur- und Umbauvorgänge dies weitestgehend verhindern kann. Nur wenn das Ausmaß oder die Frequenz der repetitiven Belastung die Kapazität der körpereigenen Reparaturmechanismen überschreitet, sehen wir auch beim Menschen Ermüdungsbrüche.

Dieses medizinische Phänomen wurde schon 1855 vom preußischen Arzt Breithaupt bei Soldaten der preußischen Armee beschrieben [36]. Durch die langen Fußmärsche (oft bepackt mit schwerem Gepäck und Kampfausrüstung) kam es zur Fraktur innerhalb der Ossa metatarsalia. Dies ist auch heute noch die häufigste Lokalisation eines Ermüdungsbruchs und wird passend Marschfraktur genannt. Ermüdungsbrüche treten meist in der unteren Extremität auf, da diese durch die Last der Körpermasse besonders beansprucht werden. Neben der Ossa metatarsalia ist vor allem die Tibia betroffen. Seltener tritt eine Stressfraktur in der Fibula, dem Os naviculare, dem Pelvis oder dem proximalen Femur auf [100]. Der gemeinsame Nenner ist, dass die meisten Patienten jung und athletisch sind, da sportliche Übungen und wiederholte Belastung der Auslöser eines Ermüdungsbruchs sind.

Umso überraschender war es für die Orthopäden, als sie „Ermüdungsfrakturen“ an der Femurdiaphyse älterer Damen sahen, ohne dass diese von einer vorangegangenen Überlastung berichteten. Wie kommt es dann, dass diese Knochenbrüche zumindest radiologisch denen eines Ermüdungsbruchs so ähnlich sind?

## 1.2 Siegeszug und vermeintlicher Fall der Bisphosphonate

Neun Jahre nach Zulassung der Bisphosphonate in den USA erschien 2005 der erste Fallbericht zu einer Patientin, die bilateral atraumatische Stressfrakturen erlitten hatte. Die Alendronattherapie wurde nebenbefundlich beschrieben. Die Pathophysiologie der Stressfrakturen wurde hier noch auf das metabolische Ungleichgewicht bei Osteoporose zurückgeführt [55]. Noch im selben Jahr brachte eine von Odvina et al. veröffentlichte Fallserie den Stein um atypische Femurschaftfraktur ins Rollen. Sie berichteten von 5 Patienten, welche nach 3-8 Jahren Alendronattherapie wegen ungewöhnlicher Brüche und verzögerter Frakturheilung vorstellig wurden. In den Knochenbiopsien fehlten nach Tetracyclinlabeling Zeichen der Knochenneubildung. Odvina et al. befürchteten, dass durch den „extrem

---

supprimierten Knochenumsatz“ das Risiko einer non-vertebralen Fraktur, oder deren verzögerte Heilung durch Langzeit Alendronattherapie steigt [83]. Außerdem ließ der Fakt, dass der extrem supprimierte Knochenumsatz im Menschen nicht mit den biochemischen Markern im Serum dafür korrelierte, die Forscher hellhörig werden. Diese Diskrepanz war nämlich schon früher bei Bisphosphonat-Studien an Tieren aufgefallen [128]. Weitere histologische Untersuchungen mit extrem supprimiertem Knochenumsatz folgten [11]. Die Befürchtung, dass eine Langzeitunterdrückung des Knochenumsatzes unter Bisphosphonaten zur Akkumulation von Mikroschäden führt, wurde laut [3].

2007 folgte eine weitere Patientenserie: Goh fand in seiner Fall-Kontroll-Studie mit 13 Patientinnen, die eine niederenergetische subtrochantäre Fraktur erlitten hatten, heraus, dass diejenigen, welche mit Alendronat therapiert wurden, jünger waren und oft unter prodromalen Schmerzen gelitten hatten. Die meisten Patientinnen zeigten an der Bruchstelle eine corticale Hypertrophie, und manchmal fand sich dieses Zeichen der Knochenermüdung sogar in der Corticalis des kontralateralen Femurs [52]. Es folgten weitere Berichte über diese besonderen Frakturen, in denen sich bestimmte Merkmale herauskristallisierten: niederenergetische, transversale Frakturen in der Schaftregion des Femurs; einer sonst ungewöhnliche Bruchstelle, da der Knochen dort vor allem aus Corticalis besteht [26, 30, 31, 55, 57, 68, 70, 79, 102, 132].

Doch atypische Femurschaftfrakturen sind selten. Wenn Sie dennoch von einem Orthopäden erkannt wurden, führten sie maximal zu einem Fallbericht mit meist nicht mehr als ein zwei Patienten. Nach einer gewissen Zeit wurde festgestellt, dass all die Patienten einige gemeinsame Kriterien hatten. Es kristallisierte sich eine Assoziation zu Osteoporose oder besser gesagt zu deren Therapie mit Bisphosphonaten heraus. Nun wurden auch die Endokrinologen und Rheumatologen darauf aufmerksam. Als klar wurde, dass atypische Femurschaftfrakturen kein temporäres Phänomen waren, sondern immer wieder von diesen speziellen Knochenbrüchen berichtet wurde, kam auch bei Epidemiologen Interesse für diese Fälle auf. Verschiedene epidemiologische Studien bestritten jedoch einen Zusammenhang des Auftretens von atypischen Frakturen mit Bisphosphonaten, indem sie lediglich Register hinsichtlich der Inzidenz von subtrochantären oder diaphysären Femurfrakturen und Bisphosphonateinnahme untersuchten [3, 4, 54, 63].

Dies führte zu einer intensiven Debatte, ob Bisphosphonate nun im Zusammenhang mit atypischen Femurfrakturen stehen oder nicht.

### **1.3 Hypothesen**

Die Fragestellung wie stark atypische Femurschaftfrakturen mit Bisphosphonaten assoziiert sind, soll in dieser Arbeit untersucht werden. Hierzu wurden folgende Hypothesen geprüft:

1. Das Risiko eine atypische Femurschaftfraktur wird durch Bisphosphonattherapie beeinflusst.
2. Das Risiko eine atypische Femurschaftfraktur wird durch die Dauer der Bisphosphonateinnahme beeinflusst.
3. Das Risiko eine atypische Femurschaftfraktur wird durch das Absetzen der Bisphosphonattherapie beeinflusst.
4. Das Risiko einer atypischen Femurschaftfraktur wird durch das Geschlecht des Patienten beeinflusst.
5. Das Risiko einer atypischen Femurschaftfraktur wird durch unterschiedliche Bisphosphonatpräparate unterschiedlich beeinflusst.

## 1.4 Begleitendes Hintergrundwissen

### 1.4.1 Deskription der atypischen Femurschaftfrakturen

Unter einer Fraktur versteht man eine komplette oder inkomplette (dann auch Fissur genannt) Kontinuitätsunterbrechung des Knochengewebes. Dabei werden die Ätiologie der Fraktur, der Entstehungsmechanismus, der Grad der Kontinuitätsunterbrechung, der Verlauf der Frakturlinien und die Anzahl der Bruchstücke berücksichtigt [80].

Atypische Femurschaftfrakturen sind eine separate Entität und grenzen sich klar von gewöhnlichen osteoporotischen Femurfraktur ab. Die niederenergetischen Frakturen ereignen sich entlang der Femurdiaphyse immer im lateralen Cortex [107, 112]. Ihr Aussehen ähnelt sehr dem einer Ermüdungsfraktur: Atypische Femurschaftfrakturen zeichnen sich durch eine corticale Verdickung (Kallusreaktion) an der Frakturstelle aus. Der Frakturverlauf ist in der lateralen Corticalis immer transversal; medial kann es zur Entstehung eines medialen Spikes kommen. Die Fraktur besteht meist aus zwei Fragmenten, gelegentlich kommen auch mehrere Bruchstücke vor, siehe Abbildung 1.



Abbildung 1: Eine atypische Femurschaftfraktur mit medialem Spike und 3 Fragmenten.

Eine atypische Femurschaftfraktur besteht klassischerweise nur aus 2 Fragmenten, jedoch sind auch mehrere Fragmente möglich, wenn zum Beispiel wie hier im Rahmen des Frakturereignisses der mediale Spike abbricht.

Diese Kriterien müssen alle gleichzeitig zutreffen, um eine atypische Femurschaftfraktur sicher zu identifizieren, siehe Tabelle 1 [107, 112]. Patienten befinden sich meist im höheren Lebensalter und klagen oft über Prodromalsymptome wie dumpfen Leisten- oder Hüftschmerz. Eine bilaterale Symptomatik ist im Vergleich zu gewöhnlichen osteoporotischen Frakturen nicht selten. Eine Assoziation zu Bisphosphonaten wird in der Literatur vermutet, jedoch wird der Grad der Kausalität heftig umstritten [107, 112].

Tabelle 1: Obligatorische Merkmale einer atypischen Femurschaftfraktur

<b>Obligatorische Merkmale</b>	
Lokalisation:	Entlang Femurschaft Laterale Corticalis
Frakturwinkel:	Lotrecht zu lateralen Corticalis (bei kompletten Frakturen kann sich ein medialer Spike bilden)
Lokale Kallusreaktion	Laterale Corticalis*
Keine Trümmerfraktur	(Kommt es bei kompletten Frakturen zum Abbrechen des medialen Spikes werden ggf. $\geq 3$ Fragmente toleriert)
Unfallhergang	Atraumatisch oder niederenergetisch (Sturz aus Standhöhe oder niedriger)
*laut ASBMR nur ein fakultatives Merkmal	

#### 1.4.1.1 Frakturmechanismus

Atypische Femurfrakturen sind eine Entität, welche bedingt durch ihr Verhalten (atraumatische Entstehung und schlechte Heilungstendenz) und Aussehen (lokaler Kallus und transversaler Bruchwinkel) Ermüdungsfrakturen ähneln. Sie differenzieren sich in ihrer Ätiologie klar vor der Entität traumatischer (atraumatischer/ niederenergetischer Unfallhergang), oder pathologischer Frakturen. Zwar treten atypische Femurschaftfrakturen ohne Einwirkung eines adäquaten Traumas auf, jedoch ist im Gegensatz zur klassischen pathologischen Fraktur nicht eine vorbestehende Knochenläsion (z.B. durch Knochenmetastasen, Osteogenesis imperfecta oder ausgeprägte Osteoporose) Ursache der Fraktur.

Ermüdungsfrakturen sind Knochenbrüche, welche nach submaximaler Belastung auftreten. Sie sind Folge eines unzureichenden strukturellen Umbaus, bei repetitiver unphysiologischer Belastung. Durch die Akkumulation von Mikroschäden bei wiederholter submaximaler Belastung kann es zur Fraktur des Knochens kommen, obwohl die einzelne Krafteinwirkung eigenständig keinen Knochenbruch provozieren würde [39]. Die langsame Entwicklung der atypischen Femurfrakturen äußert sich bei 70% der Patienten durch prodromale dumpfe Schmerzen (Leiste, Hüfte, Oberschenkel), die der Fraktur vorausgehen [2, 68, 113].

---

Letztendlich grenzt sich die atypische Femurschaftfraktur auch von gewöhnlichen Ermüdungsfrakturen ab. Während klassische Ermüdungsfrakturen vornehmlich auf Überlastung beruhen und vor allem bei Leistungssportlern oder Soldaten diagnostiziert werden, sind gestörte Reparaturmechanismen das Grundproblem der atypischen Stressfrakturen.

Einzigartig für Frakturen findet man bei atypischen Femurschaftfrakturen gehäuft bilaterale Ereignisse. In der Literatur wird eine bilaterale Symptomatik bei etwa einem Drittel der atypischen Femurschaftfrakturen angenommen [2, 68, 113]. Die Frakturen können gleichzeitig auftreten oder aufeinander folgen [116]. Das bilaterale Auftreten grenzt sich von einem fokalen Entstehungsmechanismus ab und deutet eher auf eine systemisch Pathogenese hin [5].

#### **1.4.1.2 Lokalisation**

##### *Femurdiaphyse*

Im Gegensatz zu osteoporotischen Frakturen des Femurs, welche meist im Oberschenkelhals lokalisiert sind, ereignen sich atypische Femurschaftfrakturen im Bereich der Diaphyse (von unterhalb des Trochanter minor bis hin zur supracondylären Ausweitung des Femurs) [113]. Entlang des Femurschaft treten die atypischen Femurschaftfrakturen bevorzugt 4cm und 18cm vom kleinen Trochanter entfernt auf und zeigen somit eine dichotome Verteilung [67]. Subtrochantäre oder Schaft-Frakturen des Femurs stellen generell nur einen kleinen Anteil aller Femurfrakturen dar, die meisten davon sind jedoch durch hoch energetische Traumata verursacht [53]. Salminen zeigte, dass bei niederenergetischen oder spontanen Knochenbrüchen 50% Spiralfrakturen sind, und etwa nur 20% einen transversalen Verlauf haben [98, 99]. Atypische Femurschaftfrakturen sind also in vielerlei Hinsicht eine Rarität, da sie sich im Bereich der Diaphyse ereignen und obendrein einen niederenergetisch bis atraumatischen Unfallhergang haben. Die Eigentümlichkeit dieser Lokalisation wurde schon betont, als in der Literatur zum ersten Mal atypische Femurschaftfrakturen angesprochen wurden: Odvina hob hervor, dass sich diese „atraumatischen Frakturen an atypischer Stelle“ befanden [83].

##### *Laterale Corticalis*

Zugbelastung beansprucht Knochen generell mehr als Druckbelastung [126]. Atypische Femurschaftfrakturen ereignen sich immer in der lateralen Corticalis, da dort der Knochen unter Zugspannung steht [126]. Die Zone der höchsten Zugspannung im Femur ist in der subtrochantären Region und dehnt sich bis etwa zur Mitte des Schaftes auf einem recht hohen Niveau aus. Unterhalb der Schaftmitte nimmt die Zugspannung rapide ab und schlägt letztendlich in Druckspannung um. Kochs grundlegende Untersuchungen der architektonischen und mechanischen Prinzipien des Femurs sind ein Meilenstein der

Biomechanik dieses Knochens [64]. Das Modell ist stark vereinfacht, denn weder Muskelkräfte, noch Biege- und Torsionsbelastung wurden in der Analyse beachtet [48]. Dennoch, obwohl Kochs historische Errungenschaften sich damals (vor über 100 Jahren) nur auf ein zweidimensionales mathematisches Modell bezogen, in welchem der Knochen mit nur einer einzigen Kraft auf das Caput femori belastet wurde, ist sie bis heute gültig, siehe Abbildung 2. Moderne Finite-Element-Modelle bestätigen die von Koch postulierte Belastungsverteilung, dass unter statischer Belastung sich die maximale Zugspannung im lateralen Cortex der subtrochantären Region befindet [88, 90].

Unter dynamischen Bedingungen wird die Belastung von einer Vielzahl von weiteren Faktoren erheblich beeinflusst. Die während des Bewegungsablaufes aktivierten Muskelgruppen, üben unterschiedliche Kräfte von variierender Stärke auf den Knochen aus. Außerdem muss die Anpresskraft des Hüft- und Kniegelenkes beachtet werden. Ferner führen selbst physiologischer Bewegungen schon zu einer nicht zu vernachlässigenden Biegung des Femurschaftes. Vor allem diese Biegung ist dafür verantwortlich, dass trotz Muskel- und Anpresskräfte die laterale Corticalis selbst während aktiver Tätigkeiten wie Gehen oder Treppensteigen vor allem in der subtrochantären Region stets auf Zug belastet wird [118].

LAWS OF BONE ARCHITECTURE

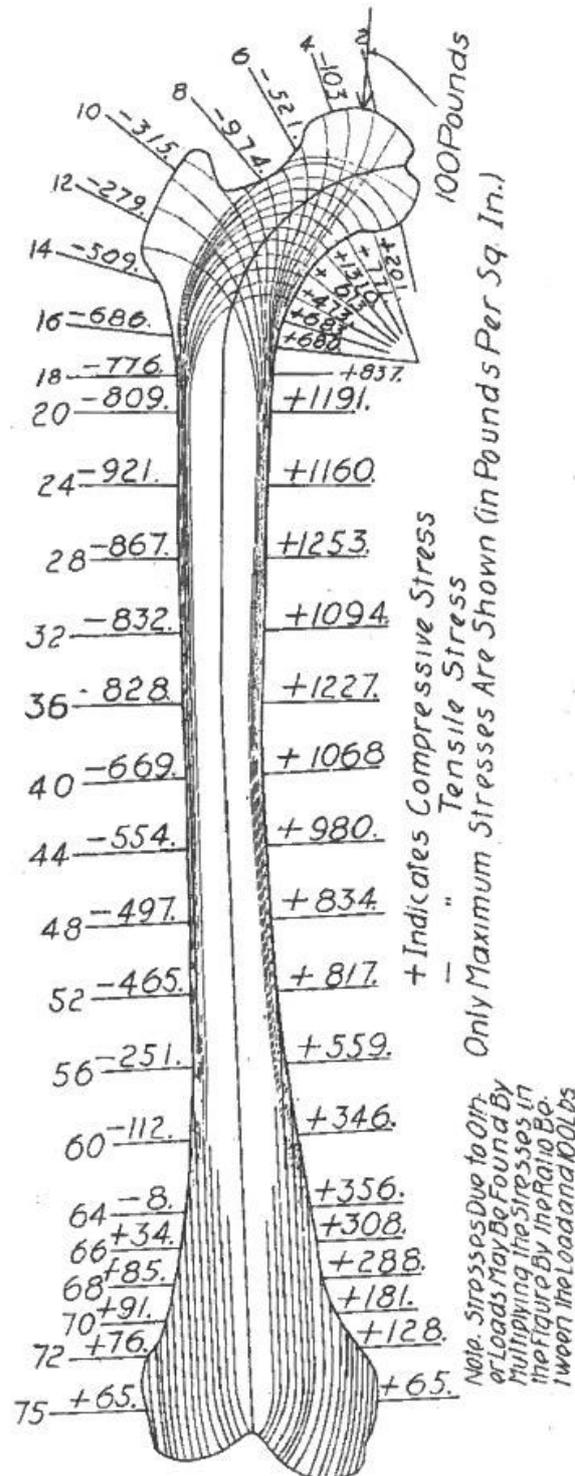


Fig. 18 Diagram of the computed lines of maximum stress in the normal femur. The section numbers correspond to the sections indicated in figure 14 and succeeding figures. The amounts of the maximum tensile and compressive stress at the various sections are given for a load of 100 pounds on the femur-head. For the standing position ('at attention') these stresses are multiplied by 0.6. For walking these stresses are to be multiplied by 1.6, and for running these stresses are to be multiplied by 3.2.

Abbildung 2<sup>2</sup>: Kochs Untersuchung zur Kraftverteilung entlang des Femurs:

Die höchste Zugbelastung ist lateralseitig im Bereich des proximalen Femurschafts.

<sup>2</sup> This material is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc. Koch JC. The laws of bone architecture. American Journal of Anatomy 1917;21(2):177-298.

### 1.4.1.3 Radiographisches Aussehen

Die besonderen Charakteristika der atypischen Femurschaftfrakturen grenzen sie klar von gewöhnlichen Frakturen des Femurschaftes ab [107]. So ist die corticale Kallusreaktion in atypischen Femurschaftfrakturen immer mehr oder weniger deutlich sichtbar, während eine solche Partikularität in herkömmlichen Frakturen nur selten zu sehen ist. Ähnlich häufig wird der horizontale Frakturverlauf mit den atypischen Femurfrakturen in Zusammenhang gebracht [95]. Dieses kennzeichnende Erscheinungsbild der lokalen Kallusreaktion und transversalen Bruchwinkel wird in der Literatur als determinierend für eine atypische Femurfraktur beschrieben und wurde vor allem im Zusammenhang mit Bisphosphonaten gesehen [51, 72, 79]. Die in herkömmlichen Femurschaftfrakturen so gewöhnlichen Trümmerfragmente (hochenergetischer Unfallhergang) lassen sich bei atypischen Frakturen jedoch nicht nachweisen, siehe Abbildung 3 [95].

#### *Transversaler Frakturverlauf*

Wechselnde mechanische Belastung ruft einen langsam voranschreitenden Schädigungsprozess hervor, welcher zunächst lotrecht zur einwirkenden Kraft verläuft. Die auf den Femur wirkenden Kräfte sind parallel zur Knochenachse ausgerichtet. Daraus geht hervor, dass der Frakturspalt stets perpendicular zu den verursachenden Kräften von lateral nach medial voranschreitet. Der Frakturwinkel beträgt  $89\pm 10^\circ$  [107]. Im Vorfeld zur klinisch symptomatischen Fraktur kann auf Röntgenbildern und besonders in der Magnetresonanztomographie (MRT), der sich von lateral entwickelnde Frakturspalt als „dreaded black line“ diagnostiziert werden [89].

Die relativ klare und gerade Frakturlinie grenzt sich stark von anderen Frakturen dieser Region ab [43]. Folglich stellt sich eine inkomplette atypische Femurschaftfraktur als transversaler Bruchspalt in der lateralen Corticalis dar. Eine komplette Fraktur ist oft mit einem medialen Spike assoziiert [107, 112, 113]. Dieser „Spike“ darf nicht mit der gewöhnlichen Zacke verwechselt werden, die man bei einer Spiralfaktur sieht. Ein medialer Spike besteht nur, wenn sich nach anfänglich transversalem Verlauf die Fraktur plötzlich in einem anderen Winkel fortsetzt, siehe Abbildung 3.



Abbildung 3: Transversaler Frakturverlauf mit medialem Spike.

Die zunächst horizontal verlaufende Frakturlinie wechselt abrupt ihre Richtung und läuft in einem medialen Spike aus.

*Lokale Kallusreaktion*

Die sich langsam entwickelnde atypische Stressfraktur geht mit einer lokalen Kallusbildung einher, siehe Abbildung 4 [107, 112, 113]. Sobald die Mikrorisse die äußere Corticalis durchbrechen, beginnen die Osteoblasten des Periosts Knorpel und Geflechtknochen zu bilden [43]. Diese Gewebebrücke kann man unter Umständen schon im frühen (nicht kalzifizierte) Stadium im MRT erkennen [89]. Diese für einen Reparaturversuch beweisende Auftreibung der Corticalis ist erst im kalzifizierten Stadium auch auf Röntgenbildern sichtbar, siehe Abbildung 5.



Abbildung 4: Eine komplette atypische Femurschaftfraktur mit deutlicher Kallusreaktion.



Abbildung 5: Eine inkomplette atypische Femurschaftfraktur mit deutlicher Kallusreaktion.

Nicht immer ist der Frakturspalt im Sinne einer "dreaded black line" so deutlich zu sehen wie auf diesem Röntgenbild, sondern in den Anfangsstadien nur mittels MRT darstellbar.

---

#### 1.4.1.4 Histologische Beschaffenheit des Knochens bei atypischen Femurschaftfrakturen

##### *Im Beckenkamm*

Als Odvina erstmals von atypischen Frakturen berichtete, untersuchte er Beckenkammbiopsien dieser 5 Patienten mit Femurfrakturen, welche 3-8 Jahre mit Alendronat therapiert wurden, histomorphometrisch. Die Knochenmasse war verringert, aber besonders auffällig war die extrem inhibierte Knochenneubildung (fast 100- mal geringer als bei gesunden postmenopausalen Frauen), welche sich in der absoluten Absenz von doppelreihigen Tetrazyclin-Markern zeigte. Dieser Befund wurde als extrem supprimierter Knochenumsatz (severly suppressed bone turnover) beschrieben, wie man ihn sonst nur von langzeitdialysierten Patienten kennt. Bei nahezu zellfreier Knochenoberfläche war die Knochenneubildungsrate enorm verringert, die Bildung vom Matrixgewebe hochgradig behindert und die Knochenresorption geschmälert [83].

Weitere Fallberichte bestätigten den Befund und fanden im Zusammenhang mit atypische Femurschaftfrakturen und der Einnahme von Bisphosphonaten einen erheblich unterdrückten Knochenstoffwechsel [132]. Beckenkammbiopsien von 15 Patienten mit atypischer Femurschaftfraktur, welche mehrere Jahre Bisphosphonate eingenommen hatten, zeigten, dass die 10 Patienten mit erheblich erniedrigter Knochenstoffwechselrate über einen signifikant längeren Zeitraum Bisphosphonate eingenommen hatten [10]

Verglich man mit Hilfe von Nanoindentierung und quantitativer Rückstreuелеktronenkontrast-Rasterelektronenmikroskopie die Härte und den Mineralgehalt der Knochen von Patienten mit extrem supprimierter Knochenneubildung, so zeigten die Beckenkammbiopsien dieser Patienten eine homogenere Komposition bei starrerem Materialbeschaffenheit [125].

##### *An der Frakturstelle*

Es gibt nur wenige histologische Befunde zu Biopsien, die direkt an der Bruchstelle einer atypischen Femurschaftfraktur entnommen wurden. Bei inkompletten Frakturen ist der Bruchspalt etwa 180µm weit. Manchmal zweigen vom Hauptriss kleinere Fissuren in den umgebenden Knochen ab. Im Frakturspalt befindet sich ein nicht näher zu differenzierendes amorphes Material ohne Zellrückstände und ohne Mineralisierung [109]. Auffallend ist das komplette Fehlen von intracorticalem Remodeling oder irgendeiner neugeformten Substanz im Frakturspalt [14, 56]. Ferner wurde eine verminderte Anzahl an Osteozyten beschrieben [14, 70]. Es gibt sowohl Berichte, in denen eine komplette Abwesenheit von Osteoklasten festgestellt wurde [70, 109], als auch Fälle in denen viele Osteoklasten in der unmittelbaren Nähe des Frakturspalts gefunden wurden, jedoch kaum Osteoklasten ab 7mm Entfernung vom Frakturspalt [14]. Allerdings zeigten einige dieser Osteoklasten eine pathologische Morphologie wie Ablösung von der Knochenoberfläche und überdimensionale Zellgröße [14].

---

Der den Frakturspalt umgebende Knochen zeigt im Vergleich zum Riss selbst Zeichen vom Knochenumbau mit Resorptionslakunen und Faserknochen in verschiedenen Mineralisationsstadien [109].

## **1.4.2 Pathophysiologie von Ermüdungsfrakturen**

### **1.4.2.1 Microarchitektur und Mikroläsionen**

Die Entstehung von Mikrorissen ist ein durchwegs physiologisches Geschehen im gesunden Knochen. Beim Aufbau des Kochens muss man sich vor Augen halten, dass es nicht oberstes Ziel ist, überproportional hoher Maximalbelastung standzuhalten, vielmehr ist es wichtig, dass die auf den Knochen einwirkenden Kräfte absorbiert werden, um einen kompletten Bruch zu verhindern oder zu verzögern. Sekundäre Osteone in der Corticalis führen zu einer Heterogenität der sonst lamellar aufgebauten Struktur. Dies ermöglicht zwar die Bildung von Mikrorissen, diese sind jedoch als physiologisch und funktionell anzusehen. Ihre Entstehung und ihr Wachstum können die einwirkenden Kräfte partiell absorbieren und verhindern so, dass es zu vollständigen Frakturen kommt [44].

Des Weiteren unterbricht die Heterogenität der Corticalis den Verlauf von Mikrorissen, so dass diese sich nicht weiter fortsetzen können. Wenn ein Riss in seinem Verlauf bis an die Zementlinie eines Osteons wächst, ist es wahrscheinlich, dass er an dieser Barriere zum Stillstand kommt [12]. So gewinnt der Körper Zeit, um die Läsionen zu beheben [133].

### **1.4.2.2 Entstehung von Ermüdungsfrakturen**

Normalerweise verhindern ständig ablaufende Reparatur- und Umbaumechanismen die Entstehung von Ermüdungsfrakturen aus Mikroläsionen: Osteoblasten bilden neue Knochensubstanz, während Osteoklasten die beschädigte Substanz abtragen. Wenn das Gleichgewicht zwischen der Entstehung von Mikrorissen und deren Reparatur aus dem Lot gerät, dann führt repetitiver Belastung zur Akkumulation von Mikroläsionen und damit zur kontinuierlichen Schwächung des Knochens und schlussendlich zur dessen Fraktur [27].

### **1.4.2.3 Heilung von Ermüdungsfrakturen**

Ermüdungsfrakturen weisen eine schlechte Heilungstendenz mit verzögerter oder insuffizienter Konsolidation. Dies ist multifaktoriell bedingt. Bei einem gewöhnlichen Bruch induziert die auf die Fraktur folgende inflammatorische Phase die Zellmigration, Zellproliferation und Zelldifferenzierung. Neben den lokalen Effekten wird dadurch auch eine systemische Entzündungsreaktion hervorgerufen, so dass der gesamte Organismus zur Frakturkonsolidation beitragen kann. Bei einer nicht dislozierten Ermüdungsfraktur mit engem Bruchspalt fällt die Entzündungsreaktion deutlich geringer aus. Ohne eine starke initiale Inflammation, fällt auch die Induktion der Heilungsprozesse schwächer aus.

---

Insuffizienzfrakturen heilen durch gezieltes Remodeling. Osteozyten entlang des Mikrorisses werden apoptotisch, was wiederum durch erhöhte Freisetzung von Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL) die Reparaturkaskade einleitet [53].

Eine weitere bedeutende Einflussgröße ist die interfragmentäre Belastung. Laut Perren stiegen die Kräfte durch mechanische Belastung, die auf den Bereich zwischen den Frakturfragmenten wirken, umso mehr an, je enger der interfragmentäre Bereich ist. Sprich, die Deformationsintensität in einem engen Frakturspalt ist schon bei Mikrobewegungen groß, weswegen die Heilung verzögert voranschreitet [34, 86]. Im engen Frakturspalt einer atypischen femoralen Ermüdungsfraktur von etwa 100 $\mu$ m [14], ist die Deformationsintensität somit extrem hoch. Dies führt zu einer mechanisch induzierten Zerstörung von Zellen, die zur Konsolidierung des Bruchs einwandern [34, 86].

### **1.4.3 Knochenstoffwechsel**

Aus der Mechanik sind Ermüdungsbrüche nach wiederholter Belastung ein bekanntes Phänomen. Unter stetigem Lastwechsel ist es nur eine Frage der Zeit bis es zum Materialversagen kommt. Im menschlichen Knochen sind Ermüdungsbrüche trotz lebenslanger Belastung vergleichsweise selten. Nebst dem speziellen Aufbau und der Strukturbeschaffenheit des Knochens ist es das Zusammenspiel mit den ständig ablaufende Reparations- und Umbauvorgängen, welche die dauerhaft Funktionalität des Knochens garantieren [133]. Dieses Remodeling unterteilt man in stochastischen Umbau (Kalziumhomöostase) und gerichteten Umbau (Reparatur von Mikroschäden  $\rightarrow$  Anpassung an mechanische Belastung) [62]. Remodeling ist ein biologischer Regulationsprozess, der durch die Mechanosensitivität der Osteozyten gesteuert wird [129].

#### **1.4.3.1 Knochenstoffwechsel im höheren Alter**

Im Alter mindert sich der Knochenumsatz, vor allem die knochenbildende Komponente. So kommt es zu einem zunehmenden Verlust an Knochenmasse. Dadurch bedingt kommt es ferner zur Zerstörung der Mikroarchitektur, so dass die Qualität des Knochens nachlässt [62]. Exzessive Mineralisation und Kollagenvernetzung führen ferner zu einer gesteigerten Sprödigkeit des Knochens [43].

#### **1.4.3.2 Stochastisches Remodeling**

Fortwährende Umbauvorgänge schützen den Knochen vor Verschleißschäden und passen den Knochen spezifisch an biomechanische Belastung an (Wolffsches Gesetz).

Dies wird durch Abermillionen von mikroskopischen Knochenbaustellen Bone metabolic units (BMU) ermöglicht. An einer Seite der BMU tragen Osteoklasten in drei bis fünf Wochen den Knochen ab, während auf der anderen Seite Osteoblasten das entstehende Loch über drei bis fünf Monate zumauern. Osteoblasten und Osteoklasten einer solchen Einheit arbeiten eng

zusammen und stehen in stetigem Kontakt zueinander [29]. Der neu entstandene Knochen einer BMU gewinnt anschließend durch zunehmende Mineralisation und Reifung des Kollagens weiter an Stärke: Hydroxylapatitkristalle lagern sich ab und die Kollagenfibrillen werden verknüpft [43].

#### **1.4.3.3 Gerichteter Umbau von Mikroschäden**

Neben dem oben beschriebenen Grundumsatz des Knochens, welcher kontinuierlich abläuft, spielen auch die gerichteten Reparaturvorgänge eine wichtige Rolle.

In tierexperimentellen Studien konnten diese Vorgänge bei der Reparatur von Ermüdungsbrüchen schon genauer untersucht werden: Mikroläsionen aktivieren gerichteten Knochenumbau, besonders in der Corticalis [39]. Um die Reparaturmechanismen in Gang zu setzen, ist die durch den Ermüdungsschaden ausgelöste Apoptose der Osteozyten ausschlaggebend [129]. Dabei sind es jedoch nicht die um den Riss angeordneten apoptotischen Osteozyten selbst, welche die zielgerichtete Resorption initiieren. Sie werden nämlich von einer andern Osteozytenpopulation umsäumt, welche sich im Abstand von 50-350µm vom Riss befinden. Diese vitalen Osteozyten induzieren Knochenresorption, indem sie Botenstoffe der Osteoklastogenese wie RANK-L und Vascular endothelial growth factor (VEGF) exprimieren, während hemmende Faktoren der Osteoklastendifferenzierung wie Osteoprotegerin runter reguliert werden [22].

Jedoch sollte diese Aussage nicht zu generell verstanden werden, denn hierbei muss man zwischen linearen Mikrorissen und diffusen Mikroläsionen unterscheiden. Mikrorisse zeigen eine gezielte Reparatur durch intracorticale Resorption entlang der Läsion. Bei diffuser Schädigung bleibt diese Resorption aus und demzufolge ist die Ausbesserung des Defekts in diesem Fall auch weit ineffektiver [114]. Histologisch ist dies nebst der verminderten Resorptions-fläche, auch anhand der verminderten Anzahl an atypisch und apoptotisch verformten Osteozyten, welche ausschlaggebend zur Initiierung der Reparaturvorgänge sind, ersichtlich [111].

#### **1.4.4 Bisphosphonate**

Bisphosphonate sind neben einer Basistherapie mit Cholecalciferol und Kalzium die meist verschriebene medikamentöse Therapie bei Osteoporose, der häufigsten Knochenerkrankung im höheren Lebensalter. Bisphosphonate lagern sich an der Knochenoberfläche ab und binden an Hydroxylapatitkristalle. Dort werden sie von Osteoklasten phagozytiert und führen dann zu einer Apoptose eben dieser Zellen, indem sie das Schlüsselenzym Farnesylpyrophosphatsynthase des Mevalonsäure-Signalweges inhibieren [62]. Bei Osteoporose bauen die Osteoklasten einer BMU Knochen schneller ab, als wie Osteoblasten ihn wieder aufbauen können. Durch die Hemmung der Osteoklasten wirkt diese antiresorptive Therapie dem Ungleichgewicht zugunsten der Knochenresorption innerhalb der BMU

entgegen. Hierdurch wird temporär ein neues Ungleichgewicht zugunsten der Osteoblasten geschaffen. Letztlich (nach 3-6 Monaten) werden auch die Osteoblasten gehemmt, da diese auf eine wechselseitige Kommunikation mit Osteoklasten angewiesen sind. Dieser initiale Zeitraum, reicht jedoch aus um eine Erhöhung von 3-5% der Bone mineral density (BMD; Knochendichte) zu erreichen [43]. Schlussendlich wird der gestört gesteigerte Knochenstoffwechsel verlangsamt bis angehalten, so dass der Knochen seine ursprüngliche funktionelle Bauweise konserviert. Ferner wird die frakturpräventive Wirkung der Bisphosphonate durch Steigerung der Knochenmasse und deren Mineralisation erreicht [47]. Die osteoprotektive Wirkung der Bisphosphonate wurde in mehreren großen randomisierten Studien bestätigt [18, 22, 41]. Da Bisphosphonate hochaffin zur mineralisierten Knochensubstanz sind und eine feste Bindung mit den Hydroxylapatitkristallen bilden, werden sie langfristig im Knochen gespeichert. So haben Bisphosphonate eine lange Halbwertszeit und können auch nach Absetzen der Medikation ihre Wirkung nachhaltig fortsetzen. Es kann demgemäß zur langfristigen Unterdrückung des Knochenstoffwechsels kommen [113].

#### **1.4.4.1 Einfluss der Bisphosphonate auf die organische Matrix (Knochenhärte)**

Die organische Matrix ist der bestimmende Faktor für die Härte des Knochens. Bisphosphonate haben wechselseitige Wirkungen auf die organische Matrix. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass ein Jahr Bisphosphonattherapie an Hunden die nichtenzymatische Glycolisierung steigert. Es kommt zu vermehrter Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGE) [6, 123]. Ferner wird die posttranslationale Kollagenreife und Kollagenvernetzung modifizieren [7]. Dies steigert zwar die Festigkeit im Knochen, jedoch um den Preis von verminderter Elastizität und erhöhter Brüchigkeit des Materials, siehe Tabelle 2 [124, 127].

#### **1.4.4.2 Einfluss der Bisphosphonate auf die Mikroarchitektur (Knochenstruktur)**

Bisphosphonate vermindern die Porosität von corticalem Knochen [24]. In Hunden wurde nach Bisphosphonattherapie ein Verschmälerung und teilweise komplette Auffüllung der Haverskanäle beobachtet [6]. Ferner war die Anzahl der Osteone verringert. Dies führt zu einer geminderten Heterogenität des Materials. Mit Hilfe des Fourier-Transform-Infrarotspektrometers (FTIR) wurden die Beckenkammbiopsien von postmenopausalen Patientinnen, die über drei Jahre entweder mit Alendronat oder einem Placebo behandelt worden sind, untersucht. Unter Alendronat war der Mineralgehalt der Corticalis signifikant erhöht und die Gewebsheterogenität vermindert [25]. Ein weiterer Vergleich mit FTIR von an der Bruchstelle entnommen proximalen (intertrochantär und subtrochantär) Femurfrakturbiopsien zeigte, dass Patientinnen mit Bisphosphonatmedikation eine homogenere und uniformere Materialstruktur aufwiesen [40]. Im gesunden Knochen würde einem Mikroriss z.B. von den verschiedenen Dichtegraden der Knochensubstanz Einhalt

---

geboten, wenn er etwa an eine Zementlinie gerät [43]. Je homogener die Knochenmatrix ist, desto uneffektiver werden Risse innerhalb des Knochens aufgehalten. Dadurch nehmen Risse schneller ein für das Frakturrisiko kritisches Ausmaß an, siehe auch Tabelle 2 [113].

#### **1.4.4.3 Einfluss der Bisphosphonate auf die Remodelingrate (Anpassungs- und Reparations-fähigkeit des Knochens)**

Der exzessive Knochenumsatz bei Osteoporose resultiert in microarchitektonischem Verfall und Verlust an Knochenmasse. Bisphosphonate wirken dem osteoporotischen Frakturrisiko entgegen, indem sie den gesteigerten Knochenumsatz supprimieren. Jedoch schon 1995 zu der Zeit als Tiludronat zugelassen wurde, wurde über das potentielle Risiko der eingeschränkten Reparaturmechanismen und Akkumulation von Stressläsionen diskutiert [78]. In präklinischen Studien zu Alendronat wurde die verminderte Belastbarkeit des Knochens demonstriert [8].

Eine histologische Untersuchung von 89 Beckenkammbiopsien an Patientinnen unter Ibandronat bestätigt die geminderte Remodelingrate [92]. Jedoch ist diese Suppression des Knochenumsatzes auf mehreren Ebenen mit einem erhöhten Anfall von Mikroschäden assoziiert [73]. Eine klinische Querschnittsstudie verglich Beckenkammbiopsien von 66 postmenopausalen osteoporotischen Patientinnen histomorphometrisch. Die Frauen hatten entweder eine positive Bisphosphonat-Medikamentenanamnese oder wurden noch nie mit einem knochenwirksamen Medikament behandelt. Frauen unter Bisphosphonattherapie neigten zu einem niedrigen BMD und im höherem Alter zur Akkumulation von Mikroschäden [119]<sup>3</sup>. Auf mikroskopischer Ebene kann man erkennen, dass der stillstehende Knochenumsatz eine vollständige Mineralisation der Osteone in der Corticalis zulässt. Neben der schon oben angesprochenen Homogenität, die hierdurch zusätzlich verstärkt wird, inhibierte die „über“-ausgehärtete Knochenstruktur auch die Bildung von Tochterissen an der Spitze einer Mikrofissur. Tochterisse wiederum sind ein essenzieller Schutzmechanismus, um die Energie eines Mikrorisses zu zerstreuen und abzubauen. Ettinger vermutet, dass die fehlende Auslenkung des Mutterisses unter anderem für das besonders geradlinige Vorschreiten des Frakturspaltes verantwortlich ist [43]. Ferner schwächen diese Mikrorisse den Knochen und ermöglichen damit einen Teufelskreis, in dem bereits bestehende Mikroschäden weitere Riss- und Spaltbildung fördern, siehe Tabelle 2 [113].

---

<sup>3</sup> Die Ergebnisse sollten jedoch unter Kenntnisnahme folgender Vorbehalte betrachtet werden: Einerseits ist die Zugänglichkeit durch die Invasivität, mit welcher Humanproben entnommen werden können begrenzt, andererseits sind die Methodik der Entnahme und Aufbereitung mit Mikrorissartefakten behaftet. Ferner muss angenommen werden, dass im Beckenkamm im Vergleich zu lasttragenden Knochen wie dem Femur nur im begrenzten Ausmaß Mikrorisse akkumulieren. [32].

Tabelle 2: Positive und negative Wirkmechanismen der Bisphosphonate.

<b>Bisphosphonate</b>	<b>Positive Wirkung</b>	<b>Negative Nebenwirkung</b>
Anzahl an BMUs↓	Knochendichte ↑ Knochenmineralisation ↑ Knochenfeste ↑	Homogenität ↑ Knochenversprödung ↑ Knochensteife ↑
Remodeling ↓↓	Knochenverlust ↓ Strukturzerfall ↓	Akkumulation Mikroschäden ↑ Heilung Mikroschäden ↓
Kollagenvernetzung ↑ Kollagenreife ↑	Knochenfeste ↑	Vermehrt AGE Anfall ↑ Knochensteife ↑
<b>Gesamteffekt</b>	<b>Erhalt der:</b> - funktionellen Bauweise - Knochenmasse	<b>Zyklische Belastbarkeit ↓</b> <b>Anpassungsfähigkeit↓</b>

#### 1.4.4.4 Einfluss der Bisphosphonate auf Knochenheilung

Die Heilung gewöhnlicher Frakturen wird durch Bisphosphonate nicht maßgeblich beeinträchtigt [46, 87]. Es wird konstatiert, dass Patienten unter Bisphosphonattherapie bei Ermüdungsfrakturen eine verschlechterte Frakturheilung aufweisen. Die Untersuchung einer Knochenbiopsie, welche direkt an der Bruchstelle einer atypischen Femurfraktur (2-jährige Alendronat Anamnese) entnommen wurde, zeigte Osteoklasten mit deutlich abnormaler Morphologie [131]. Diese gestörte osteoklastäre Funktion im Zusammenhang mit Bisphosphonaten wurde auch in einer experimentellen Studie an Ratten demonstriert. Kidd et al. zeigen, dass Risedronat zu einer signifikant beeinträchtigten intracorticalen Resorption entlang des Frakturspaltes führt. Auch der Anteil an geheiltem Frakturspalt war im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen signifikant vermindert [122].

Ermüdungsbrüche heilen im Gegensatz zu normalen Brüchen an langen Röhrenknochen nicht durch sekundäre Knochenheilung (enchondrale Ossifikation), sondern durch primäre Knochenheilung (vor allem intracorticales Remodeling). Da Bisphosphonate das Remodeling reduzieren, können sie die Heilung von sich entwickelnden Ermüdungsbrüchen behindern. Ferner kommt hinzu, dass Bisphosphonate sich besonders an Stellen mit erhöhtem Knochenumsatz, wie z.B. Mikroschäden oder Frakturen, ablagern (ein Effekt, den sich die Technetium-99m Szintigraphie zu Nutzen macht). Wenn Bisphosphonate also an einer Stressfraktur akkumulieren (eventuell sogar in supranormalen Konzentrationen), dann würden

sie die intracorticalen Reparaturmechanismen beeinträchtigen und die Heilung kompromittieren [113].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Bisphosphonate über 2 verschiedenen Wege Mikrorissen beeinflussen. Zum einen verändert das Binden des Medikaments an die mineralisierte Matrix die Struktur des Knochens. Ferner supraaddiert sich hierzu der Remodeling inhibierende Effekt der Bisphosphonate, durch die lokale Akkumulation des Medikaments an Stellen mit hoher osteogenetischer Aktivität [5].

---

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenerhebung

Die Studie wurde von der Regionalen Ethikkommission in Linköping, Abteilung für experimentelle Medizin und Forschung, am 10. November 2011 bewilligt. Die Erlaubnis umfasste die Analyse der Patientendaten, ohne dass eine individuelle Zustimmung des Patienten gegeben werden musste, (siehe im Anhang 10.2 Positiver Ethikbescheid).

#### 2.1.1 Landesweite Erfassung von Patientendaten durch das schwedische Gesundheitsamt

Das schwedische Gesundheitsamt (Socialstyrelsen) ist eine Regierungsbehörde, die dem Ministerium für Gesundheit und Soziales unterstellt ist. Das Gesundheitsamt sammelt und analysiert alle Daten zur Gesundheit der Bevölkerung. Unter anderem findet man dort das schwedische Patientenverzeichnis hinterlegt. Hier werden sämtliche Daten zur stationären (alle Entlassungsdiagnosen seit 1987) und ambulanten Versorgung (Register seit 2001) geführt [28]. Außerdem führt es das schwedische Verzeichnis für Arzneimittelverschreibung. Dieses enthält die Informationen aller Patientendaten zur aktuellen Medikation sowie der Medikamentenvorgeschichte seit Juli 2005. So ist nachvollziehbar, wann genau und durch wen das Medikament verschrieben wurde und wie oft Rezepte eingelöst wurden.

Eine vollständige Verknüpfung der verschiedenen Verzeichnisse ist durch den Gebrauch der individuellen Personnummer möglich. Im Einwohnerregister ist jeder Schwede, sowie Einwohner, welche länger als ein Jahr in Schweden verweilen oder ein zu versteuerndes Gehalt beziehen, mit einer einzigartigen Personnummer erfasst. Jeder Arztbesuch, Krankenhausaufenthalt, jedes verschriebene Medikament bis hin zur Einlösung des Rezepts ist an die Personnummer des Patienten gekoppelt. Das Patientenregister hat durch seine akkurate Führung einen hohen positiven Vorhersagewert [15, 75]. Diese lückenlose Datenerfassung, macht das Erheben von demographischen Daten in Schweden besonders gut möglich.

Aus diesen Gründen erfolgte mit Unterstützung der orthopädischen Klinik der Universität Rostock die Studie in Schweden, an der Universitätsklinik Linköping, Abteilung für klinische und experimentelle Orthopädie (Universitetssjukhuset i Linköping, Institutionen för klinisk och experimentell medicin Ortopedi).

#### 2.1.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus allen Patienten (Männer und Frauen) zusammen, welche in der Zeit vom 01. Jan 2009- 31.Dez.2010 in einem schwedischen Krankenhaus mit

der Aufnahmediagnose Femurfraktur (ICD- 10 Diagnoseschlüssel S720-S724; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision) behandelt wurden und zu dem Zeitpunkt der Fraktur 55 Jahre oder älter waren. Zusätzlich wurden für die statische Auswertung auch die von Schilcher erhobenen Daten zu allen Frauen, welche in der Zeit vom 01. Jan. 2008- 31. Dez. 2008 in einem schwedischen Krankenhaus mit der Aufnahmediagnose Femurfraktur behandelt wurden und zu dem Zeitpunkt der Fraktur 55 Jahre oder älter waren, hinzugezogen [9, 108].

In der Zeit vom 2008-2010 erlitten laut dem Schwedischen Patientenverzeichnis, 38,747 Frauen und 11,578 Männer eine Fraktur des Femurs. Das Gesundheitsamt übermittelte auf Anfrage alle Patientennummern welche als Haupt- oder Nebendiagnose einen der folgenden ICD-10 Diagnoseschlüssel hatten:

- S72.2 Subtrochantäre Fraktur
- S72.3 Fraktur des Femurschaftes
- M84.3 F Stressfraktur Hüfte/Oberschenkel

Patienten mit den Diagnoseschlüsseln V01-V99 (Verkehrsunfall als äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität) wurden ausgeschlossen. Patienten, die während der Studiendauer mehr als eine Fraktur erlitten hatte, wurden unabhängig, ob diese ipsi- oder kontralateral aufgetreten war, nur für das erste Frakturereignis in unsere Daten aufgenommen.

Insgesamt 4,446 Frauen<sup>4</sup> und 1248 Männer hatten eine Fraktur im subtrochantären oder Schaftbereich des Femurs. All diese Patienten wurden in ihrer Gesamtheit als Studienpopulation untersucht.

Zusammen mit der Patientenummer erhielten wir auch die Information in welchem Krankenhaus und zu welchem Datum eine der oben genannten Diagnose gestellt wurde.

Alle 79 Krankenhäuser in Schweden wurden von uns kontaktiert. Erst wurde telefonisch mit der jeweiligen Leitung der Röntgenabteilung sichergestellt, dass die generelle Bereitschaft dazu bestünde, die Röntgenaufnahmen an uns weiterzuleiten. Anschließend erhielten die Kliniken ein Anschreiben, in welchen wir eine Liste mit den relevanten Personennummern, sowie das damalige Entlassungsdatum mitteilten, um sicherzustellen, dass uns die korrekten Bilder zugesandt werden. Außerdem spezifizierten wir welche Bilder im Rahmen der Studie für uns relevant sind: digitalisierte, präoperative Röntgenaufnahmen von Becken, Hüfte, Oberschenkel oder Knie. Das Bildmaterial konnte uns entweder direkt via Tele-Radiologie an den Server in Linköping weitergeleitet werden, oder es bestand auch die Möglichkeit, es uns in Form von CD oder DVD zukommen zu lassen.

Jedem Schreiben lagen eine Kopie des Bescheides der Ethikkommission, sowie eine Bestätigung des Gesundheitsamts bei.

---

<sup>4</sup> Diese Zahl bezieht sich auf gesamte Studienpopulation welche statistisch 2008-2010 untersucht wurde, der Anteil der Frauen aus dem Jahr 2009-2010 betrug 3,115.

Um die bestmögliche Kohärenz bei der Bewertung des Materials sicherzustellen, wurden alle Bildunterlagen digitalisiert auf einem separaten Forschungs-Dicom-Viewer analysiert (Sectra PACS Workstation IDS7, Version 14.3.0.481). Folglich wurden alle Bildgebungen welche uns teleradiologisch auf dem klinischen PACS erreichten (Sectra PACS Workstation IDS7, Version 12.5.0.264) an den Forschungs-Dicom-Viewer weitergeleitet. Auch sämtliche Patientendaten, die uns postalisch als CDs und DVDs zukamen, wurden manuell in den oben genannten PACS eingelesen.

Wenn das zugesandte Bildmaterial unvollständig oder fehlerhaft war, wurde das zuständige Krankenhaus nochmals kontaktiert. Die Einforderung der fehlenden Unterlagen erfolgte solange, bis fehlende Patientendaten minimiert waren und das Krankenhaus die Lücken begründen konnte. Insgesamt wurden die Krankenhäuser bei Rückfragen jedoch maximal 4-mal kontaktiert.

Für die Studienpopulation von 2009-2010 konnten wir die Röntgenbilder zu 4,265 der 4,361 Patienten von den verschiedenen Krankenhäusern landesweit sammeln. Die verbleibenden 96 Patienten wurden auf Grund von mangelnder Bildqualität (31 Patientinnen) oder fehlender Röntgenaufnahmen (65 Patienten) aus der Untersuchung ausgeschlossen. Nach Zusammenfügen der Daten aus Schilchers Vorarbeit [108] lagen insgesamt zu 5,342 Patienten (97%) die radiologischen Daten vor. Eine Übersicht zur Studienpopulation gibt Abbildung 6. Da sich die Röntgenabteilungen der verschiedenen Krankenhäuser freiwillig (teilweise gegen eine geringe Aufwandentschädigung) bereit erklärten, die Bilder weiterzuleiten, waren in einigen Fällen wiederholtes Anfragen notwendig, bis das Material vollständig in Linköping eingetroffen war. Insgesamt dauerte der Prozess 11 Monate, von Februar 2012 bis Januar 2013.

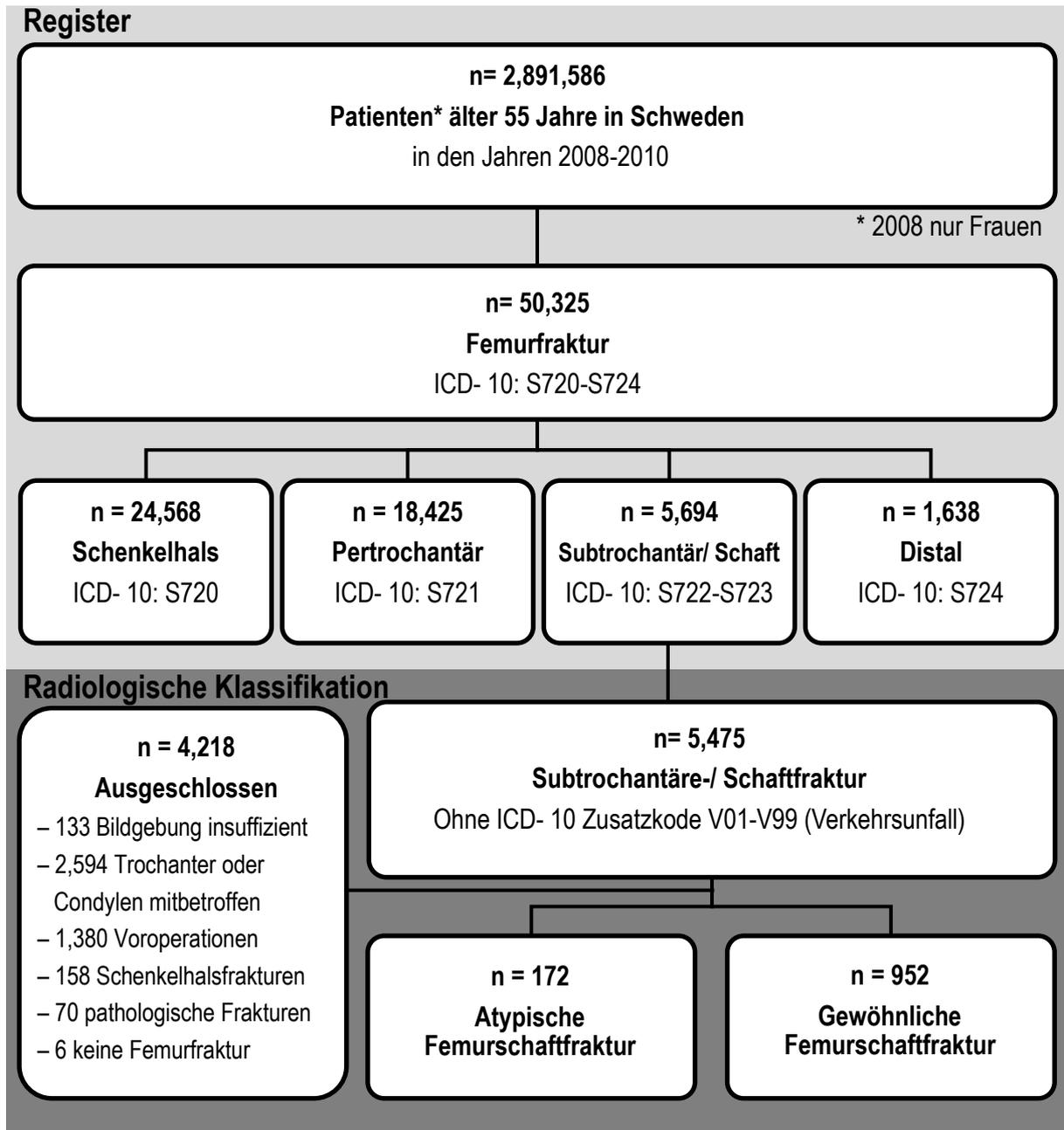


Abbildung 6: Herausfiltern der atypischen Femurschaftfrakturen innerhalb der Studienpopulation

### **2.1.3 Analyse des Patientenguts**

Das Bildmaterial aller Patienten wurde radiographisch ausgewertet. Während der kompletten Auswertung bestand absolute Unwissenheit über die Medikation oder Nebendiagnosen der einzelnen Patienten.

Ziel der Untersuchung war es, atypische Femurschaftfrakturen als Fälle sowie gewöhnliche Femurschaftfrakturen als Kontrollgruppe zu erfassen. Dafür wurden die Patienten anhand der Röntgenbilder in folgende Kategorien klassifiziert:

- a) Atypische Femurschaftfraktur
- b) Kontrollfraktur (gewöhnliche Femurschaftfraktur)
- c) Wahrscheinliche Stressfraktur
- d) Atypische Femurschaftfraktur unter biomechanisch veränderten Gegebenheiten
- e) Femurschaftfraktur mit erheblichem trochantärem Ausläufer
- f) Implantat im Femur
- g) Pathologische Fraktur
- h) Intertrochantäre Fraktur
- i) Pertrochantäre Fraktur
- j) Schenkelhalsfraktur
- k) Splitterfraktur
- l) Weitere Frakturen
- m) Keine Fraktur im Femur
- n) Kein Röntgenmaterial erhalten
- o) Ungenügendes Bildmaterial

- a) Eine **atypische Femurschaftfraktur** ist eine Fraktur, welche in ihrem Erscheinungsbild stark einer Ermüdungsfraktur ähnelt. Sie verläuft transversal durch die laterale Corticalis und zeigt an dieser Stelle eine periostale und/oder endostale Kallusreaktion. Die Fraktur darf weder durch den trochantären noch durch den condylären Anteil des Femurs verlaufen. Der Frakturverlauf kann bei einer kompletten Fraktur mit einem medialen Spike assoziiert sein, inkomplette Frakturen sind immer auf die laterale Corticalis beschränkt. Eine atypische Femurschaftfraktur besteht klassischerweise nur aus 2 Fragmenten, jedoch sind auch mehrere Fragmente möglich, wenn zum Beispiel der mediale Spike abbricht. Diese Definition richtete sich nach einer von uns vorangegangenen Untersuchung [107] und ist konform mit den überarbeiteten ASBMR Kriterien, siehe Abbildung 7 [112]. Diese Frakturen würden nach der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO)-Klassifikation als 32 A3 klassifiziert werden.



Abbildung 7: Beispiel einer atypischen Femurschaftfraktur in 2 Ebenen.

- b) **Kontrollfrakturen (gewöhnliche Femurschaftfraktur)** waren alle Frakturen, welche entlang des Femurschaftes verliefen, keine Zeichen von Atypie aufwiesen und höchstens einen minimalen Auslauf des Frakturspaltes in den trochantären oder condylären Abschnitt des Femurs zeigten, siehe auch Abbildung 8. Diese Frakturen würden nach AO-Klassifikation inklusive subtrochantärer Frakturen als 31 A1, A2 und 31 B1, B2, sowie 32 A1, A2 und 32 B1, B2 klassifiziert werden.

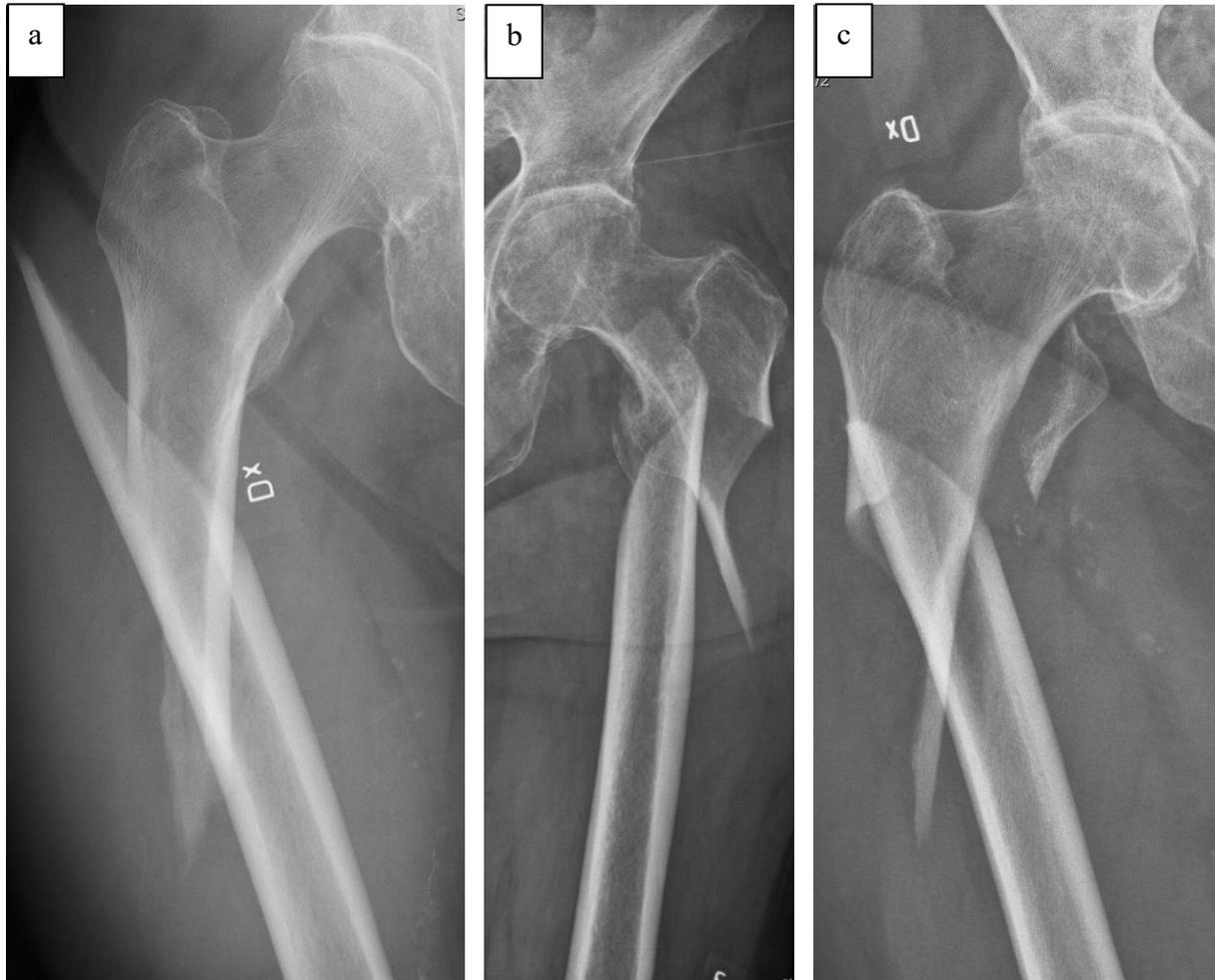


Abbildung 8: Beispiel von drei gewöhnlichen Femurschaftfrakturen in der Kontrollgruppe. Abbildungen b und c zeigen jeweils eine geringfügige Beteiligung der trochantären Region.

Die Kategorien c-o waren Ausschlusskriterien. Die Frakturen in diesen Kategorien wurden nicht zu statistischen Auswertung herangezogen

- c) Eine **wahrscheinliche Stressfraktur** erfüllt fast alle Kriterien einer atypischen Femurschaftfraktur außer der lateralen Kallusreaktion. Ohne diese lokale corticale Verdickung fällt dieser Frakturtyp zwar durch den transversalen Frakturverlauf auf, kann jedoch nicht als „klassisch“ atypisch gewertet werden, siehe auch Abbildung 9.



Abbildung 9: Beispiel einer Femurschaftfraktur, welche nicht alle Kriterien der Atypie erfüllt.

- d) **Atypische Femurschaftfraktur unter biomechanisch veränderten Gegebenheiten** sind Frakturen des Femurs, welche alle Kriterien der Atypie erfüllen, jedoch ist bei ihnen die Biomechanik des Femurs durch Implantate, Umstellungsosteotomien oder Arthrodesen verändert. Diese atypischen Femurschaftfrakturen unter biomechanisch veränderten Gegebenheiten sind nicht direkt mit der veränderten Biomechanik des Femurs verknüpft, siehe auch Abbildung 10. Hierbei ist es wichtig von Stressfrakturen zu unterscheiden, die direkt implantatassoziiert sind wie zum Beispiel typischerweise Ermüdungsfrakturen direkt unterhalb des Hüftprothesenstamms.



Abbildung 10: Beispiel zweier atypische Femurschaftfrakturen, welche unter biomechanisch veränderten Gegebenheiten aufgetreten sind.

- e) **Femurschaftfraktur mit erheblicher tronchantärer Beteiligung** wurden als Kontrollfrakturen ausgeschlossen.
- f) Alle Frakturen welche ein **Implantat** jedweliger Art (Gelenkersatz, Marknägeln, Schrauben, Zerklage, etc.) im Femur zeigten, oder in denen Zeichen vorangegangener Fremdmaterials (z.B. Schraublöcher, etc.) nachgewiesen werden konnten, wurden ausgeschlossen.

- g) Als **pathologische Frakturen** wurden jene klassifiziert, welche sich in Femora ereigneten, in welchen sich Zeichen eines gestörten Stoffwechsels benigner oder maligner Art zeigten. Beim Betrachten dieser Röntgenbilder lag selbst ohne Anamnese oder Wissen um Nebendiagnosen der Verdacht nahe, dass es sich um pathologische Frakturen z.B. im Rahmen eines malignen Tumors, Morbus Pagets, zystischer Veränderungen etc. handelte.
- h) **Intertrochantäre Frakturen** sind alle Frakturen, welche vom Trochanter minor ausgehen und nach distal lateral verlaufen. Zusätzliche Ausläufer in den Trochanter major sind häufig. Diese Frakturen würden nach AO-Klassifikation als 31-A3 klassifiziert werden.
- i) **Pertrochantäre Frakturen** sind alle Frakturen, welche vom Trochanter major nach medial distal zum Trochanter minor auslaufen. Diese Frakturen würden nach AO-Klassifikation als 31-A1 oder A2 klassifiziert werden.
- j) **Schenkelhalsfrakturen** sind alle Frakturen, die sich am Collum femoris ereignen. Diese Frakturen würden nach AO-Klassifikation als 31-B(1-3) klassifiziert werden.
- k) **Splitterfrakturen** sind alle Frakturen, welche mit mehreren Trümmerfragmenten assoziiert sind. Diese Frakturen würden nach AO-Klassifikation als 31-B3 oder 31-C(1-3) klassifiziert werden.
- l) **Weitere Frakturen** waren Frakturen, die zwar im Femur lokalisiert waren, jedoch in keine der oben genannten Kategorien passten, wie wenn z.B. nur ein winziges Stück aus dem Trochanter major abgebrochen oder ausgerissen war.
- m) Die Kategorie „**Keine Fraktur im Femur**“ wurde angewendet, wenn aus den Röntgenbildern ersichtlich wurde, dass es sich um einen fälschlichen ICD 10 Femurfraktur Diagnoseschlüssel handelte, obwohl es sich tatsächlich um eine Fraktur im Becken oder Unterschenkel handelte
- n) **Kein Röntgenmaterial erhalten**, umfasst alle Patienten, zu denen wir keine Unterlagen für die radiographische Analyse erhielten.
- o) **Ungenügendes Bildmaterial** umfasst alle Patienten zu den wir zwar Röntgenbilder erhielten, deren mangelhafte Qualität jedoch eine genaue Klassifikation nicht zuließ.

Nach Abschluss der Untersuchung wurde zur Kontrolle der korrekten Klassifizierung eine zufällige Stichprobe (je 50 gewöhnliche und 50 atypische Femurschaftfrakturen) reevaluiert. Bei hoher Übereinstimmung wurde für die Interobserver-Variabilität ein Kappa-Wert von 0,96 erzielt.

Nachdem die radiographische Analyse vollständig abgeschlossen war, wurden Informationen zur Medikation eines jeden Patienten vom schwedischen Gesundheitsamt angefordert und alle Informationen für die statistische Analyse zusammengefügt.

## 2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SAS unter Anwendung multivariater logistischer Regression. Dieses Logit-Modell bietet sich an, wenn die abhängige Variable nominal ist (in unserem Fall Vorhandensein oder Fehlen einer atypischen Femurschaftfraktur), und es mehrere (>3) unabhängige Variablen (in unserem Fall Alter, Geschlecht, Medikation, Komorbiditäten, etc.) gibt. Multiple Regression zeigt die funktionellen Verhältnisse zwischen der abhängigen Variable zu den unabhängigen Variablen auf.

Während multivariate Varianzanalyse oder ein t-Test die unabhängigen Variablen nur als Einflussgröße bestätigen oder verwerfen können (einfacher Test der Nullhypothese), bietet logistische Regression den Vorteil, die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der abhängigen Variable vorherzusagen. Also anstatt nur aussagen zu können, dass Bisphosphonate mit atypischen Femurschaftfrakturen (nicht) zusammenhängen, können wir mit dem Logit-Modell Vorhersagen treffen wie etwa „Eine 60-jährige Frau, die mit einer bestimmten Medikation behandelt wurde (z.B. Bisphosphonateinnahme seit 2 Jahren), birgt ein bestimmtes Risiko (x), eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden.

Ein weiterer Vorteil der logistischen Regression ist, dass diese die Proportionen der verschiedenen Merkmalsausprägungen einer unabhängigen Variablen mathematisch berücksichtigt, was sich auf die abhängige Variable auswirkt. Diese Herangehensweise ermöglicht zudem, eventuelle Störvariablen zu identifizieren und dadurch das Risiko von Scheinzusammenhängen zu minimieren [76].

### 2.2.1 Kohortenanalyse

Alle 2.89 Millionen Personen älter 55 Jahre, welche laut dem schwedischen Statistischen Bundesamt in den Jahren 2008-2010 in Schweden wohnhaft waren, dienten als Referenzpopulation für die Kohortenstudie. Aus der Gesamtheit dieser Bevölkerungsgruppe nahmen etwa 85,000 Frauen und 12,900 Männer Bisphosphonate ein.

Das Alter wurde in 5 Jahresabschnitte stratifiziert, des Weiteren bildeten Patienten über 90 Jahre eine eigene Gruppe. Die altersgeschichteten Häufigkeitsverhältnisse wurden für Patienten, denen Bisphosphonate verschrieben wurden, und Patienten, welche bisphosphonat-naiv waren, berechnet. Anschließend wurde um unter Berücksichtigung des Alters, sowohl das relative Risiko (RR), als auch das absolute Risiko (AR) für das Erleiden einer atypischen Femurschaftfraktur in der Bevölkerung berechnet [96].

Um das Risiko in Abhängigkeit der Dauer der Bisphosphonateinnahme zu berechnen, wurde in 3 Kategorien separiert (< 1 Jahr, 1.0-1,9 Jahre, ≥2Jahre).

Ferner wurde alterskorrigiert das relative Risiko in Abhängigkeit von Bisphosphonateinnahme und Geschlecht ermittelt. Zusätzlich wurde noch das alterskorrigierte relative Risiko zwischen Patienten unter Medikation mit Alendronat vs. (versus) Risedronat verglichen.

### 2.2.2 Fall-Kontroll-Studie

Die 172 Fallpatienten mit atypischer Femurschaftfraktur wurden mit 952 Kontrollpatienten mit einer niederenergetischen Fraktur im Femurschaft verglichen. Die analoge Lokalisation und ähnliche Energetik im Unfallhergang der Kontrollfrakturen minimiert das Verfälschungsrisiko auf Grund von Störvariablen in der Patientenauswahl. Der Bisphosphonatgebrauch vor dem Frakturereignis wurde anhand des Präparates kategorisiert. Einnahmedauer wurde anhand des erst- und letztmaligen Einlösen eines Rezepts bzw. bis zum Eintreten einer Fraktur erfasst. Die Gesamtdauer der Bisphosphonattherapie wurde dann unter Berücksichtigung medikamentfreier Abschnitte anhand der täglichen Dosis seit 2005 berechnet. Die Anwendungsdauer wurde als kontinuierliche Variable für alle Patienten, die jemals Bisphosphonate eingenommen hatten, berechnet. Bei laufender Bisphosphonattherapie wurde die Anwendungsdauer ferner mittels Kategorisierung ( $< 1$  Jahr, 1.0-1,9 Jahre,  $\geq 2$ Jahre) untersucht. Für die Analyse der „laufenden Bisphosphonattherapie“ wurden Patienten, welche im Zeitraum zwischen Juli und Oktober 2005 ein Rezept für Bisphosphonate einlösten, ausgeschlossen. Dieser 3-Monats-Rahmen wurde gewählt, da er der Dauer einer Rezeptcharge entspricht. Hierdurch soll verhindert werden, dass Patienten, die bereits vor Initiierung des Medikamentenregisters Bisphosphonate einnahmen, fälschlicherweise als Patienten mit Erstmalgabe interpretiert werden.

Die Zeit seit der letzten Einnahme wurde auch als kontinuierliche Variable analysiert.

Die Einnahme oder Nicht-Einnahme von systemischen Glucocorticoiden, Östrogensersatztherapie, selektiver Östrogenrezeptormodulatoren, Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Protonenpumpeninhibitoren wurden als separate Variablen untersucht. Vor dem Frakturereignis diagnostizierte Krankheiten wurden als ICD10 Diagnoseschlüssel dem schwedischen Patientenregister entnommen. Ausgehend von diesen Informationen wurde der Charlson Comorbiditätsindex berechnet [33, 91]. Der Charlson-Komorbiditätsindex schätzt die 10-Jahres-Mortalität anhand einer Reihe Begleiterkrankungen ab. Jede Begleiterkrankung erhält einen Wert zwischen 1-6 abhängig vom Mortalitätsrisiko, welches mit dieser Erkrankung einhergeht. Die Nebendiagnosen mit ihren zugehörigen ICD 10 Diagnoseschlüsseln sind in Tabelle 3 dargestellt.

Zur statistischen Auswertung der Assoziation atypischer Femurschaftfraktur und Bisphosphonattherapie wurde die Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) mittels logistischer Regression berechnet. Hierzu wurde das PROC GENMOD Modul in SAS Version 9.4 genutzt. Alters- (kontinuierliche Variable) und geschlechts-korrigierte Odds Ratio, sowie ein zusätzlich bezüglich Glucocorticoideinnahme (dichotome Variable) und Charlson Score (kontinuierliche Variable) korrigiertes Chancenverhältnis wurden ermittelt.

Ferner wurde eine stratifizierte Untersuchung bezüglich vorangegangener Frakturen (dichotome Variable), dem Alter (<80 Jahre oder >80Jahre), sowie der Einnahme von Glucocorticoiden oder Protonenpumpeninhibitoren (je dichotome Variable) durchgeführt.

ICD-10 Diagnoseschlüssel wurden aus dem nationalen Patientenregister erhoben.

Tabelle 3: ICD-10 Diagnoseschlüssel für den Charlson Komorbiditätsindex nach Quan [91].

Erkrankung	ICD-10 Diagnoseschlüssel
Herzinfarkt	I21.x, I22.x, I25.2
Herzinsuffizienz	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5–I42.9, I43.x, I50.x, P29.0
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x–I69.x
Demenz	F00.x–F03.x, F05.1, G30.x, G31.1
Chronische Lungenerkrankung	I27.8, I27.9, J40.x–J47.x, J60.x– J67.x, J68.4, J70.1, J70.3
Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x–M34.x, M35.1, M35.3, M36.0
Gastroduodenale Ulkuskrankheit	K25.x–K28.x
Leichte Lebererkrankung	B18.x, K70.0–K70.3, K70.9, K71.3– K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2–K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9
Hemi- oder Paraplegie	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0–G83.4, G83.9
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	I12.0, I13.1, N03.2–N03.7, N05.2– N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0– Z49.2, Z94.0, Z99.2

Fortsetzung Tabelle 3:

Erkrankung	ICD-10 Diagnoseschlüssel
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	E10.2–E10.5, E10.7, E11.2–E11.5, E11.7, E12.2–E12.5, E12.7, E13.2– E13.5, E13.7, E14.2–E14.5, E14.7
Tumorerkrankung außer Malignome der Haut, Leukämie, Lymphom	C00.x–C26.x, C30.x–C34.x, C37.x– C41.x, C43.x, C45.x–C58.x, C60.x– C76.x, C81.x–C85.x, C88.x, C90.x– C97.x
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.
Metastasierter solider Tumor	C77.x–C80.x
HIV/ AIDS	B20.x–B22.x, B24.x a

### 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten in 2 Publikationen veröffentlicht werden [105, 106], so dass im Verlauf des Textes wiederholt hierauf Bezug genommen wird.

#### 3.1 Kohortenstudie

Insgesamt 160 Frauen und 12 Männer mit atypische Femurschaftfraktur wurden identifiziert. Ein Bisphosphonattherapie bestand bei 130 Frauen (81%) und 4 Männern (33%). Verglichen mit der Prävalenz der Bisphosphonate in der schwedischen Bevölkerung (5% für Frauen und 1% für Männer), berechnet sich hieraus ein alterskorrigiertes RR von 55 (KI 39-78) für Frauen und 54 (KI 15-192) für Männer, siehe Abbildung 11. Für Frauen betrug das absolute Risiko unter Bisphosphonattherapie dementsprechend 5 (KI: 4–6) pro 10,000 Patientenjahre, bei Männern 2 (KI: 0–3) pro 10,000 Patientenjahre, siehe Tabelle 4.

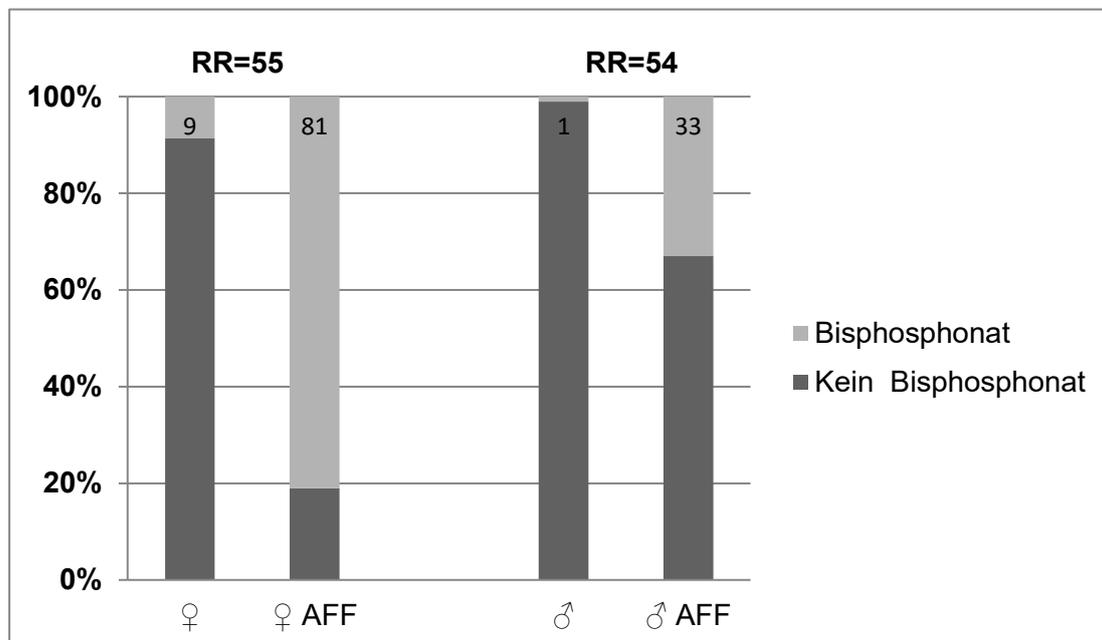


Abbildung 11: Relatives Risiko einer atypischen Femurschaftfraktur (AFF) bei Männer und Frauen in Abhängigkeit der Bisphosphonateinnahme.

Verglichen mit der Prävalenz der Bisphosphonate in der schwedischen Bevölkerung (5% der Frauen und 1% der Männer), nahmen Patienten mit einer atypischen Femurschaftfraktur deutlich häufiger Bisphosphonate ein (81% der Frauen und 33% der Männer). Hieraus ergab sich ein alterskorrigiertes RR von 55 für Frauen und 54 für Männer.

Schon nach einem Jahr Bisphosphonattherapie stieg für Frauen das Risiko nachweislich, nahm mit jedem weiteren Jahr kontinuierlich zu, und gipfelte in einem RR von 126 (KI 55-288) nach vier oder mehr Jahren, siehe auch Abbildung 12. Dies entsprach einem Anstieg des absoluten Risikos für Bisphosphonatnutzer von 11 (KI 7-14) Frakturen pro 10,000

Patientenjahre. Für Frauen ab 80 Jahre lag nach 4 oder mehr Jahren Bisphosphonateinnahme das RR sogar bei 163 (KI 39-867) mit einem AR von 11 (KI 7-16) pro 10,000 Patientenjahre. Entsprechend lag das RR für Frauen jünger 80 Jahre bei RR=100 (KI 40-253) und das AR bei 10 (KI 5-15) pro 10,000 Patientenjahre.

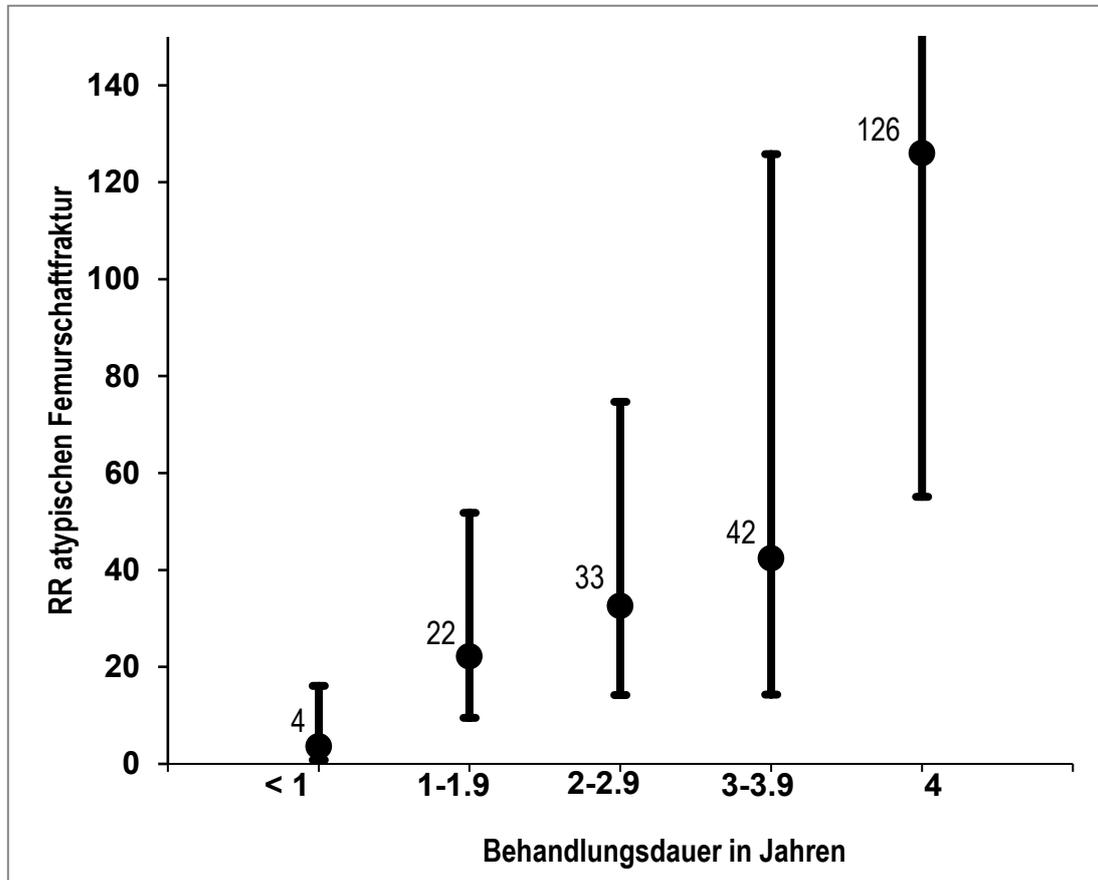


Abbildung 12: Exponentieller Anstieg des relativen Risikos einer atypischen Femurschafffraktur bei Frauen in Abhängigkeit der Behandlungsdauer mit Bisphosphonaten. Dargestellt ist das RR (schwarze Punkte) mit 95% KI (Graue Fehlerbalken).

Im Vergleich zu Männern war sowohl bei Patienten mit Bisphosphonatmedikation, wie auch bei bisphosphonatnaiven Patienten das alterskorrigierte relative Risiko für Frauen höher, mit einem RR= 3.1 (KI: 1.1-8.4) bei Bisphosphonatnutzern und RR= 2.3 (KI: 1.0–5.3) bisphosphonatnaiven Patienten.

Von den 172 atypischen Femurschafffraktur standen 134 in Zusammenhang mit Bisphosphonaten. Am häufigsten wurde Alendronat eingenommen (n=120), mit weitem Abstand gefolgt von Risedronat (n=16). Das Risiko eine atypische Femurschafffraktur zu erleiden war unter Alendronat fast doppelt so groß wie unter Risedronat (RR = 1.9, KI: 1.1–3.3) [106]. Siehe auch Tabelle 4.

Tabelle 4: Alterskorrigiertes relatives Risiko und absolutes Risiko mit 95% Konfidenzintervall einer atypischen Femurschaftfraktur in Abhängigkeit der Bisphosphonateinnahme.

Bisphosphonateinnahme	Anzahl AFF	Rohe Inzidenz N/10,000 Patientenjahre	Alterskorrigiertes RR (95% KI)	Alterskorrigiertes AR (95% KI)
<b>Frauen</b>				
Bisphosphonat- naiv	30	0.08	Referenz	Referenz
Jedwedes Bisphosphonat	130	5.0	55 (39–79)	0.0005 (0.0004–0.0006)
Alendronat	117	5.9	63 (41–97)	0.0006 (0.0005–0.0007)
Risedronat	15	5.4	35 (19–66)	0.0003 (0.0001–0.0006)
<b>Männer</b>				
Bisphosphonat- naiv	8	0.03	Referenz	Referenz
Jedwedes Bisphosphonat	4	1.6	54 (15–192)	0.0002 (0.0000–0.0003)
<b>Frauen im Vergleich zu Männern</b>				
Männer mit Bisphosphonateinnahme	4	1.6	Referenz	Referenz
Frauen mit Bisphosphonateinnahme	84	5.0	3.1 (1.1–8.4)	0.0003 (0.0001–0.0005)
Männer Bisphosphonat- naiv	8	0.030	Referenz	Referenz
Frauen Bisphosphonat- naiv	21	0.072	2.3 (1.0–5.3)	< 0.000001

### 3.2 Fall-Kontroll-Studie

Patientenfälle mit atypischer Femurschaftfraktur waren jünger als Kontrollpatienten mit gewöhnlicher Fraktur.

Außerdem litten sie weniger häufig unter endokrinologischen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Unabhängig vom Frakturtypus standen Bisphosphonatnutzer häufiger unter Glucocorticoid- oder Protonenpumpeninhibitor- Therapie, siehe Tabelle 5.

Während 78% der Patienten mit einer atypische Femurschaftfraktur Bisphosphonate einnahmen, war dies nur bei 12% der Kontrollpatienten (siehe Abbildung 13). Hieraus berechnet sich ein multivariat-korrigiertes Chancenverhältnis von 26 (KI: 18–38). Limitier auf Frauen betrug dies OR= 29 (KI: 20–41) und bei Männern OR=19 (KI: 9–36). Siehe Tabelle 6.

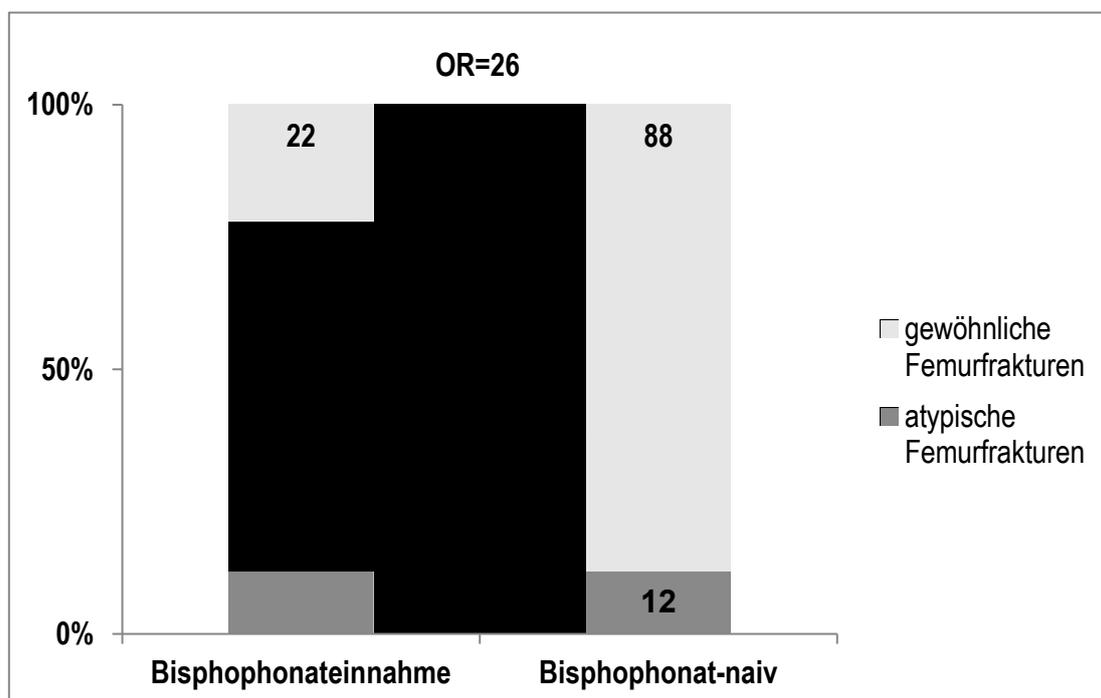


Abbildung 13: Anteil der Bisphosphonateinnahme bei Patienten mit oder ohne atypische Femurschaftfraktur:

Patienten mit einer atypischen Femurschaftfraktur nehmen deutlich häufiger Bisphosphonate ein. Die Chance eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden ist unter Bisphosphonattherapie 26-mal so hoch.

Betrachtete man ausschließlich Patienten, die jemals Bisphosphonate eingenommen hatten, so stellte sich für Frauen ein 3.6-fach höhere Chance eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden heraus als für Männer (multivariat-korrigierte OR=3.6; KI: 2.5–5.3). Auch als zusätzlich noch die Dauer der Bisphosphonateinnahme als Variable berücksichtigt wurde, hatten Frauen ein höheres Risiko (OR = 4.2, KI: 1.7–10).

Die Chance unter Alendronat eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden war 3-mal so hoch wie unter Risedronat (Alendronat OR= 36; CI: 28–46 vs. Risedronat OR= 13 (CI: 6–26). Hierbei zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Einnahmedauer der beiden Präparate

(durchschnittlicher Unterschied= 31 Tage; KI: 48-211 Tage). Insgesamt nutzen nur wenige Patienten Etidronat (N=13), oder Zoledronat (n=2) und keiner entwickelt hierunter eine atypische Femurschaftfraktur. Ibandronat wurde nur von 2 Studienteilnehmern eingenommen, diese entwickelten beide eine atypische Femurschaftfraktur.

Mit zunehmender Behandlungsdauer stieg die Wahrscheinlichkeit einer atypischen Femurschaftfraktur (multivariat-korrigierte OR=2.5, KI: 2.0–3.1 pro Therapiejahr), siehe Tabelle 6. Bereits im ersten Jahre der Bisphosphonateinnahme zeigte sich eine dezente Erhöhung des Chancenverhältnisses. Die höchste Chance eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden zeigte sich nach 4-5Jahren Therapiedauer (OR= 116; KI: 58–234), siehe auch Abbildung 14.

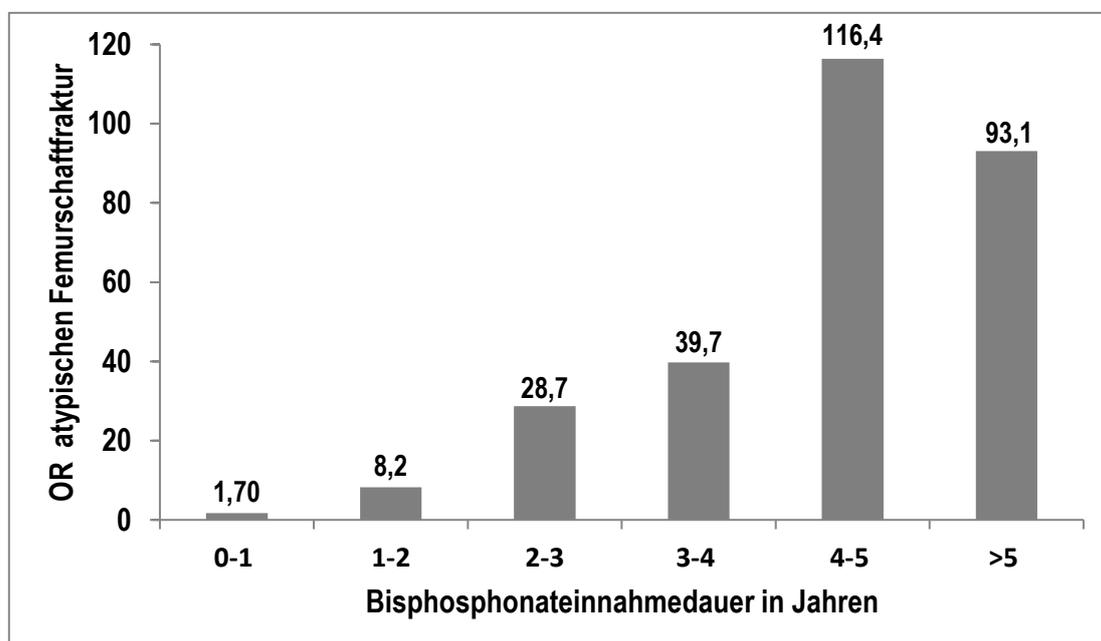


Abbildung 14: Multivariabel-korrigierte OR einer atypischen Femurschaftfraktur unter Bisphosphonattherapie in Abhängigkeit der Einnahmedauer.

Mit zunehmender Behandlungsdauer steigt die Chance einer atypischen Femurschaftfraktur.

Ferner ist die laufende Bisphosphonattherapie (Einnahme innerhalb des letzten Jahres) ein Risikofaktor (multivariat-korrigierte OR= 34.5; KI: 0.23-51.2). Nach Absetzen der Bisphosphonate nahm das Risiko rasch um 70% pro Jahr ab (multivariat-korrigierte OR= 0.31; KI: 0.27–0.35).

Patienten, die ohne vorangegangene Fraktur unter Bisphosphonattherapie standen, hatten eine fast dreimal höhere Chance eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden, (multivariat-korrigiertes Chancenverhältnis für Patienten ohne vorangegangene Fraktur OR= 46 KI: 29-73 und mit vorangegangene Fraktur OR= 16; KI: 13-19)

Die Chance eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden wurde nur geringfügig von hohem Alter und kaum durch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder Glucocorticoiden beeinflusst, siehe Tabelle 7 [106]

Tabelle 5: Demographie (a), Medikamenteneinnahme (b) und Begleiterkrankungen (c) von Patienten mit atypischer Femurschaftfraktur oder gewöhnlicher Femurschaftfraktur

a)

	Fälle N = 172		Kontrollen N = 970	
	Bisphosphonat- nutzer N = 134	Bisphosphonat- naiv N = 38	Bisphosphonat- nutzer N = 111	Bisphosphonat- naiv N = 859
	Mittelwert (Standartabweichung)			
<b>Alter</b>	77.3 (7.8)	74.8 (9.3)	80.9 (8.5)	82.4 (9.8)
<b>Frauen</b>	130 (97)	30 (79)	104 (95)	670 (80)
<b>Männer</b>	4 (3)	8 (21)	6 (5)	172 (20)

b)

	Fälle N = 172		Kontrollen N = 970	
	Bisphosphonat- nutzer N = 134	Bisphosphonat- naiv N = 38	Bisphosphonat- nutzer N = 111	Bisphosphonat- naiv N = 859
	N (%)			
<b>Medikamente</b>				
Glucocorticoide	48 (36)	5 (13)	36 (32)	123 (14)
Östrogen	43 (32)	7 (18)	34 (31)	142 (17)
SERM	1 (1)	0	2 (2)	1 (0)
Antidepressiva	28 (21)	8 (21)	41 (37)	291 (34)
Antikonvulsiva	8 (6)	3 (8)	6 (5)	80 (9)
Protonenpumpen- hemmer	56 (42)	9 (24)	38 (34)	264 (31)

Fortsetzung Tabelle 5:

c)

	Fälle N = 172		Kontrollen N = 970	
	Bisphosphonat- nutzer N = 134	Bisphosphonat- naiv N = 38	Bisphosphonat- nutzer N = 111	Bisphosphonat- naiv N = 859
	N (%)			
<b>Vorerkrankungen</b>				
Jegliche Fraktur	59 (44)	17 (45)	58 (52)	350 (41)
Osteoporotische Fraktur	42 (31)	10 (26)	51 (46)	298 (35)
Hüftfraktur	11 (8)	5 (13)	18 (16)	110 (13)
Musculoskeletale Erkrankung	86 (64)	18 (47)	74 (67)	328 (38)
Rheumatische Gelenkerkrankung	6 (4)	0 (0)	6 (5)	15 (2)
Osteoporose	21 (16)	0 (0)	16 (14)	18 (2)
Cardiovasculäre Erkrankung	65 (49)	14 (37)	74 (67)	503 (59)
Ischämische Herzerkrankung	27 (20)	6 (16)	22 (20)	181 (21)
Schlaganfall	5(4)	0 (0)	12 (11)	108 (13)
Endokrine Dysbalance	24 (18)	9 (24)	33 (30)	264 (31)
Diabetes mellitus	5 (4)	0 (0)	4 (15)	25 (11)
Malignom	18 (13)	6 (16)	20 (18)	171 (20)
Neurologische Erkrankung	13 (10)	1 (3)	21 (19)	209 (24)
Psychiatrische Erkrankung	9 (7)	3 (8)	26 (23)	206 (24)
Renale/ urologische Erkrankung	43 (32)	10 (26)	53 (48)	326 (38)
Gastrointestinale Erkrankung	42 (31)	15 (40)	46 (41)	292 (34)
Atemwegserkrankung	32 (24)	8 (21)	19 (17)	205 (24)

Tabelle 6: Odds Ratio, mit 95% Konfidenzintervall einer atypischen Femurschaftfraktur in Abhängigkeit von der Bisphosphonateinnahme.

a) Bezogen auf das Bisphosphonatpräparat, b) Bezogen auf die Einnahmedauer, c) Geschlechtsspezifische Darstellung

a)

Bisphosphonateinnahme	Fälle	Kontrollen	Alters- und geschlechts-korrigierte OR (95% KI)	Multivariabel-korrigierte* OR (95% KI)
<b>Niemals</b>	38	842	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals</b>	134 (78%)	110 (12%)	25.8 (19.8–33.7)	26.3 (18.3–37.8)
<b>Alendronat</b>	120	73	35.6 (28.6–44.3)	35.9 (27.5–46.4)
<b>Jedwedes orales Bisphosphonat</b>	18	39	7.8 (4.1-14.5)	8.0 (4.0–16.1)
<b>Risedronat</b>	16	26	11.6 (6.5–20.7)	12.6 (6.1–25.9)
<b>Etidronat</b>	0	13	NA	NA
<b>Ibandronat</b>	2	0	NA	NA
<b>Zoledronat</b>	0	2	NA	NA

Fortsetzung Tabelle 6

b)

Bisphosphonateinnahme	Fälle	Kontrollen	Alters- und geschlechts- korrigierte OR (95% KI)	Multivariabel- korrigierte* OR (95% KI)
Pro Jahr seit letzter Einnahme			0.31 (0.28-0.36)	0.31 (0.27-0.35)
Pro Jahr unter Therapie			2.59 (2.09-3.21)	2.53 (2.04-3.13)
Laufende Therapie**	129	79	34.1 (25.5-45.6)	34.5 (23.3-51.2)
<b>Einnahmedauer bei Patienten unter laufender Therapie</b>				
0-1 Jahr***	1	10	1.3 (0.1-15.9)	1.7 (0.2-18.6)
1-2 Jahre***	5	11	8.4 (2.5-28.2)	8.2 (2.5-26.6)
2-3 Jahre***	17	11	27.2 (24.8-29.9)	28.7 (25.8-32.0)
3-4 Jahre***	12	5	47.1 (22.4-99.0)	39.7 (17.4-90.5)
4-5 Jahre***	13	3	80.8 (39.8-164.4)	116.4 (58.0-233.7)
>5 Jahre****	11	5	85.2 (65.7-110.5)	93.1 (65.6-132.3)

Fortsetzung Tabelle 6

c)

Bisphosphonateinnahme	Fälle	Kontrollen	Alters- und geschlechts- korrigierte OR (95% CI)	Multivariabel- korrigierte* OR (95% CI)
<b>Frauen</b>				
<b>Niemals</b>	30	670	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals</b>	130 (81%)	104 (13%)	26.1 (20.8-32.8)	29.3 (20.8-41.3)
<b>Pro Jahr seit letzter Einnahme</b>			2.64 (2.15-3.24)	2.63 (2.12-3.26)
<b>Pro Jahr unter Therapie</b>			0.30 (0.28-0.33)	0.29 (0.26-0.32)
<b>Männer</b>				
<b>Niemals</b>	8	172	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals</b>	4 (33%)	6 (3%)	19.1 (8.0-46.0)	19.0 (9.9-36.6)
<b>Pro Jahr seit letzter Einnahme</b>			2.10 (1.32-3.34)	2.39 (2.13-2.68)
<b>Pro Jahr unter Therapie</b>			0.37 (0.28-0.50)	0.37 (0.30-0.47)

\*Korrigiert hinsichtlich Alter (kontinuierlich), Geschlecht (m/w), Glucocorticoideinnahme (Ja/Nein), und Charlson Komorbiditätsindex (kontinuierlich).

\*\*Jüngste Einnahme innerhalb des letzten Jahres

\*\*\* Erste Einnahme nach dem 01. Oktober 2005

\*\*\*\* Erste Einnahme im Juli bis September 2005

NA= nicht anwendbar

Tabelle 7: Odds Ratio, mit 95% Konfidenzintervall einer atypischen Femurschafffraktur in Abhängigkeit von der Bisphosphonateinnahme.

Unterteilt nach Alter (a), Einnahme von Protonenpumpenhemmern (b), Einnahme von Glucocorticoiden (c) und vorangegangener Fraktur (d)

a)

	Fälle	Kontrollen	Alters- und geschlechts-korrigierte OR (95% KI)	Multivariabel-korrigierte* OR (95% KI)
<b>Alter &lt;80 Jahre</b>				
<b>Bisphosphonat- naiv</b>	25	270	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals Bisphosphonate</b>	79 (76%)	46 (15%)	17.1 (9.9-29.6)	19.7 (8.2-47.0)
<b>Alter &gt;80 Jahre</b>				
<b>Bisphosphonat- naiv</b>	13	572	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals Bisphosphonate</b>	55 (81%)	64 (10%)	31.0 (20.6-46.7)	28.0 (18.7-42.1)

b)

	<b>Keine Einnahme von Protonenpumpenhemmern</b>			
<b>Bisphosphonat- naiv</b>	29	591	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals Bisphosphonate</b>	78 (73%)	73 (11%)	25.7 (13.3-49.6)	26.2 (12.7-53.9)
	<b>Einnahme von Protonenpumpenhemmern</b>			
<b>Bisphosphonat- naiv</b>	9	251	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals Bisphosphonate</b>	56 (86%)	37 (13%)	31.0 (14.6-65.8)	26.1 (16.7-40.8)

Fortsetzung Tabelle 7:

c)

	Fälle	Kontrollen	Alters- und geschlechts-korrigierte OR (95% KI)	Multivariabel-korrigierte* OR (95% KI)
<b>Keine Einnahme von Glucocorticoiden</b>				
<b>Bisphosphonat- naiv</b>	33	726	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals Bisphosphonate</b>	86 (72%)	75 (9%)	28.7 (15.3–53.9)	28.4 (14.9–54.1)
<b>Einnahme von Glucocorticoiden</b>				
<b>Bisphosphonat- naiv</b>	5	116	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals Bisphosphonate</b>	48 (91%)	35 (23%)	26.4 (6.0–116.6)	28.5 (7.4–109.6)

d)

	<b>Keine vorangegangene Fraktur</b>			
<b>Bisphosphonat- naiv</b>	21	501	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals Bisphosphonate</b>	75 (78%)	53 (9%)	37.8 (27.1–52.8)	46.0 (28.9–73.2)
	<b>Vorangegangene Fraktur</b>			
<b>Bisphosphonat- naiv</b>	17	341	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
<b>Jemals Bisphosphonate</b>	59 (78%)	57 (14%)	16.2 (13.4–19.6)	15.5 (12.7–19.0)

\*Korrigiert hinsichtlich Alter (kontinuierlich), Geschlecht (m/w), Glucocorticoideinnahme (Ja/Nein), und Charlson Komorbiditätsindex (kontinuierlich).

\*\*Jüngste Einnahme innerhalb des letzten Jahres

\*\*\* Erste Einnahme nach dem 01. Oktober 2005

\*\*\*\* Erste Einnahme im Juli bis September 2005

NA= nicht anwendbar

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse bekräftigen den unübersehbaren Zusammenhang von Bisphosphonaten mit atypischen Femurschaftfrakturen. Ferner wurde gezeigt, dass Frauen ein höheres Risiko haben atypische Femurschaftfrakturen zu erleiden als Männer. Außerdem stellte sich heraus, dass Alendronat mit einem höheren Risiko als Risedronat behaftet ist. Es stellte sich ein starker zeitlicher Zusammenhang zwischen Bisphosphonaten und atypischen Femurfrakturen heraus. Das Risiko steigt stetig unter fortwährende Medikation und nimmt nach Absetzen der Bisphosphonattherapie rasch ab. Der drastische Risikoanstieg unter prolongierter Bisphosphonattherapie eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden, zeigt über die Zeit im Gegenzug keine Risikoreduktion von gewöhnlichen osteoporotischen Frakturen. So denn das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu Beginn der Therapie bei geeigneter Indikation noch sehr günstig ist, könnte dies bei prolongierter Therapie invertiert werden [105, 106].

### 4.1 Sein oder Nichtsein<sup>5</sup>- die Assoziation der Bisphosphonate mit Atypischen Femurschaftfrakturen

Mittlerweile gilt der Zusammenhang von Bisphosphonate mit atypischen Femurschaftfrakturen in Fachkreisen als erwiesen [112], doch gerade in der Anfangsphase war dies alles andere als selbstverständlich.

*Genereller Zusammenhang von Bisphosphonaten mit atypischen Femurschaftfrakturen- Contra*  
In einer Post-hoc Analyse mehrere großer randomisierter Bisphosphonatstudien, dem Fracture Intervention Trial (FIT) [18] und seine Verlängerung den FIT Long-Term Extension Trial (FLEX) [22], sowie dem Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial (PFT) [41] wurden die gepoolten Daten von 14.000 Frauen, die Alendronat oder Zoledronat über eine Zeitspanne von 8-10 Jahre eingenommen hatten, untersucht. Die insgesamt 12 subtrochantäre Frakturen/ Femurschaftfrakturen traten umgerechnet mit einer Inzidenz von 2,3 pro 10,000 Patientenjahre auf. Ferner standen diese Frakturen in keinem signifikanten Zusammenhang mit Bisphosphonaten mit einem relativen Hazard der über die 3 Studien von 1.03 bis 1.50 variiert [19]. Eine ausreichende Beurteilung dieser 12 Frakturen hinsichtlich Atypiemerkmale war auf Grund fehlender radiologischer Befunde nicht möglich. Die Autoren schlussfolgern in ihrer Diskussion, dass eine Eingrenzung der subtrochantären Frakturen/ Femurschaftfrakturen auf atypische Frakturen zu einer noch geringeren Fallzahl und ergo zu einem noch niedrigeren Risiko und Inzidenz geführt hätten. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass

---

<sup>5</sup> "To be, or not to be?"

Shakespeare, William; Hamlet Act 3, Scene 1, Vers 57

---

Bisphosphonattherapie (selbst bei über 10 Jahren Einnahme) kein signifikant erhöhtes Risiko für atypische Femurschaftfrakturen barg, trifft nur eingeschränkt zu. Zu einem ist die statistische Herangehensweise suboptimal. Die Hazard Ratio muss man sich stark vereinfacht als das relative Risiko über die Zeit vorstellen. Dies ist zwar ein elegantes statistisches Konzept, jedoch sind gerade bei der Hazard Ratio latent oder spät einsetzende Effekte eine Störvariable. Demzufolge ist es ungünstig, die vermeintlichen Langzeitnebenwirkungen hiermit zu untersuchen. Ferner schränken auch die Autoren selbst ein, dass die Teststärke bei dieser geringen Fallzahl keine weitreichende Aussagekraft hat. Ein weiterer Schwachpunkt ist, dass es kaum Röntgenbilder zur Analyse gab und Schätzungen aufgrund von Diagnoseschlüsseln oder Krankenakten getroffen wurden, welche atypische Femurschaftfrakturen nicht wirklich differenzieren können. Weitere Faktoren, die das von unserem Ergebnis abweichende Resümee der Autoren erklären könnten sind, dass die Berechnung letztendlich nur auf 10 Patientenfällen beruht. Auch die Aussage zur Langzeitmedikation ist anfechtbar: die letztendlich nur 186 Patienten, welche 8-10 Jahre Bisphosphonate einnahmen (davon nahmen 50% nur eine niedrigere „Osteopenie-“Dosis von 5mg Alendronat täglich ein, während bei Osteoporose 10mg indiziert sind), stellen für seltene Nebenwirkungen ein zu geringes Patientengut als Bemessungsgrundlage dar [5].

Eine der ersten epidemiologischen Studien, welche untersuchte, ob Alendronat zu atypischen Femurfrakturen führte, basierte auf Daten des dänischen Patientenregisters von 1997-2005. In der Untersuchung nahmen Patienten mit atypischen Femurschaftfrakturen genauso häufig Alendronat ein wie Patienten mit Hüftfrakturen. Abrahamsen et al. schlussfolgerten damals, dass Gefahrenrisiko unter Alendronat eine atypische Femurfraktur zu erleiden, sich nicht von dem Risiko unter dieser Medikation eine gewöhnliche Hüftfraktur zu erleiden, abgrenzt [3]. Auch in weiteren Registerstudien wurde ein Zusammenhang zwischen atypischen Femurfrakturen mit Bisphosphonaten bestritten [4, 54, 63, 130]. Dies kontrastiert sich zur bestätigten Hypothese, dass die Chance einer atypischen Femurschaftfraktur unter Bisphosphonattherapie stark steigt [105, 106]. Dies kann durch das zu überschlägige Gleichsetzen einer atypischen Femurschaftfraktur mit einer niederenergetischen Femurschaftfraktur erklärt werden [117]. Atypische Femurschaftfrakturen können einzig durch ihr radiographisches Erscheinungsbild korrekt bestimmt werden. Würde man nur anhand von Diagnoseschlüsseln atraumatische Frakturen des Femurschaftes identifizieren, würde dies zu einer bedeutenden Überlagerung mit falsch positiven „atypischen“ Frakturen führen [1]. Deswegen ist die Analyse der Röntgenbilder essentiell, um die genaue und tatsächliche Anzahl der Patienten mit atypischer Femurschaftfraktur zu bestimmen [107]. Dies würde folglich die Assoziation mit Bisphosphonaten schwächen. Eine Metaanalyse von 11 Studien berechnete anfänglich, dass das gepoolte relative Risiko eine atypische Femurschaftfraktur zu

erleiden bei 1.7 läge. Sobald jedoch die Kriterien zur Identifikation einer atypische Femurschaftfraktur konsequent angewandt wurden, stieg das RR auf 11.78 [49].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der initiale Zweifel am Zusammenhang der Bisphosphonate und atypische Femurschaftfrakturen vor allem auf der noch unausgereiften Identifikation und Klassifikation dieser beruht.

#### *Genereller Zusammenhang von Bisphosphonaten mit atypischen Femurschaftfrakturen- Pro*

In unserer Studie ein deutlicher Nachweis bezüglich der Assoziation von atypische Femurschaftfrakturen mit Bisphosphonaten gezeigt werden (OR=26) [105, 106].

Eine epidemiologische Untersuchung in den USA untersuchten die Inzidenzrate von atypische Femurschaftfrakturen abhängig von der Medikation mit Bisphosphonaten. Die Single Center Studie konstatierte ein Quotenverhältnis von zwei [45]. Dies scheint im Vergleich zur oben erwähnten Odds Ratio von 26 doch sehr gering [105, 106]. Schwachpunkte von Feldsteins Studie sind die ungenaue Definition von atypisch Femurfrakturen: eine Kallusreaktion, sowie ein rein transversaler Bruchwinkel sind in diesen Kriterien nicht verbindlich. Auch das im Rahmen von Feldsteins Publikation veröffentlichte Röntgenbild einer „atypische Femurschaftfraktur“ würde nach gültigen Kriterien nicht als solche gewertet werden [107, 112]. Ferner lagen zu 25% der Studienpopulation kein radiographisches Untersuchungsmaterial vor. Die vagen Klassifikationskriterien spiegeln sich auch in der schwachen Übereinstimmungsrate der Untersucher (Kappa 0.6).

In der Literatur gibt es mehrere Studien, die übereinstimmend den starken Zusammenhang atypische Femurschaftfrakturen mit Bisphosphonaten zeigen: Neviasser demonstrierte in seiner retrospektiven Single Center Studie, dass die Chance einer atypischen Femurschaftfraktur unter Bisphosphonattherapie fast 140x so groß ist. (OR 139.3 09% KI 19-934,  $p < 0.001$ ) [79]. Die 5-fach höhere Chance im Vergleich zu unserer Studie liegt möglicherweise daran, dass die in den Krankenhausakten beschriebene Bisphosphonattherapie durch Rücksprache mit den Patienten verifiziert wurde.

Eine weiter Fall-Kontroll-Studie zeigte ähnliche Ergebnisse zu unserer Studie: so waren auch bei Lenart et al die Chance für eine atypische Femurschaftfraktur unter Bisphosphonattherapie 25x höher [72]. In einer retrospektiven Single-Center-Fall-Kontroll-Studie, welche die ersten 10 Jahr nach Zulassung von Alendronat untersuchte, wurden aus 63 Femurschaftfrakturen 10 atypische Frakturen identifiziert. Die Chance, eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden, war zu Lasten der Bisphosphonate um 17-fache erhöht (OR 17.0 95% KI 2.6-113.3  $p < 0.005$ ) [51].

In unserer Studie belief sich das absolute Risiko für Bisphosphonatnutzer eine atypischen Femurschaftfrakturen zu erleiden auf 11 pro 10,000 Personenjahre [105, 106]. In der bisher einzigen prospektiven Studie war die Inzidenz sogar noch deutlich höher: Bei 2 von 100

---

asymptomatische Patienten unter Bisphosphonattherapie konnten atypische Femurschaftfrakturen nachgewiesen werden [69]. Aufgrund des kleinen Patientenkollektives ist dies jedoch nicht als zu generalisierende Aussage zu verstehen.

Girgis et al. zeigten in ihrer Single-Center-Fallstudie, dass das Risiko unter Bisphosphonattherapie um das 37-fache erhöht war. Für das Einzugsgebiet ihres Krankenhauses wurde die Inzidenz auf 0.23 pro 10,000 Einwohner berechnet. Ferner untersuchten die Autoren auch die Verkaufsstatistiken der Apotheken im Einzugsgebiet und errechnet hier eine Inzidenzrate für Patienten, die Alendronat Einnahme von 10/10,000 und für Patientin welche Risedronat einnahmen 3/ 10,000 [50]. Dies entspricht durchaus den Resultaten unserer Studie, in welcher gezeigt werden konnte, dass die Chance eine atypische Femurschaftfraktur unter Alendronat zu erleiden, dreimal so hoch ist wie unter Risedronat. Dies könnte mit der unterschiedlichen Kinetik der beiden Substanzen einhergehen. Alendronat hat eine affinere Bindung an den Knochen als Risedronat [71, 97]. Dementsprechend ist die Halbwertszeit größer und auch nach Absetzen würde die Wirksamkeit im Vergleich länger bestehen.

#### **4.2 Jedes Ding hat seine Zeit<sup>6</sup>- Risikowandel mit Dauer der Einnahme?**

Obwohl prinzipiell ein Konsensus besteht, dass die Bisphosphonateinnahme nach gewisser Zeit bei den meisten Patienten eingestellt werden sollte, gibt es nur unzureichende Daten, um die optimale Dauer der Medikation festzulegen.

##### *Steigendes Risiko mit steigender Einnahmedauer*

Das Chance einer atypische Femurschaftfraktur stieg bis zum 5. Behandlungsjahr kontinuierlich von OR=1.7 auf OR=116 an, so dass eine prolongierte Therapie wie ein zusätzlicher Risikofaktor wirkt. Laut den Berechnungen verdoppelt sich das Risiko mit jedem Jahr der Einnahme [105, 106]. Es wurde demonstriert, dass es mit zunehmender Bisphosphonat-Therapiedauer zu einem progressiven Anstieg der Inzidenz der atypischen Femurschaftfrakturen kommt [105, 106].

Diese Entwicklung stimmt mit vorangegangenen überein [38, 77, 104]. Die ASBMR Task force berichtete, dass durchschnittlich 3.2-50 atypische Femurschaftfrakturen pro 100,000 Personenjahre auftreten, jedoch die Inzidenz bei Langzeittherapie auf bis zu 133 Fälle pro 100,000 Personenjahre ansteigen kann [112]. In mehreren Studien fiel auf, dass die meisten Patienten mit einer atypischen Fraktur seit vielen Jahre Bisphosphonate einnahmen. Die durchschnittliche Einnahmedauer zum Zeitpunkt des Frakturereignisses beläuft sich auf etwa 7 Jahre[113]. So konstatierten Neviaser (6.9 Jahre versus 2,5 Jahre, p 0.002) und Lenart (7.3

---

<sup>6</sup> "There may be a time for everything"  
Shakespeare, William; The comedy of errors: Act 2, Scene 4, Vers 69

Jahre versus 2,8 Jahre,  $p < 0.001$ ), dass die Einnahmedauer bei Patienten mit atypischer Femurschaftfraktur signifikant länger war [72, 79].

Abgesehen von der Frakturinzidenz konnten Kang et al. in einer Nachuntersuchung von 76 Patienten mit atypischer Femurschaftfraktur zeigen, dass eine Bisphosphonateinnahme von mehr als 3 Jahren das Risiko für bilaterales Auftreten, sowie eine Pseudoarthrose signifikant erhöhte [58].

Der corticale Knochen hat eine generell langsamere Erneuerungszeit als spongiöser Knochen, so dass die Bisphosphonate dessen Struktur anfänglich kaum beeinflussen. Mit zunehmender Therapiedauer faltet sich langsam über mehrere Jahre die homogenisierende Wirkung der Bisphosphonate auf die Struktur der Corticalis aus. Ferner kommt es zu einer zusätzlichen Kollagenreifung und Mineralisation. Durch die fehlende Elastizität und die zu homogene Struktur des Knochens wandern Mikrosfissuren besonders schnell [43, 113]. Durch die Suppression des Knochenstoffwechsels kommt es zu einer Akkumulation von Mikroschäden [73][73, 119]. Dieser Zustand des "Frozen Bone" wurde bisher als Hauptpathomechanismus angenommen.

#### *Laufende Therapie als Risikofaktor*

Die „laufende“ Bisphosphonattherapie (Einnahme innerhalb des letzten Jahres) zeigte sich als Risikofaktor (multivariat-korrigierte OR= 34.5; KI: 23.3-51.2), In unserer Studie konnte ferner eine rasche Risikoreduktion (um 70% pro Jahr) für atypische Femurschaftfrakturen nach Absetzen der Medikation gezeigt werden [105, 106].

Einen ähnlichen Schluss lassen auch die Ergebnisse von Dell et al zu. In deren Studie konnte gezeigt werden, dass nach Absetzen von Bisphosphonaten bei einer initialen atypische Femurschaftfraktur die Inzidenz einer kontralateralen Femurfraktur um 65% sank [38].

Gemeinsam mit der Tatsache, dass das Risiko schon im ersten Jahr der Einnahme ansteigt [105, 106], sind dies starke Indikator dafür, dass vor allem die laufende Bisphosphonattherapie ein Hauptrisikofaktor ist.

Diese Ergebnisse stellten die Hypothese des „gealterten Knochens“ als alleinigen Pathomechanismus in Frage. Vielmehr ließe sich das hohe Risiko unter laufender Therapie damit erklären, dass der Hauptpathomechanismus bei der Entstehung einer atypischen Fraktur auf den inhibierten gerichteten Umbau beruht. Da die Reparaturprozesse sozusagen sofort bei Einnahme des Medikaments beeinträchtigt werden, (Akkumulation der Bisphosphonate besonders an Zonen mit erhöhtem Knochenumsatz, wie bei Mikroläsionen) steigt das Risiko für atypische Frakturen auch zeitnah an. Nach Therapieende fällt das Risiko rasch, da sich das gerichtete Remodeling schneller erholt, als der stochastische Knochenumsatz [103].

### 4.3 Brutus, auch du?<sup>7</sup>- Nutzen versus Risiko

Diese bevölkerungsbasierte Studie kann Bisphosphonat Patienten beruhigen, da trotz der hohen Prävalenz von Bisphosphonaten bei atypischen Femurschaftfrakturen das absolute Risiko sehr gering ausfällt.

Für Frauen liegt das absolute Risiko einer atypischen Femurschaftfrakturen durchschnittlich bei 5/10,000 Personenjahren, die Number needed to harm (NNH) ergo bei 2000 [105, 106]. Hochrechnungen anhand des FIT-Trails zeigten, dass in den ersten 3 Jahren Alendronattherapie sich bei Frauen, zum Verhindern einer Wirbelkörperfraktur die Number needed to treat (NNT) bei 15 beläuft, für eine Hüftfraktur liegt die NNT bei 9 [18, 94]. So würden von Therapiebeginn an jährlich 44 Wirbelkörperfrakturen und 7 Hüftfrakturen verhindert werden, bevor sich eine atypische Femurschaftfraktur ereignet.

Ab dem 4. Behandlungsjahr lag für Frauen das absolute Risiko einer atypischen Femurschaftfrakturen bei 11/10,000 Personenjahre. Bei Langzeittherapie  $\geq 4$  Jahre würde pro weiterem Jahr Bisphosphonattherapie, eine von den 909 behandelten Patienten eine atypische Femurschaftfraktur erleiden [105, 106].

In einer Nachuntersuchung des FLEX Trials wurde nach vorbestehender Therapie (5 Jahre Alendronat) die NNT zu Senkung der klinischen Wirbelkörperfrakturen beim Fortsetzen der Langzeittherapie berechnet. Unabhängigkeit vom BMD müssten 34 Frauen über weitere 5 Jahre hinweg Alendronat einnehmen, um eine klinische Wirbelkörperfraktur zu verhindern. Bei entsprechenden Risikofaktoren (BMD  $< -2,5$  und Wirbelkörperfraktur in der Anamnese) sinkt die NNT auf 17/5 Jahre, beim Fehlen dieser Risikofaktoren steigt sie bis auf 102/5 Jahre an [17]. Dementsprechend würden durchschnittlich 170 Patienten die Alendronattherapie fortsetzen müssen, um eine weitere Fraktur zu verhindern, bei schlechter Indikationsstellung sogar 510 Patienten.

In einem Jahr Langzeittherapie würden also approximativ pro verursachter, atypischer Femurschaftfraktur nur 1,8- 5 osteoporotische Frakturen verhindert!

So lässt sich annäherungsweise verdeutlichen, wie sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis mit der Zeit ändert. Da die verglichenen Studien nicht identisch sind, soll betont sein, dass es sich hierbei nicht um absolute Zahlen handelt, sondern lediglich um Trends zur Veranschaulichung der Wirkung und Nebenwirkung in Bezug auf die Therapiedauer. Das Nutzen Risiko Verhältnis über die Zeit wurde in Abbildung 15 veranschaulicht.

Ferner wurde basierend auf Daten der schwedischen Arzneimittelbehörde mittels retrospektiver strukturierter Anamnese der Verlauf von 27 Patienten mit atypischer Femurschaftfraktur untersucht. Hier stellte sich heraus, dass die Einjahresmortalität im Vergleich zu einer gewöhnlichen Femurfraktur signifikant niedriger ist. Die Autoren

---

<sup>7</sup> "Et Tu Brute?"

Shakespeare, William; Hamlet Act 3, Scene 3, Vers 77

schlussfolgern, dass obwohl bei den atypische Femurschaftfrakturen oft ein verzögerte Heilung eintritt, sie im Vergleich bezogen auf das Überleben weniger gefährlich sind und dies auch bei der Risiko/Nutzen Abwägung beachtet werden soll [60].

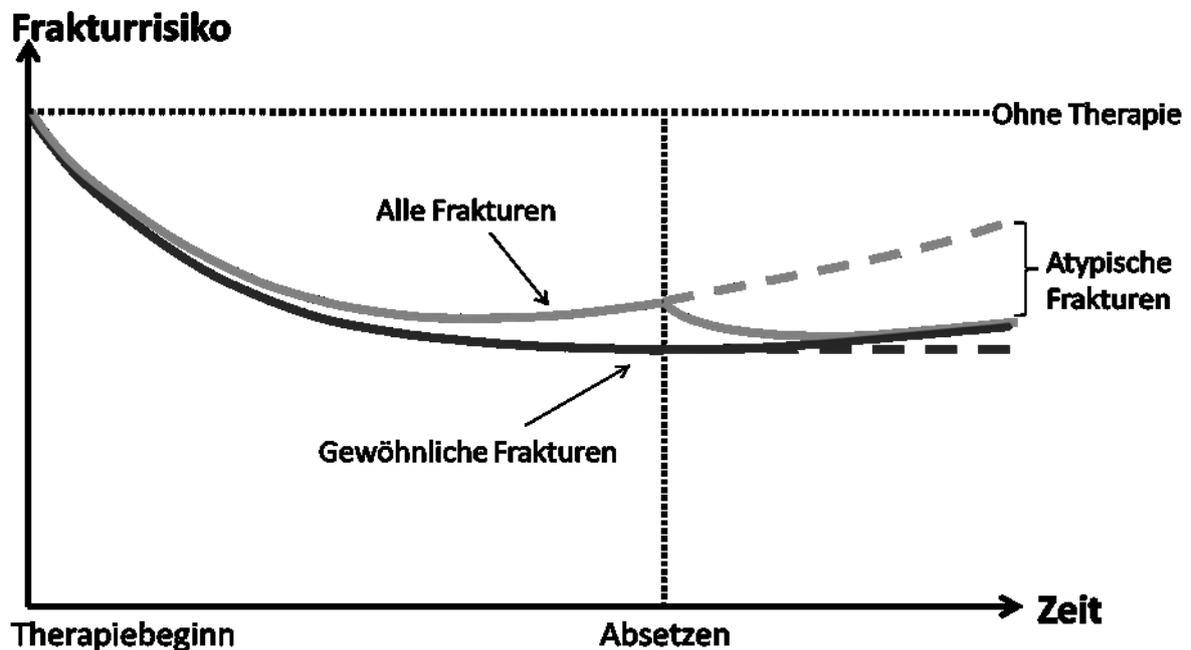


Abbildung 15: Nutzen-Risiko-Verhältnis über die Zeit:

Die gepunktete obere Linie zeigt das gleichbleibend hohe Frakturrisiko, wenn keine Therapie der Osteoporose erfolgen würde. Die graue Linie zeigt das abfallende Frakturrisiko nach Therapiebeginn mit Bisphosphonaten. Im Verlauf divergiert hieraus eine schwarze Linie, welche für die Anzahl der gewöhnlichen Frakturen steht. Der Zwischenraum zwischen schwarzer und grauer Linie entspricht den Atypischen Femurschaftfrakturen. Nach Absetzen der Bisphosphonate nähern sich die schwarze und graue Linie rasch wieder an: das Risiko einer atypischen Femurschaftfraktur schnell sinkt, während der präventive Effekt der Bisphosphonate auch nach Therapieende noch anhält. Die gestrichelte graue und schwarze Linie zeigen wie sich das Frakturrisiko bei prolongiertem Fortsetzen der Bisphosphonateinnahme verhalten würde.

#### 4.4 Ende gut alles gut<sup>8</sup>- Osteoprotektive Wirkung auch nach Absetzen der Therapie?

Bei der Frage nach idealer Behandlungsdauer ist es wichtig zu wissen was nach Absetzen der Bisphosphonate passiert.

Eine Besonderheit der Bisphosphonate im Vergleich zu anderen antiresorptiven Osteoporoseagenzien ist ihre besondere Pharmakokinetik: Während Teriparatid und Denosumab nach Absetzen zu einem Rebound Phänomen führen und die Schutzfunktion von

<sup>8</sup> "All's Well That Ends Well"  
Shakespeare, William; All's Well That Ends Well

Östrogenen und Selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERM) mit Ende der Einnahme ausläuft, bleibt auch nach Absetzen der Bisphosphonate eine residuale Schutzfunktion. Dies ist mit der hohen Affinität der Bisphosphonate zu erklären [71, 97].

Der Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX) zeigte, dass nach 5 Jahren Alendronattherapie eine fortgesetzte Einnahme lediglich zu einer Risikoreduktion für klinischen Wirbelkörperfrakturen führte [22]. Dies bedeutet im Gegenzug, dass ein Absetzen der Medikation weder zu einem erhöhten Frakturrisiko für periphere Frakturen noch für morphometrische Wirbelkörperfrakturen führte. In einer Post-hoc Analyse der FLEX Studie wurden die Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer Knochendichte und vorangegangenen Frakturen stratifiziert. Nur bei Patienten, welche bisher noch nie eine vertebrale Fraktur erlitten hatten und nach 5 Jahren Therapie einen BMD  $<-2,5$  hatten, bewirkte das Fortsetzen der Bisphosphonateinnahme eine signifikant reduzierte Inzidenz peripherer (nonvertebraler) Frakturen<sup>9</sup> [110]. Von den 3600 Patientinnen aus der FIT Studie wurden letztendlich 1099 in der FLEX Studie untersucht, von denen wiederum nur 184 Frauen die Kriterien erfüllte einen T-Wert  $<-2,5$  und bisher noch keine Wirbelkörperfraktur erlitten zu haben<sup>10</sup>. Die Studien gaben erste Hinweise, dass selbst bei strengerer Indikationsstellung die Rechtfertigung zu einer prolongierten Bisphosphonattherapie fraglich ist.

Verlängert man die Einnahme von Zoledronat von drei auf sechs oder 9 Jahre wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz von peripheren und klinisch relevanten Wirbelkörperfrakturen festgestellt. Dies macht deutlich, dass die Schutzfunktion von Zoledronat nach 3 oder 6 Jahren Therapie auch während des Drug Holiday anhält [20, 21].

Das Absetzen von Risedronat nach 3 Jahre Therapie beziehungsweise nach 7 Jahre Therapie führte jeweils im Folgejahr zu keinem Risikoanstieg für vertebrale oder periphere Frakturen [42, 134]. Es konnte gezeigt werden, dass jedoch im Vergleich zu Patienten, welche ausschließlich mit Placebo behandelt wurden, die Inzidenz von morphometrischen Frakturen 46 % geringer war [42].

Aus den oben beschriebenen Untersuchungen wird deutlich, dass ein gewisser frakturpräventiver Effekt auch nach Absetzen der Bisphosphonate anhält.

---

<sup>9</sup> Überraschenderweise konnte dieser protektive Effekt nicht bei Frauen mit vorangegangener Fraktur gezeigt werden

<sup>10</sup> Schwächen im ursprünglichen FIT und dessen Verlängerung dem FLEX Trial liegen bei den Einschlusskriterien der Patienten, denn schon Frauen mit einem Knochendichte-Wert von  $-1,6$  konnten an der Studie teilnehmen. Da man in diesem Fall noch nicht mal von einer Osteopenie sprechen kann, ist die Therapieindikation fraglich. Paradoxerweise wurden dann bei der Verlängerung der Versuchsreihe Patientinnen mit eine T Wert  $>-3,5$  ausgeschlossen, so dass es möglich ist, dass in dieser Studie „zu gesunde“ Patienten untersucht wurden.

#### 4.5 Besser ein weiser Tor als ein törichter Weiser<sup>11</sup>- Risiken abseits der Bisphosphonate

Es traten 38 der atypischen Femurfrakturen ohne vorangegangene Bisphosphonateinnahme ein. Von dieser Konstellation wurde bereits mehrfach berichtet [26, 79], jedoch ist die Interpretation dieser extrem seltenen Situation schwierig. Auch in Giustis Fall Kontroll Studie hatten die Hälfte der Patienten mit atypische Femurschaftfraktur keine Bisphosphonatanamnese. Die Autoren schlussfolgern, dass neben den Bisphosphonaten noch weitere Faktoren die Pathogenese der atypischen Frakturen beeinflussen [51].

Es stellt sich die Frage, welche anderen Faktoren oder Prädispositoren hierfür verantwortlich sind. Mögliche Ursachen sind unter anderem genetische Veranlagung, Geschlecht, Alter und anatomische Besonderheiten.

Auffallend häufig leiden Patienten mit einer der atypische Femurschaftfraktur unter simultanen, oder sequentiellen Frakturen auf der Gegenseite und manchmal sogar ipsilateral (Siehe Abbildung 16). Dieses gehäufte oder bilaterale Auftreten weist auf eine patientenspezifische Prädisposition hin. Nun gilt es nur noch die Frage zu klären, warum manche nie eine atypische Femurschaftfraktur erleiden und andere gleich mehrere.

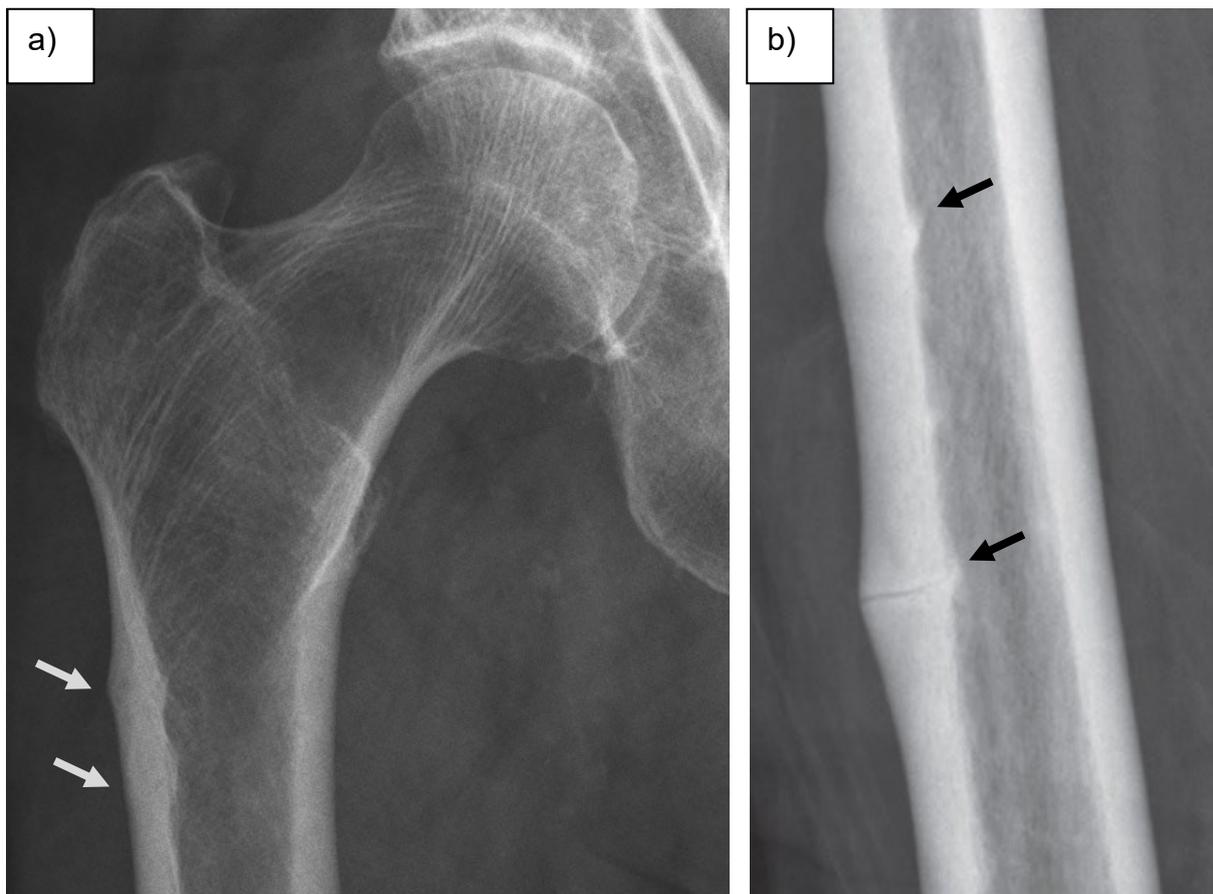


Abbildung 16: a und b: Je zwei übereinanderliegende inkomplette atypische Femurfrakturen, In b) zeichnet sich bei der unteren Kallusreaktion bereits der Frakturspalt ab.

<sup>11</sup> "Better a witty fool than a foolish wit" Shakespeare, William; Twelfth Night Act 1, scene 5, 32

Wir konnten in unsere Studie zeigen, dass Frauen selbst ohne Bisphosphonateinnahme ein doppelt so großes Risiko haben wie Männer eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden [105, 106]. Dies wurde als Trend bereits in vielen vorangegangenen Studien beschrieben, jedoch bestand letztendlich immer Unsicherheit, ob es nicht ein confounding Faktor sei, da von Haus aus mehr Frauen als Männer an Osteoporose leiden und ergo häufiger Bisphosphonate einnehmen. In einer Untersuchung der Daten der schwedischen Arzneimittelbehörde konnte unser Ergebnis bestätigt werden, dass das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor darstellt [61]. Auf Grund des weiteren Beckens und des geringeren Centrum-Collum-Diaphysen-Winkels unterscheidet sich bei Frauen die biomechanische Belastung. Im Vergleich zu Männern entwickeln Frauen mit zunehmenden Alter mehr Mikrorisse in der lateralen Femurcorticalis [81]. Eine weitere mögliche Ursache wären die Unterschiede in der Geometrie der Femora [101]. Bei Frauen und Asiaten besteht eine ausgeprägtere Krümmung des Oberschenkelknochens. Eine Studie mit kleiner Fallzahl konnte bei Patienten mit atypische Femurschaftfraktur eine signifikant ausgeprägtere Biegung des Femurs feststellen [84]. Lo verglich in einer retrospektiven Kohortenstudie 38 atypische Femurschaftfraktur mit 41 gewöhnlichen Frakturen und stellte fest, dass asiatische Frauen eine signifikant höhere Prädisposition für atypische Femurschaftfrakturen haben [74].

In unserer Studie war das Patientenkollektiv mit einer atypischen Femurschaftfraktur jünger und hatte weniger vorangegangene Frakturen erlitten [105, 106]. Kohärent mit unseren Ergebnissen waren auch in Los Kohortenstudie die Patienten mit atypischen Femurfrakturen jünger (durchschnittlich 74 vs. 81 Jahre). Ferner waren weniger Fragilitätsfrakturen vorangegangen, was einen weiteren Hinweis zur strengen Nutzen-Risiko-Evaluation gibt [74]. In Deutschland sind bei leitliniengerechter Therapie das Alter, die Knochendichte und/oder vorangegangener Fragilitätsfrakturen ausschlaggebend [35]. Auch wenn in unserer Studie keine Aussage zur Korrelation von atypischen Femurschaftfrakturen und dem BMD gemacht werden kann, wäre es interessant, die Knochendichte diesbezüglich genauer zu analysieren. In einer früheren Publikation von Kwek fällt auf, dass über ein Drittel der Patienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns osteopore Knochendichtewerte hatte [68]. Soweit aus der Publikation zu entnehmen, lag bei einem dieser Patienten zum Zeitpunkt der Indikationsstellung keine osteoporotische Indikatorfraktur vor. Auch in einer retrospektiven Studie aus Singapur fiel auf, dass von den identifizierten atypische Femurschaftfrakturen (n=20), bei denen auch die Knochendichte (n=5) bekannt war, nur bei einem einzigen Patienten Osteoporose vorlag. Die vier weiteren Patienten wurden, obwohl die Knochendichte noch im osteoporen Bereich lag und keine osteoporotische Indikatorfraktur aufgetreten war, mit Bisphosphonaten therapiert [37]. Auch wenn retrospektiv eine vollständige Aufarbeitung der Indikationsstellung schwierig ist, ist möglich, dass Bisphosphonate bereits bei Osteopenie (Off-Label-Use) eingesetzt werden. In einer Untersuchung von Kang et al. wurden 76

Patienten mit einer atypische Femurschaftfraktur retrospektiv bezüglich ihrer demographischen Eigenschaften und den Heilungsverlauf beschrieben. 53% der Patienten, welche eine atypische Femurschaftfraktur erlitten hatten, hatten eine BMD in Bereich der Osteopenie, jedoch keine Osteoporose [58].

Ansicht dessen, dass besonders junge Patienten ein Risiko für eine atypische Femurschaftfraktur tragen, ist eine klare Indikationsstellung dringend notwendig. Ferner ist fraglich, ob ein möglich unerkannter Risikofaktor für eine atypische Femurschaftfraktur „frühzeitige Bisphosphonattherapie“ ist.

#### **4.6 Behauptung ist nicht Beweis<sup>12</sup>- Einschränkungen der Studie**

Unsere Arbeit basiert auf einer landesweiten Studienpopulation (gesamt Schweden), sowie sehr akkurat geführten Registern [15, 75] und wurde ferner durch Auswertung der Röntgenbilder zu jedem Patienten verifiziert. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die patientenspezifische Compliance bei der Medikamenteneinnahme nicht berücksichtigt werden konnte. Wir gehen bei regelmäßig verschriebenen und eingelösten Rezepten (nicht nur das Verschreiben, sondern auch das Einlösen wird im Register vermerkt) davon aus, dass der Patient die Medikamente letztendlich auch eingenommen hat.

Knochendichtewerte der Patienten waren uns im Rahmen dieser Studie nicht zugänglich.

Da unsere Studie sich ausschließlich auf Frakturen bezog, die auch als Femurschaftfrakturen oder subtrochantäre Frakturen im Register klassifiziert waren, sind Frakturen, die fälschlicherweise als proximale oder distale Femurfrakturen klassifizierten wurden, nicht erfasst.

Die Studienpopulation ist vornehmlich kaukasisch mit skandinavischem Lebensstil (z.B. möglich Unterschiede zu Ernährungsgewohnheiten, Aktivitätsmuster und Sonnenexposition), so dass die Aussagen ggf. nur eingeschränkt auf andere Populationen zutreffen.

#### **4.7 Der Rest ist Schweigen<sup>13</sup>- Die Quintessenz in der Bisphosphonattherapie bezogen auf atypische Femurschaftfrakturen**

Zusammenfassend kann man sagen, dass Bisphosphonate bei guter Indikationsstellung extrem effizient zur Frakturprävention bei Osteoporose eingesetzt werden. Wie bei anderen Medikamenten können neben der erwünschten Wirkung auch Nebenwirkungen auftreten [65]. Allen voran lässt sich sagen, dass atypische Femurschaftfrakturen sehr selten auftreten: in einem Jahr unter Bisphosphonattherapie entwickeln durchschnittlich nur 5 von 10,000 Patientinnen eine Fraktur, bei Männern sind es sogar nur 2 von 10,000 Patienten.

---

<sup>12</sup> "To vouch this is no proof"

Shakespeare, William; Othello Act1, Scene 3, Vers 109

<sup>13</sup> "The rest is silence"

Shakespeare, William; Hamlet Act 5, Scene 2, Vers 356

---

Wenn zu Beginn der Therapie das Nutzen Risiko Verhältnis noch sehr günstig ist, kann dies mit zunehmender Therapiedauer kippen. Zum einen liegt es daran, dass der Nutzen der Bisphosphonate nach einigen Jahren ein Plateau erreicht [22]. Ein Fortsetzen der Bisphosphonatmedikation führt hier zu keiner weiteren Risikoreduktion. Zum anderen nimmt mit zunehmender Einnahmedauer das Risiko einer atypischen Femurschaftfraktur kontinuierlich zu<sup>14</sup>. Es gilt also, den optimalen Zeitpunkt zwischen dem initialen Benefit und den häufig erst latent einsetzenden Nebenwirkungen zu finden. Um dies zu veranschaulichen haben wir in einer grob abschätzenden Berechnung die Number needed to treat der Number needed to harm gegenübergestellt und konnten zeigen, dass diese sich mit zunehmender Einnahmedauer annähern.

Dennoch ziehen Überlegungen solcher Art nicht in Betracht, dass der schützende Effekt der Bisphosphonate auch lange nach Absetzen der Medikation anhält, während das Risiko für atypische Frakturen danach rasch abnimmt. Folglich sollte die Bisphosphonatprophylaxe gegen osteoporotische Frakturen lange vor dem tatsächlichen „Ausgleich“ der Number needed to treat und Number needed to harm, abgesetzt werden, siehe Abbildung 15.

---

<sup>14</sup> Jedoch muss hier angemerkt werden, dass es fraglich ist, ob diese logistisch lineare Beziehung sich weiter fortsetzt. Es wäre durchaus denkbar, dass das Risiko sich nach einigen Jahren auf einem gewissen Niveau einpendelt.

## 5 Zusammenfassung

In Deutschland sind etwa 3,35 Millionen Frauen über 50 Jahre von Osteoporose betroffen [59, 120]. Die nach Ausschluss von Kontraindikationen empfohlene spezifische Osteoporosetherapie ist zunächst Alendronat. In den Leitlinien des Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften (DVO) findet man jedoch keine genauen Angaben bezüglich der Behandlungsdauer mit Bisphosphonaten [35]. Bei einem so häufig indizierten Medikament ist ein genaues Wissen auch um das Nebenwirkungsprofil wichtig. In dieser Arbeit haben wir uns mit der Frage um atypische Femurschaftfrakturen als Nebenwirkung von Bisphosphonateinnahme befasst.

In einer retrospektiven, landesweiten Studie wurden alle Patienten älter als 55 Jahre, welche in Schweden wegen einer subtrochantären Femurfraktur oder Femurschaftfraktur (ICD-10 S720-S724) zwischen 01/2008 und 12/2010 behandelt wurden, erfasst. Von den 5342 Männer und Frauen hatten 97% der Patienten suffizient verwertbare Röntgenbilder. Insgesamt konnten 172 atypische Femurschaftfrakturen identifiziert werden. Die Kriterien hierzu sind die laterale Lokalisation im Femurschaft mit lokaler Kallusbildung und einer horizontal verlaufenden Frakturlinie. Nach erfolgter Klassifikation der Röntgenbilder wurden anhand des schwedischen Patientenregisters die genauen Nebendiagnosen (gelistet seit 1998) und medikamentösen Anordnungen (gelistet seit 2005) der Patienten erfasst. Das bisphosphonatassoziierte Risiko einer atypischen Femurschaftfraktur wurde anhand einer landesweiten Kohortenstudie berechnet. Zusätzlich wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt wobei die 172 Patienten mit atypischen Femurschaftfrakturen mit 952 Patienten mit gewöhnlichen Femurschaftfrakturen verglichen wurden.

Es konnte gezeigt werden, dass atypischen Femurschaftfrakturen tatsächlich auf die Bisphosphonattherapie zurückzuführen sind. Ihr Auftreten ist zwar selten (11 pro 10,000 Personenjahre), steht jedoch im direkten Zusammenhang mit dieser Medikation.

Bei Frauen ist das Risiko dreimal höher als bei Männern (RR 3.08; 95% KI 1.13 bis 8.42) und Alendronat war im Vergleich zu Risedronat mit einem fast doppelt so hohem Risiko für atypische Femurschaftfrakturen behaftet (RR 1.94; 95% KI, 1.13 bis 3.32).

Als besonderer Risikofaktoren kristallisierte sich ferner die Langzeittherapie mit einem steten Risikoanstieg unter fortwährender Medikation (RR bei  $\geq 4$  Jahren Bisphosphonattherapie 126; 95% KI, 55 bis 288). Auch die laufende Therapie stellt in sich noch einen weiteren Risikofaktor dar. Das Absetzen der Bisphosphonate führt selbst nach prolongierter Einnahme zu einer raschen Risikoreduktion um 70% pro Jahr seit der letzten Einnahme (multivariabel korrigierte OR 0.31; 95% KI, 0.27 bis 0.35) [13, 105, 106].

Das Risiko, eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden, steigt unter kontinuierlicher Bisphosphonatmedikation fortlaufend an [13, 105, 106], während der frakturpräventive Effekt

ein Plateau erreicht [22]. Am Anfang der Bisphosphonattherapie dominiert die schützende Wirkung vor osteoporotischen Frakturen, doch im Laufe der Zeit kommt es durch ein Überwiegen der Nebenwirkungen bei prolongierter Therapie zur Umkehrung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses.

Obwohl sich diese Dissertation vornehmlich mit den Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie befasst, soll dennoch betont sein, dass diese eine gute Therapieoption bei Osteoporose darstellen. Unerwünschte Spätfolgen unter Bisphosphonattherapie treten nur sehr selten auf und die Inzidenz osteoporotisch bedingter Frakturen kann signifikant gesenkt werden. Anhand der spezifischen Bedürfnisse des einzelnen Patienten sollte eine kritische Indikationsstellung erfolgen und die Therapie(-dauer) in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Bei der Wahl des Bisphosphonatpräparats sollte berücksichtigt werden, dass Risedronat ein geringeres Risiko für atypische Femurschaftfrakturen birgt als Alendronat. Mögliche Prodrome der Nebenwirkungen sollten frühzeitig vom Arzt erkannt werden und zu entsprechender Therapieumstellung führen.

## **6 Im Zusammenhang zur Dissertation publizierte Veröffentlichungen**

Anfänglich wurden atypische Femurschaftfrakturen noch als eine Variation aus der Bandbreite der osteoporotischen Frakturen angesehen. Trotzdem die American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) im Verlauf Kriterien zur Identifikation einer atypischen Femurschaftfraktur determiniert hatte, waren diese zum Zeitpunkt meines Forschungsbeginns noch sehr vage. So zählten ein transversaler Frakturverlauf und eine lokale Kallusreaktion beispielsweise nur als „minor“ ASBMR Kriterium und waren nicht bindend [113]. Andererseits war eine generelle Dickenzunahme der Corticalis als minor ASBMR Kriterium gültig [113]. Anfänglich widmete ich mich der genauen Untersuchung und Vermessung der Röntgenbilder von 59 atypischen Femurschaftfrakturen und 218 gewöhnlichen Femurschaftfrakturen, welche zuvor vom Kollegen Schilcher als solche identifiziert worden waren [108]. Wir konnten zeigen, dass atypische Femurschaftfrakturen keine dickere Corticalis hatten, wenn man das Patientengut alterskorrigiert betrachtete [66]. Ferner konnten wir ein dichotomes Verteilungsmuster entlang des Femurschafts feststellen [67]. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass ein horizontaler Frakturverlauf und eine lokale Hypertrophie der Corticalis im Sinne einer Kallusreaktion absolut grundlegend zur Identifikation einer atypischen Femurschaftfraktur notwendig sind. Unter Beachtung dieser Kriterien konnte auch gezeigt werden, dass atypische Femurschaftfrakturen eine eigne Entität sind und nicht zum Spektrum der gewöhnlichen osteoporotischen Frakturen zu rechnen sind [107]. Diese neuen Erkenntnisse wurden auch von der ASBMR bei der Überarbeitung ihrer Kriterien berücksichtigt [112]. Nachdem die Untersuchungen zur genaueren Deskription der atypischen Femurschaftfrakturen abgeschlossen waren, begann die eigentliche Arbeit zu dieser Dissertation, nämlich das Sammeln und Untersuchen der Unterlagen zu allen Femurschaftfrakturen der schwedischen Bevölkerung von 2009- 2010. Dies ist die bisher größte publizierte Fallzahl atypischer Femurschaftfrakturen. Die Daten konnten sowohl in der Kurzversion, als auch in der Langfassung veröffentlicht werden und zeigten einen unbestreitbaren Zusammenhang zwischen Bisphosphonaten und atypischen Femurschaftfrakturen [105, 106].

Mit dem Beginn meiner klinischen Tätigkeit in einem der ersten Fraktur-Liaison-Services in Deutschland, wurde ich wiederholt auf die Bedenken von Patienten und (zahn-)ärztlichen Kollegen bei der Bisphosphonattherapie aufmerksam. Hier konnten wir ein Übersichtsarbeit zu möglichen Nebenwirkungen bei Bisphosphonaten publizieren [65].

- **Koeppen, Veronika**; Schilcher, Jörg; Aspenberg, Per: Atypical fractures do not have a thicker cortex. In: Osteoporosis international 23 (2012), Nr. 12, S. 2893–2896
- **Koeppen, Veronika**; Schilcher, Jörg; Aspenberg, Per: Dichotomous location of 160 atypical femoral fractures. In: Acta Orthopaedica 84 (2013), Nr. 6, S. 561–564
- Schilcher, Jörg \*; **Koeppen, Veronika\***; Ranstam, Jonas; Skripitz, Ralf; Michaëlsson, Karl; Aspenberg, Per: Atypical femoral fractures are a separate entity, characterized by highly specific radiographic features. A comparison of 59 cases and 218 controls. In: Bone 52 (2013), Nr. 1, S. 389–392  
\*Equal contributions
- Schilcher, Jörg; **Koeppen, Veronika**; Aspenberg, Per; Michaëlsson, Karl: Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. In: The New England journal of medicine 371 (2014), Nr. 10, S. 974–976
- Schilcher, Jörg; **Koeppen, Veronika**; Aspenberg, Per; Michaëlsson, Karl: Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. In: Acta Orthopaedica 86 (2015), Nr. 1, S. 100–107
- **Koeppen, Veronika**; Skripitz, Ralf: Unerwünschte Spätfolgen einer Bisphosphonattherapie. In: Arthritis und Rheuma 35 (2015), Nr. 4, S. 217–222

## 7 Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Abkürzungen

### 7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Eine atypische Femurschaftfraktur mit medialem Spike und 3 Fragmenten. ....	4
Abbildung 2: Kochs Untersuchung zur Kraftverteilung entlang des Femurs:.....	8
Abbildung 3: Transversaler Frakturverlauf mit medialem Spike. ....	10
Abbildung 4: Eine komplette atypische Femurschaftfraktur mit deutlicher Kallusreaktion. ....	11
Abbildung 5: Eine inkomplette atypische Femurschaftfraktur mit deutlicher Kallusreaktion...	11
Abbildung 6: Herausfiltern der atypischen Femurschaftfrakturen innerhalb der Studienpopulation.....	23
Abbildung 7: Beispiel einer atypischen Femurschaftfraktur in 2 Ebenen.....	25
Abbildung 8: Beispiel von drei gewöhnlichen Femurschaftfrakturen in der Kontrollgruppe....	26
Abbildung 9: Beispiel einer Femurschaftfraktur, welche nicht alle Kriterien der Atypie erfüllt. ....	27
Abbildung 10: Beispiel zweier atypische Femurschaftfrakturen, welche unter biomechanisch veränderten Gegebenheiten aufgetreten sind.....	28
Abbildung 11: Relatives Risiko einer atypischen Femurschaftfraktur (AFF) bei Männer und Frauen in Abhängigkeit der Bisphosphonateinnahme.....	34
Abbildung 12: Exponentieller Anstieg des relativen Risikos einer atypischen Femurschaftfraktur bei Frauen in Abhängigkeit der Behandlungsdauer mit Bisphosphonaten. Dargestellt ist das RR (schwarze Punkte) mit 95% KI (Graue Fehlerbalken). ....	35
Abbildung 13: Anteil der Bisphosphonateinnahme bei Patienten mit oder ohne atypische Femurschaftfraktur: .....	37
Abbildung 14: Multivariabel-korrigierte OR einer atypischen Femurschaftfraktur unter Bisphosphonattherapie in Abhängigkeit der Einnahmedauer.....	38
Abbildung 15: Nutzen-Risiko-Verhältnis über die Zeit: .....	52
Abbildung 16: a und b: Je zwei übereinanderliegende inkomplette atypische Femurfrakturen, .....	54
Abbildung 17: Screenshot einer Google-Suchanfrage mit den Wörtern: fosamax, fracture. ...	78

### 7.2 Tabellen

Tabelle 1: Obligatorische Merkmale einer atypischen Femurschaftfraktur .....	5
Tabelle 2: Positive und negative Wirkmechanismen der Bisphosphonate.....	18
Tabelle 3: ICD-10 Diagnoseschlüssel für den Charlson Komorbiditätsindex nach Quan.....	32
Tabelle 4: Alterskorrigiertes relatives Risiko und absolutes Risiko mit 95% Konfidenzintervall einer atypischen Femurschaftfraktur in Abhängigkeit der Bisphosphonateinnahme.....	36

Tabelle 5: Demographie (a), Medikamenteneinnahme (b) und Begleiterkrankungen (c) von Patienten mit atypischer Femurschaftfraktur oder gewöhnlicher Femurschaftfraktur .....39

Tabelle 6: Odds Ratio, mit 95% Konfidenzintervall einer atypischen Femurschaftfraktur in Abhängigkeit von der Bisphosphonateinnahme.....41

Tabelle 7: Odds Ratio, mit 95% Konfidenzintervall einer atypischen Femurschaftfraktur in Abhängigkeit von der Bisphosphonateinnahme.....44

Tabelle 8: Take Home Messages zu Dissertation.....83

### 7.3 Abkürzungen

AFF	Atypische Femurschaftfraktur
AGE	Advanced Glycation Endproducts
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
AR	Absolutes Risiko
BMD	Bone Mineral Density
BMU	Bone Metabolic Unit
DVO	Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften
FDA	Food and Drug Administration
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Nicht anwendbar
NNH	Number heeded to harm
NNT	Number needed to treat
OR	Odds Ratio
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
RR	Relatives Risiko
SERM	Selektive Estrogenrezeptormodulatoren
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vs.	Versus

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] ABRAHAMSEN, B.: *Atypical femur fractures: refining the clinical picture*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27 (2012), Nr. 5, S. 975–976
- [2] ABRAHAMSEN, B. ; EIKEN, P. ; EASTELL, R.: *More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use*. In: *The New England journal of medicine* 360 (2009), Nr. 17, S. 1789
- [3] ABRAHAMSEN, B. ; EIKEN, P. ; EASTELL, R.: *Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 24 (2009), Nr. 6, S. 1095–1102
- [4] ABRAHAMSEN, B. ; EIKEN, P. ; EASTELL, R.: *Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis*. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95 (2010), Nr. 12, S. 5258–5265
- [5] ABRAHAMSEN, B. ; EINHORN, T. A.: *Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical femur fractures*. In: *Bone* 50 (2012), Nr. 5, S. 1196–1200
- [6] ACEVEDO, C. ; BALE, H. ; GLUDOVATZ, B. ; WAT, A. ; TANG, S. Y. ; WANG, M. ; BUSSE, B. ; ZIMMERMANN, E. A. ; SCHAIBLE, E. ; ALLEN, M. R. ; BURR, D. B. ; RITCHIE, R. O.: *Alendronate treatment alters bone tissues at multiple structural levels in healthy canine cortical bone*. In: *Bone* 81 (2015), S. 352–363
- [7] ALLEN, M. R. ; GINEYTS, E. ; LEEMING, D. J. ; BURR, D. B. ; DELMAS, P. D.: *Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 19 (2008), Nr. 3, S. 329–337
- [8] ALLEN, M. R. ; REINWALD, S. ; BURR, D. B.: *Alendronate reduces bone toughness of ribs without significantly increasing microdamage accumulation in dogs following 3 years of daily treatment*. In: *Calcified tissue international* 82 (2008), Nr. 5, S. 354–360
- [9] ANAGNOSTIS, P. ; STEVENSON, J. C.: *Bisphosphonate drug holidays - when, why and for how long?* In: *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 18 Suppl 2 (2015), S. 32–38
- [10] ARMAMENTO-VILLAREAL, R. ; NAPOLI, N. ; DIEMER, K. ; WATKINS, M. ; CIVITELLI, R. ; TEITELBAUM, S. ; NOVACK, D.: *Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series*. In: *Calcified tissue international* 85 (2009), Nr. 1, S. 37–44
- [11] ARMAMENTO-VILLAREAL, R. ; NAPOLI, N. ; PANWAR, V. ; NOVACK, D.: *Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis*. In: *The New England journal of medicine* 355 (2006), Nr. 19, S. 2048–2050
- [12] ASPENBERG, P.: *Bisphosphonate-induced fractures: nature strikes back?* In: *Acta Orthopaedica* 79 (2008), Nr. 4, S. 459–460
- [13] ASPENBERG, P. ; SCHILCHER, J.: *Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and mechanical stress*. In: *Current osteoporosis reports* 12 (2014), Nr. 2, S. 189–193

- [14] ASPENBERG, P. ; SCHILCHER, J. ; FAHLGREN, A.: *Histology of an undisplaced femoral fatigue fracture in association with bisphosphonate treatment. Frozen bone with remodelling at the crack.* In: *Acta Orthopaedica* 81 (2010), Nr. 4, S. 460–462
- [15] BERGSTROM, M. F. ; BYBERG, L. ; MELHUS, H. ; MICHAELSSON, K. ; GEDEBORG, R.: *Extent and consequences of misclassified injury diagnoses in a national hospital discharge registry.* In: *Injury prevention : journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention* 17 (2011), Nr. 2, S. 108–113
- [16] BHAT, S. ; PATIBANDLA, R.: *Metal Fatigue and Basic Theoretical Models : A Review.* In: MORALES, E V (Hrsg.): *Environmentally Assisted Cracking Behavior of Low Alloy Steels in Simulated BWR Coolant Conditions* : INTECH Open Access Publisher, 2011, S. 203–236
- [17] BLACK, D. M. ; BAUER, D. C. ; SCHWARTZ, A. V. ; CUMMINGS, S. R. ; ROSEN, C. J.: *Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long?* In: *The New England journal of medicine* 366 (2012), Nr. 22, S. 2051–2053
- [18] BLACK, D. M. ; CUMMINGS, S. R. ; KARPFF, D. B. ; CAULEY, J. A. ; THOMPSON, D. E. ; NEVITT, M. C. ; BAUER, D. C. ; GENANT, H. K. ; HASKELL, W. L. ; MARCUS, R. ; OTT, S. M. ; TORNER, J. C. ; QUANDT, S. A. ; REISS, T. F. ; ENSRUD, K. E.: *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group.* In: *Lancet* 348 (1996), Nr. 9041, S. 1535–1541
- [19] BLACK, D. M. ; KELLY, M. P. ; GENANT, H. K. ; PALERMO, L. ; EASTELL, R. ; BUCCI-RECHTWEG, C. ; CAULEY, J. ; LEUNG, P. C. ; BOONEN, S. ; SANTORA, A. ; PAPP, A. de ; BAUER, D. C.: *Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur.* In: *The New England journal of medicine* 362 (2010), Nr. 19, S. 1761–1771
- [20] BLACK, D. M. ; REID, I. R. ; BOONEN, S. ; BUCCI-RECHTWEG, C. ; CAULEY, J. A. ; COSMAN, F. ; CUMMINGS, S. R. ; HUE, T. F. ; LIPPUNER, K. ; LAKATOS, P. ; LEUNG, P. C. ; MAN, Z. ; MARTINEZ, R. L. M. ; TAN, M. ; RUZYCKY, M. E. ; SU, G. ; EASTELL, R.: *The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).* In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27 (2012), Nr. 2, S. 243–254
- [21] BLACK, D. M. ; REID, I. R. ; CAULEY, J. A. ; COSMAN, F. ; LEUNG, P. C. ; LAKATOS, P. ; LIPPUNER, K. ; CUMMINGS, S. R. ; HUE, T. F. ; MUKHOPADHYAY, A. ; TAN, M. ; AFTRING, R. P. ; EASTELL, R.: *The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).* In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 30 (2015), Nr. 5, S. 934–944
- [22] BLACK, D. M. ; SCHWARTZ, A. V. ; ENSRUD, K. E. ; CAULEY, J. A. ; LEVIS, S. ; QUANDT, S. A. ; SATTERFIELD, S. ; WALLACE, R. B. ; BAUER, D. C. ; PALERMO, L. ; LE WEHREN ; LOMBARDI, A. ; SANTORA, A. C. ; CUMMINGS, SR: *Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial.* In: *JAMA* 296 (2006), Nr. 24, S. 2927–2938
- [23] BONE, H. G. ; HOSKING, D. ; DEVOGELAER, J.-P. ; TUCCI, J. R. ; EMKEY, R. D. ; TONINO, R. P. ; RODRIGUEZ-PORTALES, J. A. ; DOWNS, R. W. ; GUPTA, J. ; SANTORA, A. C. ; LIBERMAN, U. A.: *Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women.* In: *The New England journal of medicine* 350 (2004), Nr. 12, S. 1189–1199

- [24] BORAH, B. ; DUFRESNE, T. ; NURRE, J. ; PHIPPS, R. ; CHMIELEWSKI, P. ; WAGNER, L. ; LUNDY, M. ; BOUXSEIN, M. ; ZEBAZE, R. ; SEEMAN, E.: *Risedronate reduces intracortical porosity in women with osteoporosis*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25 (2010), Nr. 1, S. 41–47
- [25] BOSKEY, A. L. ; SPEVAK, L. ; WEINSTEIN, R. S.: *Spectroscopic markers of bone quality in alendronate-treated postmenopausal women*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 20 (2009), Nr. 5, S. 793–800
- [26] BUNNING, R. D. ; RENTFRO, R. J. ; JELINEK, J. S.: *Low-energy femoral fractures associated with long-term bisphosphonate use in a rehabilitation setting: a case series*. In: *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation* 2 (2010), Nr. 1, S. 76–80
- [27] BURR, D. B.: *Why bones bend but don't break*. In: *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 11 (2011), Nr. 4, S. 270–285
- [28] CALLTORP, J. ; ADAMI, H. O. ; ASTROM, H. ; FRYKLUND, L. ; ROSSNER, S. ; TROLLE, Y. ; GIESECKE, J.: *Country profile: Sweden*. In: *Lancet (London, England)* 347 (1996), Nr. 9001, S. 587–594
- [29] CANALIS, E. ; GIUSTINA, A. ; BILEZIKIAN, J. P.: *Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis*. In: *The New England journal of medicine* 357 (2007), Nr. 9, S. 905–916
- [30] CAPECI, C. M. ; TEJWANI, N. C.: *Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy*. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 91 (2009), Nr. 11, S. 2556–2561
- [31] CERMAK, K. ; SHUMELINSKY, F. ; ALEXIOU, J. ; GEBHART, M. J.: *Case reports: subtrochanteric femoral stress fractures after prolonged alendronate therapy*. In: *Clinical orthopaedics and related research* 468 (2010), Nr. 7, S. 1991–1996
- [32] CHAPURLAT, R. D. ; DELMAS, P. D.: *Bone microdamage: a clinical perspective*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 20 (2009), Nr. 8, S. 1299–1308
- [33] CHARLSON, M. E. ; POMPEI, P. ; ALES, K. L. ; MACKENZIE, C. R.: *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. In: *Journal of chronic diseases* 40 (1987), Nr. 5, S. 373–383
- [34] CHEAL, E. J. ; MANSMANN, K. A. ; DIGIOIA, A. M. 3. ; HAYES, W. C. ; PERREN, S. M.: *Role of interfragmentary strain in fracture healing: ovine model of a healing osteotomy*. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 9 (1991), Nr. 1, S. 131–142
- [35] DACHVERBAND OSTEOLOGIE E.V. (Hrsg.): *DVO Leitlinie Osteoporose 2014 : Kurzfassung*. 17.11.2014
- [36] DANN, K. ; ENGELHARDT, M.: *Sportverletzungen - Sportschäden*. Stuttgart : Thieme, 2005, S.88
- [37] DAS DE, S. ; SETIOBUDI, T. ; SHEN, L.: *A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures*. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 92 (2010), Nr. 5, S. 679–686

- [38] DELL, R. M. ; ADAMS, A. L. ; GREENE, D. F. ; FUNAHASHI, T. T. ; SILVERMAN, S. L. ; EISEMON, E. O. ; ZHOU, H. ; BURCHETTE, R. J. ; OTT, S. M.: *Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27 (2012), Nr. 12, S. 2544–2550
- [39] DIAB, T. ; CONDON, K. W. ; BURR, D. B. ; VASHISHTH, D.: *Age-related change in the damage morphology of human cortical bone and its role in bone fragility*. In: *Bone* 38 (2006), Nr. 3, S. 427–431
- [40] DONNELLY, E. ; MEREDITH, D. S. ; NGUYEN, J. T. ; GLADNICK, B. P. ; REBOLLEDO, B. J. ; SHAFFER, A. D. ; LORICH, D. G. ; LANE, J. M. ; BOSKEY, A. L.: *Reduced cortical bone compositional heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with intertrochanteric and subtrochanteric fractures*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27 (2012), Nr. 3, S. 672–678
- [41] EASTELL, R. ; BLACK, D. M. ; BOONEN, S. ; ADAMI, S. ; FELSEBERG, D. ; LIPPUNER, K. ; CUMMINGS, S. R. ; DELMAS, P. D. ; PALERMO, L. ; MESENBRINK, P. ; CAULEY, J. A.: *Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density*. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94 (2009), Nr. 9, S. 3215–3225
- [42] EASTELL, R. ; HANNON, R. A. ; WENDEROTH, D. ; RODRIGUEZ-MORENO, J. ; SAWICKI, A.: *Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover*. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (2011), Nr. 11, S. 3367–3373
- [43] ETTINGER, B. ; BURR, D. B. ; RITCHIE, R. O.: *Proposed pathogenesis for atypical femoral fractures: lessons from materials research*. In: *Bone* 55 (2013), Nr. 2, S. 495–500
- [44] FAZZALARI, N. L. ; KULIWABA, J. S. ; FORWOOD, M. R.: *Cancellous bone microdamage in the proximal femur: influence of age and osteoarthritis on damage morphology and regional distribution*. In: *Bone* 31 (2002), Nr. 6, S. 697–702
- [45] FELDSTEIN, A. C. ; BLACK, D. ; PERRIN, N. ; ROSALES, A. G. ; FRIESS, D. ; BOARDMAN, D. ; DELL, R. ; SANTORA, A. ; CHANDLER, J. M. ; RIX, M. M. ; ORWOLL, E.: *Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27 (2012), Nr. 5, S. 977–986
- [46] FLICK, L. M. ; WEAVER, J. M. ; ULRICH-VINTHER, M. ; ABUZZAHAB, F. ; ZHANG, X. ; DOUGALL, W. C. ; ANDERSON, D. ; O'KEEFE, R. J. ; SCHWARZ, E. M.: *Effects of receptor activator of NFkappaB (RANK) signaling blockade on fracture healing*. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 21 (2003), Nr. 4, S. 676–684
- [47] GALLACHER, S. J. ; DIXON, T.: *Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review*. In: *Calcified tissue international* 87 (2010), Nr. 6, S. 469–484
- [48] GDOUTOS, E. E. ; RAFTOPOULOS, D. D. ; BARIL, J. D.: *A critical review of the biomechanical stress analysis of the human femur*. In: *Biomaterials* 3 (1982), Nr. 1, S. 2–8
- [49] GEDMINTAS, L. ; SOLOMON, D. H. ; KIM, S. C.: *Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and*

- meta-analysis*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 28 (2013), Nr. 8, S. 1729–1737
- [50] GIRGIS, C. M. ; SHER, D. ; SEIBEL, M. J.: *Atypical femoral fractures and bisphosphonate use*. In: *The New England journal of medicine* 362 (2010), Nr. 19, S. 1848–1849
- [51] GIUSTI, A. ; HAMDY, N. A. T. ; DEKKERS, O. M. ; RAMAUTAR, S. R. ; DIJKSTRA, S. ; PAPAPOULOS, S. E.: *Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features*. In: *Bone* 48 (2011), Nr. 5, S. 966–971
- [52] GOH, S.-K. ; YANG, K. Y. ; KOH, J. S. B. ; WONG, M. K. ; CHUA, S. Y. ; CHUA, D. T. C. ; HOWE, T. S.: *Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution : A CAUTION*. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 89 (2007), Nr. 3, S. 349–353
- [53] HERMAN, B. ; CARDOSO, L. ; MAJESKA, R. ; JEPSEN, K. ; SCHAFFLER, M.: *Activation of bone remodeling after fatigue: Differential response to linear microcracks and diffuse damage*. In: *Bone* 47 (2010), Nr. 4, S. 766–772
- [54] HSIAO, F.-Y. ; HUANG, W.-F. ; CHEN, Y.-M. ; WEN, Y.-W. ; KAO, Y.-H. ; CHEN, L.-K. ; TSAI, Y.-W.: *Hip and subtrochanteric or diaphyseal femoral fractures in alendronate users: a 10-year, nationwide retrospective cohort study in Taiwanese women*. In: *Clinical therapeutics* 33 (2011), Nr. 11, S. 1659–1667
- [55] HUSADA, G. ; LIBBERECHT, K. ; PEETERS, T. ; POPULAIRE, J.: *Bilateral Mid-Diaphyseal Femoral Stress Fractures in the Elderly*. In: *European Journal of Trauma* 31 (2005), Nr. 1, S. 68–71
- [56] ING-LORENZINI, K. ; DESMEULES, J. ; PLACHTA, O. ; SUVA, D. ; DAYER, P. ; PETER, R.: *Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital*. In: *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 32 (2009), Nr. 9, S. 775–785
- [57] ISAACS, J. D. ; SHIDIK, L. ; HARRIS, I. A. ; SZOMOR, Z. L.: *Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy*. In: *Clinical orthopaedics and related research* 468 (2010), Nr. 12, S. 3384–3392
- [58] KANG, J. S. ; WON, Y. Y. ; KIM, J. O. ; MIN, B. W. ; LEE, K. H. ; PARK, K. K. ; SONG, J. H. ; KIM, Y. T. ; KIM, G. H.: *Atypical femoral fractures after anti-osteoporotic medication: a Korean multicenter study*. In: *International orthopaedics* 38 (2014), Nr. 6, S. 1247–1253
- [59] KANIS, J. A. ; MCCLOSKEY, E. V. ; JOHANSSON, H. ; COOPER, C. ; RIZZOLI, R. ; REGINSTER, J.-Y.: *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 24 (2013), Nr. 1, S. 23–57
- [60] KHARAZMI, M. ; HALLBERG, P.: *Bisphosphonate-associated atypical femoral fractures and one-year mortality*. In: *Uppsala journal of medical sciences* 119 (2014), Nr. 4, S. 357–358
- [61] KHARAZMI, M. ; HALLBERG, P. ; MICHAËLSSON, K.: *Gender related difference in the risk of bisphosphonate associated atypical femoral fracture and osteonecrosis of the jaw*. In: *Annals of the rheumatic diseases* 73 (2014), Nr. 8, S. 1594

- [62] KHOSLA, S. ; BILEZIKIAN, J. P. ; DEMPSTER, D. W. ; LEWIECKI, E. M. ; MILLER, P. D. ; NEER, R. M. ; RECKER, R. R. ; SHANE, E. ; SHOBACK, D. ; POTTS, J. T.: *Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis*. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 (2012), Nr. 7, S. 2272–2282
- [63] KIM, S. Y. ; SCHNEEWEISS, S. ; KATZ, J. N. ; LEVIN, R. ; SOLOMON, D. H.: *Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 26 (2011), Nr. 5, S. 993–1001
- [64] KOCH, J. C.: *The laws of bone architecture*. In: *American Journal of Anatomy* 21 (1917), Nr. 2, S. 177–298
- [65] KOEPPEN, V. ; SKRIPITZ, R.: *Unerwünschte Spätfolgen einer Bisphosphonattherapie*. In: *Arthritis und Rheuma* 35 (2015), Nr. 4, S. 217–222
- [66] KOEPPEN, V. A. ; SCHILCHER, J. ; ASPENBERG, P.: *Atypical fractures do not have a thicker cortex*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 23 (2012), Nr. 12, S. 2893–2896
- [67] KOEPPEN, V. A. ; SCHILCHER, J. ; ASPENBERG, P.: *Dichotomous location of 160 atypical femoral fractures*. In: *Acta Orthopaedica* 84 (2013), Nr. 6, S. 561–564
- [68] KWEK, E. B. ; GOH, S. K. ; KOH, J. S. ; PNG, M. A. ; HOWE, T. S.: *An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy?* In: *Injury* 39 (2008), Nr. 2, S. 224–231
- [69] LA ROCCA VIEIRA, R.: *Frequency of incomplete atypical femoral fractures in asymptomatic patients on longterm bisphosphonate therapy* (2011)
- [70] LEE, J. K.: *Bilateral atypical femoral diaphyseal fractures in a patient treated with alendronate sodium*. In: *International journal of rheumatic diseases* 12 (2009), Nr. 2, S. 149–154
- [71] LEE, S. ; YIN, R. V. ; HIRPARA, H. ; LEE, N. C. ; LEE, A. ; LLANOS, S. ; PHUNG, O. J.: *Increased risk for atypical fractures associated with bisphosphonate use*. In: *Family practice* 32 (2015), Nr. 3, S. 276–281
- [72] LENART, B. A. ; NEVIASER, A. S. ; LYMAN, S. ; CHANG, C. C. ; EDOBOR-OSULA, F. ; STEELE, B. ; VAN DER MEULEN, M C H ; LORICH, D. G. ; LANE, J. M.: *Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 20 (2009), Nr. 8, S. 1353–1362
- [73] LI, J. ; MASHIBA, T. ; BURR, D. B.: *Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage*. In: *Calcified tissue international* 69 (2001), Nr. 5, S. 281–286
- [74] LO JC ; HUANG SY ; LEE GA ; KHANDEWAL S ; PROVUS J ; ETTINGER B ; GONZALEZ JR ; HUI RL ; GRIMSRUD CD: *Clinical correlates of atypical femoral fracture*. In: *Bone* 51 (2012), Nr. 1, S. 181–184
- [75] LUDVIGSSON, J. F. ; ANDERSSON, E. ; EKBOM, A. ; FEYCHTING, M. ; KIM, J.-L. ; REUTERWALL, C. ; HEURGREN, M. ; OLAUSSON, P. O.: *External review and validation of the Swedish national inpatient register*. In: *BMC public health* 11 (2011), S. 450

- [76] McDONALD, J. H.: *Handbook of Biological Statistics 2nd ed.* Baltimore Maryland : Sparky House Publishing, 2009
- [77] MEIER, R. P. H. ; PERNEGER, T. V. ; STERN, R. ; RIZZOLI, R. ; PETER, R. E.: *Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use.* In: *Archives of internal medicine* 172 (2012), Nr. 12, S. 930–936
- [78] NEER, R. M.: *Skeletal safety of tiludronate.* In: *Bone* 17 (1995), 5 Suppl, S. 501–503
- [79] NEVIASER, A. S. ; LANE, J. M. ; LENART, B. A. ; EDOBOR-OSULA, F. ; LORICH, D. G.: *Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use.* In: *Journal of orthopaedic trauma* 22 (2008), Nr. 5, S. 346–350
- [80] NIETHARD, F. U. ; PLEIL, J.: *Orthopädie : Duale Reihe.* 48 Tabellen ; [mit CD-ROM Klinisch-orthopädische Untersuchung]. 5. Aufl. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2005
- [81] NORMAN, T. L. ; WANG, Z.: *Microdamage of human cortical bone: incidence and morphology in long bones.* In: *Bone* 20 (1997), Nr. 4, S. 375–379
- [82] O'BRIEN, F. J. ; TAYLOR, D. ; CLIVE LEE, T.: *The effect of bone microstructure on the initiation and growth of microcracks.* In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 23 (2005), Nr. 2, S. 475–480
- [83] ODVINA, C. V. ; ZERWEKH, J. E. ; RAO, D. S. ; MAALOUF, N. ; GOTTSCHALK, F. A. ; PAK, C. Y. C.: *Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy.* In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90 (2005), Nr. 3, S. 1294–1301
- [84] OH, Y. ; WAKABAYASHI, Y. ; KUROSA, Y. ; ISHIZUKI, M. ; OKAWA, A.: *Stress fracture of the bowed femoral shaft is another cause of atypical femoral fracture in elderly Japanese: a case series.* In: *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 19 (2014), Nr. 4, S. 579–586
- [85] OHNAMI, M.: *Fracture and society.* Tokyo : Ohmsha; IOS Press, 1992, S.85-90
- [86] PERREN, S. M.: *Optimizing the degree of fixation stability based on the strain theory.* In: *Der Orthopäde* 39 (2010), Nr. 2, S. 132–138
- [87] PETER, C. P. ; COOK, W. O. ; NUNAMAKER, D. M. ; PROVOST, M. T. ; SEEDOR, J. G. ; RODAN, G. A.: *Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs.* In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 14 (1996), Nr. 1, S. 74–79
- [88] PHILLIPS, A. T. M.: *The femur as a musculo-skeletal construct: a free boundary condition modelling approach.* In: *Medical engineering & physics* 31 (2009), Nr. 6, S. 673–680
- [89] PNG, M. A. ; KOH, J. S. B. ; GOH, S. K. ; FOOK-CHONG, S. ; HOWE, T. S.: *Bisphosphonate-related femoral periosteal stress reactions: scoring system based on radiographic and MRI findings.* In: *AJR. American journal of roentgenology* 198 (2012), Nr. 4, S. 869–877
- [90] POLGÁR, K. ; GILL, H. S. ; VICECONTI, M. ; MURRAY, D. W. ; O'CONNOR, J. J.: *Strain distribution within the human femur due to physiological and simplified loading: finite element analysis using the muscle standardized femur model.* In: *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of engineering in medicine* 217 (2003), Nr. 3, S. 173–189

- [91] QUAN, H. ; SUNDARARAJAN, V. ; HALFON, P. ; FONG, A. ; BURNAND, B. ; LUTHI, J.-C. ; SAUNDERS, L. D. ; BECK, C. A. ; FEASBY, T. E. ; GHALI, W. A.: *Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data*. In: *Medical care* 43 (2005), Nr. 11, S. 1130–1139
- [92] RECKER, R. R. ; STE-MARIE, L.-G. ; LANGDAHL, B. ; CZERWINSKI, E. ; BONVOISIN, B. ; MASANAUSKAITE, D. ; ROWELL, L. ; FELSEBERG, D.: *Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: the DIVA study*. In: *Bone* 46 (2010), Nr. 3, S. 660–665
- [93] REYNAUD, M. H.: *Marc Seguin: du pont de Tournon aux premiers chemins de fer* : Editions du Vivarais, 1986, S. 184-185
- [94] RINGE, J. D. ; DOHERTY, J. G.: *Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat*. In: *Rheumatology international* 30 (2010), Nr. 7, S. 863–869
- [95] ROSENBERG, Z. S. ; LA ROCCA VIEIRA, R. ; CHAN, S. S. ; BABB, J. ; AKYOL, Y. ; RYBAK, L. D. ; MOORE, S. ; BENCARDINO, J. T. ; PECK, V. ; TEJWANI, N. C. ; EGOL, K. A.: *Bisphosphonate-related complete atypical subtrochanteric femoral fractures: diagnostic utility of radiography*. In: *AJR. American journal of roentgenology* 197 (2011), Nr. 4, S. 954–960
- [96] ROTHMAN, K. J. ; GREENLAND, S.: *Modern epidemiology*. 3. Aufl. Philadelphia, PA., [etc.] : Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, op. 2008
- [97] RUSSELL, R. G. G. ; WATTS, N. B. ; EBETINO, F. H. ; ROGERS, M. J.: *Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 19 (2008), Nr. 6, S. 733–759
- [98] SALMINEN, S.: *Femoral shaft fractures in adults: Epidemiology, fracture patterns, nonunions and fatigue fractures ; a clinical study*. Helsinki, University of Helsinki. 2005
- [99] SALMINEN, S. ; PIHLAJAMAKI, H. ; AVIKAINEN, V. ; KYRO, A. ; BOSTMAN, O.: *Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low-energy trauma*. In: *The Journal of trauma* 43 (1997), Nr. 1, S. 117–122
- [100] SANDERLIN, B. W. ; RASPA, R. F.: *Common stress fractures*. In: *American family physician* 68 (2003), Nr. 8, S. 1527–1532. URL <http://www.aafp.org/afp/2003/1015/p1527.html>
- [101] SASAKI, S. ; MIYAKOSHI, N. ; HONGO, M. ; KASUKAWA, Y. ; SHIMADA, Y.: *Low-energy diaphyseal femoral fractures associated with bisphosphonate use and severe curved femur: a case series*. In: *Journal of bone and mineral metabolism* 30 (2012), Nr. 5, S. 561–567
- [102] SAYED-NOOR, A. S. ; SJODEN, G. O.: *Subtrochanteric displaced insufficiency fracture after long-term alendronate therapy--a case report*. In: *Acta Orthopaedica* 79 (2008), Nr. 4, S. 565–567
- [103] SCHILCHER, J.: *Epidemiology, radiology and histology of atypical femoral fractures*. In: *Acta orthopaedica. Supplementum* 84 (2013), Nr. 352, S. 1–26
- [104] SCHILCHER, J. ; ASPENBERG, P.: *Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate*. In: *Acta Orthopaedica* 80 (2009), Nr. 4, S. 413–415

- [105] SCHILCHER, J. ; KOEPPEN, V. ; ASPENBERG, P. ; MICHAËLSSON, K.: *Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use : New England Journal of Medicine*. In: *The New England journal of medicine* 371 (2014), Nr. 10, S. 974–976
- [106] SCHILCHER, J. ; KOEPPEN, V. ; ASPENBERG, P. ; MICHAËLSSON, K.: *Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use*. In: *Acta Orthopaedica* 86 (2015), Nr. 1, S. 100–107
- [107] SCHILCHER, J. ; KOEPPEN, V. ; RANSTAM, J. ; SKRIPITZ, R. ; MICHAËLSSON, K. ; ASPENBERG, P.: *Atypical femoral fractures are a separate entity, characterized by highly specific radiographic features. A comparison of 59 cases and 218 controls*. In: *Bone* 52 (2013), Nr. 1, S. 389–392
- [108] SCHILCHER, J. ; MICHAËLSSON, K. ; ASPENBERG, P.: *Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft*. In: *The New England journal of medicine* 364 (2011), Nr. 18, S. 1728–1737
- [109] SCHILCHER, J. ; SANDBERG, O. ; ISAKSSON, H. ; ASPENBERG, P.: *Histology of 8 atypical femoral fractures: remodeling but no healing*. In: *Acta Orthopaedica* 85 (2014), Nr. 3, S. 280–286
- [110] SCHWARTZ, A. V. ; BAUER, D. C. ; CUMMINGS, S. R. ; CAULEY, J. A. ; ENSRUD, K. E. ; PALERMO, L. ; WALLACE, R. B. ; HOCHBERG, M. C. ; FELDSTEIN, A. C. ; LOMBARDI, A. ; BLACK, D. M.: *Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25 (2010), Nr. 5, S. 976–982
- [111] SHAHNAZARI, M. ; YAO, W. ; DAI, W. ; WANG, B. ; IONOVA-MARTIN, S. S. ; RITCHIE, R. O. ; HEEREN, D. ; BURGHARDT, A. J. ; NICOLELLA, D. P. ; KIMIECIK, M. G. ; LANE, N. E.: *Higher doses of bisphosphonates further improve bone mass, architecture, and strength but not the tissue material properties in aged rats*. In: *Bone* 46 (2010), Nr. 5, S. 1267–1274
- [112] SHANE, E. ; BURR, D. ; ABRAHAMSEN, B. ; ADLER, R. A. ; BROWN, T. D. ; CHEUNG, A. M. ; COSMAN, F. ; CURTIS, J. R. ; DELL, R. ; DEMPSTER, D. W. ; EBELING, P. R. ; EINHORN, T. A. ; GENANT, H. K. ; GEUSENS, P. ; KLAUSHOFER, K. ; LANE, J. M. ; MCKIERNAN, F. ; MCKINNEY, R. ; NG, A. ; NIEVES, J. ; O'KEEFE, R. ; PAPAPOULOS, S. ; HOWE, T. S. ; VAN DER MEULEN, MARJOLEIN C H ; WEINSTEIN, R. S. ; WHYTE, M. P.: *Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 29 (2014), Nr. 1, S. 1–23
- [113] SHANE, E. ; BURR, D. ; EBELING, P. R. ; ABRAHAMSEN, B. ; ADLER, R. A. ; BROWN, T. D. ; CHEUNG, A. M. ; COSMAN, F. ; CURTIS, J. R. ; DELL, R. ; DEMPSTER, D. ; EINHORN, T. A. ; GENANT, H. K. ; GEUSENS, P. ; KLAUSHOFER, K. ; KOVAL, K. ; LANE, J. M. ; MCKIERNAN, F. ; MCKINNEY, R. ; NG, A. ; NIEVES, J. ; O'KEEFE, R. ; PAPAPOULOS, S. ; SEN, H. T. ; VAN DER MEULEN, M. C. H. ; WEINSTEIN, R. S. ; WHYTE, M.: *Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25 (2010), Nr. 11, S. 2267–2294
- [114] SHEEHY, O. ; KINDUNDU, C. M. ; BARBEAU, M. ; LELORIER, J.: *Differences in persistence among different weekly oral bisphosphonate medications*. In: *Osteoporosis*

- international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 20 (2009), Nr. 8, S. 1369–1376
- [115] SMITH, R. A.: Fatigue of Railway Axles: A classic Problem Revisited. In: FUENTES, M; ELICES, M; MARTÍN-MEIZOSO, A; MARTÍNEZ-ESNAOLA, J M (Hrsg.): *Fracture mechanics : Applications and challenges : invited papers presented at the 13th European Conference on Fracture*. 1st ed. Amsterdam, New York : Elsevier, 2000 (ESIS publication, 26), S. 173–182
- [116] SOMFORD, M. P. ; DRAIJER, F. W. ; THOMASSEN, B. J. W. ; CHAVASSIEUX, P. M. ; BOIVIN, G. ; PAPAPOULOS, S. E.: *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*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 24 (2009), Nr. 10, S. 1736–1740
- [117] SPANGLER, L. ; OTT, S. M. ; SCHOLLES, D.: *Utility of automated data in identifying femoral shaft and subtrochanteric (diaphyseal) fractures*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 22 (2011), Nr. 9, S. 2523–2527
- [118] SPEIRS, A. D. ; HELLER, M. O. ; DUDA, G. N. ; TAYLOR, W. R.: *Physiologically based boundary conditions in finite element modelling*. In: *Journal of biomechanics* 40 (2007), Nr. 10, S. 2318–2323
- [119] STEPAN, J. J. ; BURR, D. B. ; PAVO, I. ; SIPOS, A. ; MICHALSKA, D. ; LI, J. ; FAHRLEITNER-PAMMER, A. ; PETTO, H. ; WESTMORE, M. ; MICHALSKY, D. ; SATO, M. ; DOBNIG, H.: *Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis*. In: *Bone* 41 (2007), Nr. 3, S. 378–385
- [120] STROM, O. ; BORGSTROM, F. ; KANIS, J. A. ; COMPSTON, J. ; COOPER, C. ; MCCLOSKEY, E. V. ; JONSSON, B.: *Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)*. In: *Archives of osteoporosis* 6 (2011), S. 59–155
- [121] TAKEMOTO, R. C. ; MCLAURIN, T. M. ; TEJWANI, N. ; EGOL, K. A.: *Evolution of atypical femur fractures and the association with bisphosphonates*. In: *Bulletin of the Hospital for Joint Disease (2013)* 72 (2014), Nr. 1, S. 104–109
- [122] TAMI, A. E. ; NASSER, P. ; SCHAFFLER, M. B. ; KNOTHE TATE, M. L.: *Noninvasive fatigue fracture model of the rat ulna*. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 21 (2003), Nr. 6, S. 1018–1024
- [123] TANG, S. Y. ; ALLEN, M. R. ; PHIPPS, R. ; BURR, D. B. ; VASHISHTH, D.: *Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 20 (2009), Nr. 6, S. 887–894
- [124] TANG, S. Y. ; ZEENATH, U. ; VASHISHTH, D.: *Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility*. In: *Bone* 40 (2007), Nr. 4, S. 1144–1151

- 
- [125] TJHIA, C. K. ; STOVER, S. M. ; RAO, D. S. ; ODVINA, C. V. ; FYHRIE, D. P.: *Relating micromechanical properties and mineral densities in severely suppressed bone turnover patients, osteoporotic patients, and normal subjects*. In: *Bone* (2012)
- [126] VAN DER MEULEN, M. C. ; BOSKEY, A. L.: *Atypical subtrochanteric femoral shaft fractures: role for mechanics and bone quality*. In: *Arthritis research & therapy* 14 (2012), Nr. 4, S. 220. URL <http://arthritis-research.com/content/14/4/220>
- [127] VASHISHTH, D. ; GIBSON, G. J. ; KHOURY, J. I. ; SCHAFFLER, M. B. ; KIMURA, J. ; FYHRIE, D. P.: *Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone*. In: *Bone* 28 (2001), Nr. 2, S. 195–201
- [128] VASHISHTH, D. ; TANNER, K. E. ; BONFIELD, W.: *Contribution, development and morphology of microcracking in cortical bone during crack propagation*. In: *Journal of biomechanics* 33 (2000), Nr. 9, S. 1169–1174
- [129] VERBORGT, O. ; GIBSON, G. J. ; SCHAFFLER, M. B.: *Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo*. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 15 (2000), Nr. 1, S. 60–67
- [130] VESTERGAARD, P. ; SCHWARTZ, F. ; REJNMARK, L. ; MOSEKILDE, L.: *Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 22 (2011), Nr. 3, S. 993–1001
- [131] VIGORITA, V. J. V. ; SILVER, J. S. ; EISEMON, E. O. E.: *Osteoclast abnormalities in fractured bone during bisphosphonate treatment for osteoporosis: a case report*. In: *Skeletal radiology* 41 (2012), Nr. 7, S. 861–865
- [132] VISEKRUNA, M. ; WILSON, D. ; MCKIERNAN, F. E.: *Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility*. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93 (2008), Nr. 8, S. 2948–2952
- [133] WANG X ; SHEN X, L. X.: *Age-related Changes in the Collagen Network and Toughness of Bone*. In: *Bone* 31 (2002), Nr. 1, S. 1–7
- [134] WATTS, N. B. ; CHINES, A. ; OLSZYNSKI, W. P. ; MCKEEVER, C. D. ; MCCLUNG, M. R. ; ZHOU, X. ; GRAUER, A.: *Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate*. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 19 (2008), Nr. 3, S. 365–372

---

## 10 Anhang

### 10.1 Exkurs

Um den wissenschaftlichen Charakter dieser Arbeit zu wahren, wurde dieser Absatz aus der offiziellen Einleitung gestrichen, aber in der Hoffnung, dass er dem einen oder anderen Leser Freude bereitet, im Anhang gedruckt.

#### 10.1.1 Ermüdungsbrüche in der Mechanik

Ermüdungsbrüche sind kein neues Phänomen, zumindest auf dem Feld der Mechanik. Früheste Aufzeichnungen zu Ermüdungsbrüchen datieren zurück bis ins 19. Jahrhundert, als Wilhelm Albert 1829 Ausfälle an eisernen Kettengliedern von Minenfahrstühlen beschrieb. Er mutmaßte, dass dies nebst der Last auch von der Häufigkeit der Beanspruchung abhängt. Mit einer eigens konstruierten Maschine, welche wiederholte Belastung auf das zu prüfende Material ausübte, legte er den Grundstein für die systematische Erforschung der Schwingfähigkeit [85]. Leider gerieten seine Erkenntnisse in Vergessenheit, so dass kaum einer erkannte, dass ein Ermüdungsbruch die Ursache eines der ersten historischen Zugunglücke von katastrophalem Ausmaß war. Die Geschichtsschreiber berichten von 55 Passagieren, die den brennenden Waggons zum Opfer fielen, als am 8. Mai 1842 nach einem Achsenbruch der Lokomotive der Zug von Versailles nach Paris entgleiste [93, 115]. Laut statischen Berechnungen hätte die Achse den Beanspruchungen unter Fahrt (damals beachtliche 40km/h) ohne weiteres standhalten müssen. Die untersuchenden Ingenieure waren über den überraschend glatten Bruch, welcher präzise lotrecht, genau in der Mitte der Radachse verlief, erstaunt. Technische Untersuchungen des Unfallhergangs zeigten Haarrisse in der zerbrochenen Achse, die damals noch als Rekristallisierung des Metalls fehlgedeutet wurden. Nur der Ingenieur William Rankine vermutete, dass ein kontinuierlich voranschreitender Riss an der Stelle der größten Belastung den Achsenbruch verursacht hatte. Die Biegungskräfte, welche durch die Last des aufsitzenden Waggons auf die Achse wirkten, seien genau in der Mitte an der Stelle der größten Biegung am größten. Die submaximalen Krafteinwirkungen (submaximal in dem Sinne, dass die Kraft allein keinen Materialbruch verursachen würde) akkumulieren, bis es nach zu langer, repetitiver Belastung zum Schwingbruch kommt. Doch Rankines Schlussfolgerungen, die er in seinem Werk "The fracture of the axles" publizierte, wurden von Kollegen und dem Institut für Bauingenieure ignoriert [16]. Erst um 1860 konnte August Wöhler mit dem nach ihm benannten Wöhler-Versuch die Dauerschwingfestigkeit verschiedener Materialien testen, und demonstrierte, dass die Belastbarkeit eines Werkstoffes unter statischen Bedingungen grösser ist als unter Wechselbeanspruchung [85].

---

Noch heute ist es grundlegend, dass die Materialeigenschaften, Belastbarkeit und Langlebigkeit bei jedweder Konstruktion berücksichtigt werden müssen. Trotz moderner Metalllegierungen mit verbesserten Materialeigenschaften ist z.B. die Prüfung der Achsen im Intervall von 30000-60000km auch gegenwärtig beim ICE eine unumgehbare Sicherheitsprozedur [81].

### **10.1.2 Siegeszug und vermeintlicher Fall der Bisphosphonate in einer dramaturgischen Version**

1990 wurde die Wirksamkeit von Etidronat bei postmenopausaler Osteoporose nachgewiesen [82]. 1996 wurden Bisphosphonate in den USA für Osteoporose zugelassen. Noch im selben Jahr fuhr Merck mit Fosamax (Alendronsäure) 281 Millionen Dollar Gewinn ein. Als 1997 die US Food and Drug Administration (FDA) (unter anderem nach intensivem Lobbying für "Bone Measurement Act" finanziert durch Merck) die Zulassung von 5mg Alendronsäure zur Behandlung von Osteopenie bewilligte, erweiterte sich der Patientenkreis nochmals schlagartig [121]. Diese fragwürdige Indikation ließ Osteopenie von einer Kategorie zu einer behandlungsbedürftigen Krankheit werden und Fosamax zum absoluten Kassenschlager [121].

Noch 2004 bestätigte eine (von Merck finanzierte) prospektive, multinationale, randomisierte, doppelblind Studie, dass selbst nach 10 Jahren Therapie mit Alendronat keine Fälle von Ermüdungsfrakturen oder verschlechterter Knochenheilung vorliegen [23]. Doch bereits im darauffolgenden Jahr erschien der erste Fallbericht zu einer atypischen Femurfraktur [54]. Weitere Fallserien folgten und ein Zusammenhang mit Bisphosphonaten wurde vermutet. Epidemiologische Registerstudien verneinten einen Zusammenhang, aber die Diskussion wurde und wird weiterhin heftig geführt.

Unklar bleibt, warum trotz ihres seltenen Auftretens das Interesse an atypische Femurschaftfrakturen so groß ist. Der außerordentliche Stellenwert der Bisphosphonate in der Medizin, vor allem ihre Bedeutung in der modernen Osteoporosetherapie, geht unter der momentanen Debatte um atypische Femurschaftfrakturen fast unter. Alle Suchergebnisse thematisieren vor allem die Nebenwirkungen von Bisphosphonaten, besonders die seltene Nebenwirkung atypische Femurschaftfraktur.

Gutgläubig könnte man noch denken, dass der pure Wissensdurst um sämtliche Effekte und Nebeneffekte der Bisphosphonate die atypischen Femurschaftfrakturen zum Gegenstand des aktuellen Interesses macht. Doch man wird schnell desillusioniert, wenn man eine Suche den Suchtermini „Fosamax“ (generischer Name des in den USA am häufigsten verschriebenen Bisphosphonats Alendronat) und „fracture“ unter [www.google.com](http://www.google.com) durchführt, siehe Abbildung 17. Alle Suchergebnisse befassen sich wie selbstverständlich mit atypischen

---

Femurschaftfrakturen, nur 2 davon wissenschaftlich. Einige der Ergebnisse leiteten weiter auf die Homepage verschiedener Anwaltskanzleien, die sich auf Pharmaklagen spezialisiert haben und den vermeintlichen Fosamax -Opfern versprechen, sie kostenlos zu beraten. „Get your Fosamax lawyer today“ wird gelockt. Von daher kann man mutmaßen, dass auch ein finanzieller Hintergedanke diese hitzige Debatte um den (nicht) vorhandenen Zusammenhang von atypischen Femurschaftfrakturen mit Bisphosphonaten schürt. Einerseits rufen Anwaltskanzleien zu großen Sammelklagen auf, während Pharmakonzerne versuchen, den Ruf ihrer „eierlegende Wollmilchsau“ zu schützen. Ein spezielles Expertenkomitee der American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), welches die Sachlage zu atypischen Femurschaftfrakturen untersuchen sollte, kontaktierte Pharmagiganten, welche Bisphosphonate vertreiben. Sie berichten, dass das Engagement mit welchem die Konzerne eigenständig Information zu atypischen Femurfrakturen sammelten und der Umfang, in welchem sie bereit waren ihre Erkenntnisse zu teilen, „stark variierte“. Es wurde jedoch ersichtlich, dass sie von Frakturfällen wussten, welche dem Expertenkomitee nicht zugänglich waren [113]. Dennoch muss man zur Kenntnis nehmen, dass das komplexe amerikanische Rechtssystem die Pharmaunternehmen sehr in die Defensive drängt. Nur ein einziger Präzedenzfall zugunsten eines „FOSAMAX Opfers“ könnte dort lawinenartige Schadenersatzforderungen für das Unternehmen zur Folge haben. Was bei dieser vom Mammon getriebenen Debatte jedoch auf der Strecke bleibt, ist eine unbefangene Untersuchung des Sachverhaltes zum Wohle der Patienten.

Google

Alle Bilder Shopping News Videos Mehr ▾ Suchoptionen

Ungefähr 273.000 Ergebnisse (0,44 Sekunden)

**Femur Fracture – Bone Breaks Associated with the Drug Fosamax**  
<https://www.drugwatch.com/fosamax/femur-fracture/> ▾ Diese Seite übersetzen  
 08.12.2014 - Fosamax-related bone fractures happen randomly and mostly without warning. These painful bone breaks are known to occur in the femur.

**Fosamax – Age and Bone-Loss Drug with Serious Side Effects**  
<https://www.drugwatch.com/fosamax/> ▾ Diese Seite übersetzen  
 21.08.2015 - The osteoporosis drug Fosamax is linked to degenerative bone damage, fractures, eye disorders, cancer and heart problems.

**Only Rare Thigh/Hip Fractures Linked to Fosamax, Other Osteoporosi...**  
[www.webmd.com/.../only-rare-fractures-linked-to-osteoporosis-d...](http://www.webmd.com/.../only-rare-fractures-linked-to-osteoporosis-d...) ▾ Diese Seite übersetzen  
 24.03.2010 - Weird below-the-hip thigh fractures linked to Fosamax and other osteoporosis drugs are rare - but even if they tripled these injuries, they'd still ...

**What's the story with Fosamax? - Harvard Health**  
[www.health.harvard.edu/diseases.../whats\\_the\\_story\\_with\\_fosam...](http://www.health.harvard.edu/diseases.../whats_the_story_with_fosam...) ▾ Diese Seite übersetzen  
 Fosamax increases bone mineral density and significantly reduces the risk of spine, hip, and wrist fractures in women with osteoporosis and in those with low ...  
 Du hast diese Seite 2 Mal aufgerufen. Letzter Besuch: 23.08.16

**Fosamax - Atypical Femur Fracture - Brad Bradshaw**  
[www.bradbradshaw.com/fosamax/](http://www.bradbradshaw.com/fosamax/) ▾ Diese Seite übersetzen  
 The fractures caused by Fosamax are usually "low impact" or "no impact" fractures. Some patients report actually feeling the bone break before they hit the floor.

**current evidence on alendronate-fracture risk. - NCBI**  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19256578](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19256578) ▾ Diese Seite übersetzen  
 von JP Schneider - 2009 - Zitiert von: 78 - Ähnliche Artikel  
 Geriatrics. 2009 Jan;64(1):18-23. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. Schneider JP(1).

**Atypical Fractures of the Femoral Diaphysis in Postmenopausal ...**  
[www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc0707493](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc0707493) ▾ Diese Seite übersetzen  
 von BA Lenart - 2008 - Zitiert von: 453 - Ähnliche Artikel  
 20.03.2008 - Three of the 15 patients had a history of femoral fractures, all in the ... link between alendronate use and low-energy fractures of the femur.

**Fosamax Femur Fractures - Research & Case Examples - Drug Dangers**  
[www.drugdangers.com/fosamax/femur-fractures.htm](http://www.drugdangers.com/fosamax/femur-fractures.htm) ▾ Diese Seite übersetzen  
 If used long term, Fosamax has been linked with an increased risk of the user suffering a femur fracture. These painful breaks usually happen spontaneously.

**Fosamax Femur Fracture Lawsuit - Bone Breaks from Fosamax Side ...**  
[www.youhavealawyer.com/fosamax/femur-fracture-bisphosphon...](http://www.youhavealawyer.com/fosamax/femur-fracture-bisphosphon...) ▾ Diese Seite übersetzen  
 Side effects of Fosamax after long term use may increase the risk of femur fractures. Lawsuits are being reviewed nationwide. Learn more.

**Fosamax: Is Long Term Use of Bone Strengthening Drug Linked to ...**  
[abcnews.go.com/GMA/OnCall/fosamax...fractures/story?id...](http://abcnews.go.com/GMA/OnCall/fosamax...fractures/story?id...) ▾ Diese Seite übersetzen  
 09.03.2010 - Fosamax, one in a class of drugs called bisphosphonates, ... A causal relationship between Fosamax and these fractures has not been ...

Abbildung 17: Screenshot einer Google-Suchanfrage mit den Wörtern: fosamax, fracture. Aufgenommen am 23.06.2016 (<https://www.google.de/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=fosamax+fracture>)

## 10.2 Positiver Ethikbescheid

### Anhang 1: Positiver Ethikbescheid



*Regionala etikprövningsnämnden* BESLUT  
*i Linköping*  
 Avdelningen för prövning av medicinsk forskning 2011-11-23

Per Aspenberg  
 Ortopedkliniken  
 Universitetssjukhuset  
 581 85 LINKÖPING

Ansökan: Bisfosfonatbehandling och stressfrakturer i femurskafet.  
 Sökande forskningshuvudman: Landstinget i Östergötland  
 Dnr 2011/358-31

Nämnden har den 18 november 2011 erhållit komplettering i ärendet. Ansökan godkänns.

På nämndens vägnar

Charlotta Dabrosin, professor  
 Vetenskaplig sekreterare

Adress:  
 Regionala etikprövningsnämnden i Linköping  
 c/o Hälsouniversitetets kansli  
 Sandbäcksgatan 7  
 581 83 LINKÖPING  
 www.epn.se

Kontaktpersoner:  
 Adm sekr Anna Alexandersson  
 E-post: anna.alexandersson@linkoping.epn.se  
 Adm sekr Ewa Westny  
 E-post: ewa.westny@linkoping.epn.se

Telefon:  
 010 – 103 70 30  
 010 – 103 41 42

Fax:  
 013 – 10 44 95

---

## 11 Danksagung

Mein Dank gilt allem voran meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung das Medizinstudium sowie den Forschungsaufenthalt in Schweden ermöglicht haben. Meinem Vater danke ich dafür, dass er das Beste in mir zum Vorschein bringt und meiner Mutter, dass sie mir auf allen Wegen und Umwegen nahe ist.

Ferner danke ich Katharina Kling und Paul Schwanitz für die treue Freundschaft und den Mut, den sie mir geben.

Ein weiterer Dank gilt Ralf Skripitz, denn er hat in mir die Wissenschaftlerin gesehen lange bevor es mir selbst bewusst war. Durch ihn hat sich mir die Möglichkeit eröffnet im Rahmen meiner Doktorarbeit neben der Forschung noch ein neues Land zu entdecken.

Ich danke der Forschungsgruppe in Schweden dafür, dass ich an diesem tollen Thema mitarbeiten durfte. Ich danke Jörg Schilcher, dass ich an seiner Idee teilhaben durfte und aus meinen Erfahrungen lernen konnte. Ich danke Karl Michaëlsson für seine beispiellose Mathemagie bei der Statistik. Diese Dissertation wäre nie ohne Per Aspenbergs Hilfe, Geduld und Bereitschaft, mich in diese Thematik einzuarbeiten, entstanden. Ich bin dankbar, dass er mir zeigte, was ehrliche Wissenschaft bedeutet, dass er meinen Horizont unendlich erweitert hat und meine Freude an der Forschung geweckt hat.

Ich danke den Musculoskeletal Research Turtles in Team Bone und Team Tendon für die lehrreichen und schönen Stunden allen voran Olof Sandberg.

Zuletzt danke ich dem schönen Land Schweden für die tolle Zeit, die guten Freunde und dass ich das Beste – nämlich Mihael Uršič mitnehmen durfte.

## **12 Eidesstattliche Versicherung**

### **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen oder um eine Zulassung zu solchem beworben habe. Die eingereichte Schrift wurde an keiner anderen Hochschule vorgelegt.

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe

Unterschrift

## 13 Thesen der Dissertation

**„An sich ist nichts weder gut noch böse“:**

**Atypische Femurschaftfrakturen unter Bisphosphonattherapie - eine Frage der Zeit?**

(Siehe auch Tabelle 8)

1. Einfluss von Bisphosphonaten auf atypische Femurschaftfrakturen:

Trotz der niedrigen Inzidenz von atypischen Femurfrakturen besteht ein deutlicher Zusammenhang mit der Bisphosphonattherapie.

Die Chance unter dieser Medikation eine atypische Femurfraktur zu erleiden ist 26 (95% KI, 18 bis 38) so groß wie ohne die Einnahme. Dennoch beläuft sich das absolute Risiko für Bisphosphonatnutzern auf 11(95% KI, 7 bis 14) atypischen Femurfrakturen pro 10,000 Personenjahre.

2. Einfluss der Bisphosphonat-Therapiedauer auf atypische Femurschaftfrakturen:

Bereits zu Therapiebeginn ist das Risiko erhöht, steigt jedoch mit jedem weiteren Jahr der Einnahme an.

Die Chance steigt mit jedem Jahr der Einnahme (multivariat-korrigierte OR=2.5, KI: 2.0–3.1 pro Therapiejahr). Die Chance eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden, steigt vom ersten Therapiejahr mit OR=1.7(KI: 0-19) nach 4-5Jahren Therapiedauer auf OR= 116 (KI: 58–234) an.

3. Risikoentwicklung atypischer Femurschaftfrakturen nach Absetzen der Bisphosphonattherapie:

Eine „laufende“ Bisphosphonattherapie per se gilt als Risikofaktor (multivariat-korrigierte OR= 34.5; KI: 23.3-51.2), denn nach Absetzen der Bisphosphonate nahm das Risiko rasch um 70 pro Jahr ab (multivariat-korrigierte OR= 0.31; KI: 0.27–0.35).

4. Einfluss des Patientengeschlechts auf atypische Femurschaftfrakturen:

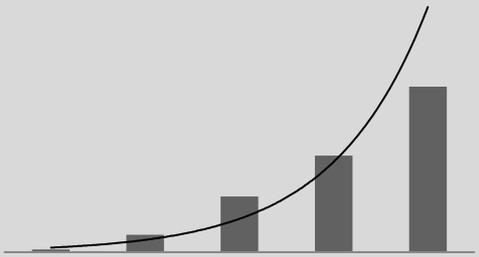
Frauen sind anfälliger für atypische Femurschaftfrakturen als Männer.

Die Chance ist für Frauen fast viermal so hoch wie für Männer, unabhängig von der Einnahmedauer der Bisphosphonate, (multivariat-korrigierte OR=3.6; KI: 2.5–5.3).

5. Einfluss unterschiedlicher Bisphosphonatpräparate auf atypische Femurschaftfrakturen:

Die Chance unter Alendronat eine atypische Femurschaftfraktur zu erleiden ist dreimal so hoch wie unter Risedronat (Alendronat OR= 36; CI: 28–46 vs. Risedronat OR= 13 (CI: 6–26).

Tabelle 8: Take Home Messages zu Dissertation

<b><u>Atypische Femurschaftfrakturen</u></b>	
<b>Starke Assoziation zu Bisphosphonaten</b>	<b>OR= 26</b>
<b>Chance steigt unter Bisphosphonattherapie stetig an</b>	
<b>Risiko nimmt nach Absetzen der Bisphosphonate schnell ab</b>	<p style="text-align: center;"><b>70 %</b></p> <hr style="width: 100px; margin: auto;"/> <p style="text-align: center;"><b>Jahr</b></p>
<b>Frauen sind gefährdeter</b>	$\text{OR} \frac{\text{♀}}{\text{♂}} = \frac{4}{1}$
<b>Alendronat birgt ein größeres Risiko als Risedronat</b>	$\text{OR} \frac{\text{Alendronat}}{\text{Risedronat}} = \frac{3}{1}$