

gifrakturer atypiske, svarende til 1,1% af samtlige femurfrakturer. Kun halvdelen af patienterne med atypisk fraktur var i bisfosfonatbehandling [2].

Reanalyse af tre store, randomiserede, bisfosfonatstudier (FIT, FLEX og HORIZON) har ikke vist signifikant øget risiko for atypiske frakturer i en observationsperiode på op til ti år [3]. Ligeledes har man i flere registerundersøgelser ikke kunnet påvise en sådan sammenhæng [1, 4]. Derimod har man i et case-kontrol-studie med 716 kvinder med subtrokantære frakturer/diafysære frakturer påvist en signifikant øget risiko for disse frakturer efter mere end fem års bisfosfonatbehandling [5]. Endvidere har man i to meget store epidemiologiske studier påvist aftagende hyppighed af pertrokantære frakturer/collumfrakturer over en tiårig periode efter introduktion af bisfosfonatbehandling samtidig med at der forekom en stabil eller stigende hyppighed af subtrokantære/diafysære frakturer [1]. Det ændrede frakturmønster er tidsmæssigt korreleret til det øgede forbrug af bisfosfonatbehandling, selvom en kausal sammenhæng ikke er påvist.

Der er således fortsat en række forhold, som er

uafklarede. Den sande hyppighed af frakturerne er ukendt. Risikofaktorerne bør om muligt klarlægges nærmere, og særligt udsatte patienter bør identificeres. Patogenesen kendes ikke og må søges afklaret, ligesom en eventuel begrænsning i varigheden af bisfosfonatbehandling skal bestemmes.

KORRESPONDANCE: Henrik Michael Hansen, Endokrinologisk Afsnit (541), Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre.
E-mail: henrikmhansen@mail.dk

ANTAGET: 3. august 2011

FØRST PÅ NETTET: 19. september 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267-94. DOI: 10.1002/jbmr.253
2. Giusti A, Hamdy NAT, Dekkers OM et al. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011;48:966-71.
3. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric and diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
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. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5258-65.
5. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783-9.

Bisfosfonatbehandling som mulig årsag til spontan bilateral atypisk femurfraktur

Mathias Rasmussen & Jeppe Lange

KASUISTIK

Ortopædkirurgisk
Afdeling, Regions-
hospitalet Silkeborg

Bisfosfonater har igennem flere årtier indgået i behandlingen af osteoporose med henblik på forebyggelse af lavenergifrakturer som f.eks. sammenfald i columna og hoftenære frakturer. Bisfosfonater virker ved at hæmme osteoklastaktiviteten og derved knogleomsætningen, hvilket øger knoglemineraltætheden. Bivirkninger er velbeskrevne, men generelt tåles behandlingen godt. Teoretisk kan knogleomsætningen hos patienterne blive så kraftigt hæmmet, at den normale evne til at reparere mikrofrakturer i kortikalknoglerne hæmmes, hvorved knoglestyrken ned sættes [1].

Siden 2005 har der været et stigende antal kasuistiske rapporter om spontane atypiske subtrokantære og diafysære femurfrakturer hos patienter, der har været i langvarig bisfosfonatbehandling [1]. Frakturerne opstår atraumatisk eller ved et minimalt traume, evt. forudgået af uspecifikke hofte/lårsmarter uden kendt årsag. De er radiologisk kendetegnet

ved transverse frakturlinjer med karakteristisk fortykkelse af den laterale cortex.

SYGEHISTORIE

En 67-årig kvinde blev indbragt til skadestuen på mistanke om venstresidig hoftenær fraktur. Hun havde hypertension, kronisk obstruktiv lungesygdom og osteoporose, sidstnævnte var blevet behandlet med alendronat en gang ugentligt i ca. otte år. Hun havde knap et år tidligere pådraget sig en subtrokantær højresidig femurfraktur ved normal trappegang, men havde ikke tidligere haft frakturer og var ikke tidligere blevet behandlet med prednison.

Ved indlæggelsen angav patienten, at hun gennem flere måneder havde haft murrende smerter i venstre hofte både i hvile, om natten og ved belastninger. Den pågældende dag havde hun rakt ud efter en genstand og mærkede herved et kraftigt smæld i

venstre hofte. Efterfølgende kunne hun ikke støtte på benet på grund af hoftesmerter.

Der blev taget et røntgenbillede af venstre hofte, og dette viste en fortykkelse af den diafyseale cortex lateralt på femur og en transvers fraktur gennem denne fortykkelse (**Figur 1**). Blodprøver viste normale calciummetaboliske markører med basisk fosfatase på 88 U/l, D₃-vitamin-niveau på 93 nmol/l og ioniseret Ca-niveau på 1,22 mmol/l. Frakturen blev behandlet som en subtrochantær fraktur med osteosyntese med marvsøm og efterfølgende fuld belastning.

Ved gennemgang af røntgenbillederne fra patientens højresidige femurfraktur fandt man identiske forhold med fortykkelse af den diafyseale cortex lateralt på femur og en atypisk forløbende transvers fraktur gennem fortykkelsen (Figur 1).

DISKUSSION

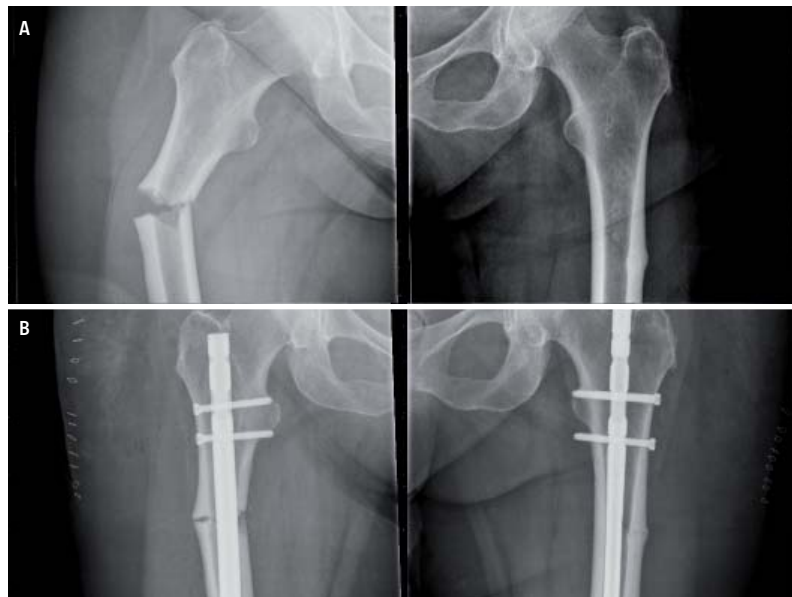
Man har i flere studier ikke kunnet påvise en sammenhæng mellem bisfosfonatbehandling og atypiske femurfrakturer. Generelt har studierne dog flere metodologiske svagheder, bl.a. er en del opgjort på subtrochantære og diafyseale femurfrakturer generelt, og ikke specifikt på atypiske frakturer [2]. I et svensk studium fra 2009, hvor hvert enkelt røntgenbillede blev gennemgået for tegn på atypi, fandt man en incidens for atypisk femurfraktur på 1/1.000 pr. år for kvinder, der var i bisfosfonatbehandling, hvilket var 46 gange højere end for ubehandlede kvinder [3]. Der er dog flere metodologiske usikkerheder i studiet, bl.a. omfatter det kun otte patienter med den pågældende frakturtype.

Patienten i den her omtalte sygehistorie pådrog sig to gange inden for et år spontan femurfraktur ved almindelig belastning. Begge frakturer havde radiologiske tegn på den karakteristiske atypi, dvs. fortykkelse af den laterale cortex og transvers forløbende frakturlinje. I en del af de tidligere rapporterede tilfælde er der ligeledes set bilaterale frakturer, og dette har givet anledning til overvejelser om, hvorvidt patienter, der er i langvarig bisfosfonatbehandling og får atypiske frakturer, muligvis har en endnu ikke erkendt risikofaktor [3].

Den kausale sammenhæng kan som tidligere nævnt hverken be- eller afkræftes, og i det her omtalte tilfælde kan det ikke afgøres, om bisfosfonatbehandlingen var den udløsende årsag eller ej. Der er dog bred enighed om, at risikoen for atypiske femurfrakturer er lille, og at den generelle frakturforebyggende effekt langt overstiger denne risiko ved behandling med bisfosfonat, men området bør undersøges nærmere også med henblik på at afdække eventuelle risikofaktorer for de behandlede patienter med osteoporose [2, 4].

FIGUR 1

Røntgenbilleder af patientens højre og venstre hofte A. præ- og B. postoperativt. Bemærk transvers frakturlinje og fortykkelse af den laterale cortex.



Der beskrives hyppigt prodromale symptomer i form af smerter i hofte og lår i måneder før frakturen, som patienten i sygehistorien beskrev. Patienter, der er i langvarig bisfosfonatbehandling og får spontant opståede uni- eller bilaterale hoftesmerter, skal udredes og bør derfor henvises til bilateral røntgenfoto-grafering af den proximale femur [5].

KORRESPONDANCE: Mathias Rasmussen, Ortopædkirurgisk Afdeling, Regionshospitalet Silkeborg, Falkevej 1-3, 8600 Silkeborg. E-mail: Mathiasr@sol.dk

ANTAGET: 3. november 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
2. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011;22:373-90.
3. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 2009;80:413-5.
4. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Bone Miner Res* 2010;25:2267-94.
5. <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/160520> (29. sept 2011).