

# Atypisk femurfraktur en allvarlig komplikation till bisfosfonater

## EN UPPDATERING AV EVIDENSLÄGET

**Bisfosfonater är förstahandsvalet** för prevention av fragilitetsfrakturer [1]. Under 2003 publicerades de första fallen av käkbensnekros kopplad till användning av bisfosfonater [2]. Två år senare beskrevs atypiska femurfrakturer [3]. Biverkningen i sig utgör en sällsynt paradox inom farmakologi där själva biverkan är det man försöker förhindra med medicineringen, nämligen fraktur. Den bisfosfonatassocierade atypiska femurfrakturen är i dag välstuderad och beskriven i ett hundratal publikationer. De senaste åren har givits ny kunskap om atypiska femurfrakturer och större insikt i de utmaningar som biverkningen medför.

### Definition

Benämningen atypisk femurfraktur kommer från ett radiologiskt avvikande mönster jämfört med den vanliga osteoporosrelaterade, metafysärt belägna fragilitetsfrakturen. Slättröntgen av den atypiska femurfrakturen visar radiologiska tecken på stressfraktur: en tvärgående frakturspalt, vinkelrätt mot femurs laterala kortex, och en tydlig kallus som ett tecken till att frakturen utvecklats under en tid (Figur 1). En frakturspalt som endast engagerar laterala kortex definieras som en inkomplett fraktur (Figur 2). När frakturen dislokerar, vilket kan ske utan eller efter minimalt trauma, kallas den för komplett (Figur 1). Den mest etablerade definitionen av atypisk femurfraktur föreslogs 2010 [4] av American Society of Bone and Mineral Research och uppdaterades av samma organisation 2014 [5]. Definitionen är i grova drag uppdelad i fem huvudkriterier, varav minst fyra måste uppfyllas för diagnos (Fakta 1). Av de fem huvudkriterierna

**Mohammad Kharazmi**, doktorand, institutionen för kirurgiska vetenskaper, ortopedi, Uppsala universitet  
 ● kharazmi.mohammad@gmail.com

**Jörg Schilcher**, docent, överläkare, ortopediska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping; institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet

**Pär Hallberg**, docent, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, klinisk farmakologi, Uppsala universitet

**Karl Michaëlsson**, professor, överläkare, institutionen för kirurgiska vetenskaper, ortopedi, Uppsala universitet

är ett baserat på anamnestic uppgift (hur frakturen uppstod, det vill säga utan eller efter minimalt trauma) och resterande på radiologiska fynd.

### Risksamband med bisfosfonater

Den genomsnittliga absoluta risken för atypisk femurfraktur hos kvinnor har i olika studier uppskattats till mellan 0,3 och 5 fall per 10 000 bisfosfonatanvändare och år [5]. De stora skillnaderna i risk mellan olika studier beror sannolikt på hur fallen definierats radiologiskt men också på den underliggande riskpopulationen [6]. Risken ökar kraftigt till 11 fall per 10 000 personer och år för individer som använt orala bisfosfonater under en längre period (> 5 år) [5]. Hur länge risken fortsätter att stiga är för närvarande oklart. Baserat på nationella svenska data är den genomsnittliga åldersjusterade relativa risken för atypisk femurfraktur hos bisfosfonatbehandlade patienter jämfört med ickebehandlade 55 (95 procenta konfidensintervall [95KI] 39–79) för kvinnor och 54 (95KI 15–192) för män [7]. Högst risknivå för atypisk femurfraktur efter användning av de orala bisfosfonaterna har noterats för alendronat, som också är det oftast använda preparatet. Risken för infusionspreparatet zoledronat är ännu oklar. Användning av orala bisfosfonater i 4–5 år ger en relativ risk på 126 (95KI 55–288) och en absolut risk på 11 per 10 000 personår [8]. Kvinnor har tre gånger högre absolut risk än män.

Genomsnittsålder för atypisk femurfraktur är 75 år bland bisfosfonatanvändare [7]. Till skillnad från vanliga fragilitetsfrakturer hos äldre är atypisk femurfraktur inte kopplad till ökad dödlighet [9].

### Möjlig mekanism

Det finns flera teorier om uppkomstmekanismen bakom atypisk femurfraktur. Teorin om översuppression av benets remodelering är den äldsta [3] och den som haft störst spridning. Det har länge varit känt att behandling med bisfosfonater leder till en hämning av benresorptionen [10], och till viss grad är hämning av benomsättningen önskvärd för att bibehålla benvolym. Det finns dock en gräns där en för kraftig hämning av benomsättningen kan tippa vågskålen mot icke önskvärda bieffekter.

Ökad bentäthet är inte att likställa med bättre benkvalitet. I bisfosfonatbehandlat ben som utsätts för normal belastning uppträder mikroskador lättare än i obehandlat ben. Det är via djurstudier visat att en hämrad benomsättning med bisfosfonater möjliggör ackumulering av mikrosprickor i benet [11, 12]. I studier utförda på hundar har man vid behandling med bisfosfonater exempelvis noterat tre gånger ökad

### HUVUDBUDSKAP

- Atypisk femurfraktur är en insufficiensfraktur starkt kopplad till bisfosfonatanvändning.
- Frakturen uppstår utan eller efter minimalt trauma, ofta efter en period av ljumsk- eller lårmärta.
- Risken för atypisk femurfraktur kan reduceras genom att begränsa behandlingstiden med bisfosfonater.
- Vid inkomplett fraktur bör bisfosfonatbehandling sättas ut, och vid samtidig lårmärta bör lårbenet mörspikas förebyggande, annars föreligger stor risk för att frakturen blir genomgående.
- Postoperativ frakturläkning kan vara förlängd med viss ökning av komplikationer.
- Ökad spridning av kunskap om nytta och biverkningar av bisfosfonatbehandling är önskvärd. Den långsiktiga nettoeffekten är just nu inte känd.



**Figur 1.** Komplet atypisk femurfraktur med tvärgående frakturspalt (pil) vinkelrätt i förhållande till benets laterala sida. L = lateralt



**Figur 2.** Inkomplett atypisk femurfraktur där frakturspalten (pil) är begränsad till kortikalt ben lateralt. L = lateralt

ackumulering av mikroskador när benomsättningen reducerats med 40 procent [13]. Mikroskador stimulerar till att aktivera benremodellering via apoptos av osteocyter - så kallad riktad remodellering [14]. Ökad mängd mikroskador förekommer hos bisfosfonatbehandlade patienter sannolikt genom hämning av denna remodelleringsprocess.

På senare år har material insamlat från individer drabbade av atypisk femurfraktur också kunnat bekräfta att det föreligger ackumulering av mikrosprickor inom den benvävnad som finns i anslutning till den atypiska frakturen [15, 16]. Histologisk analys av själva frakturen har visat på innehåll av amorft material och avsaknad av levande celler, men i benet som omger frakturen finns ökad remodelleringsaktivitet med omoget, nybildat ben, som kan ses som ett försök att läka frakturen [17].

Revben från hundar som erhållit hög dosering av alendronat hade en tydligt reducerad kapacitet till motstånd vid cyklisk belastning jämfört med obehandlade djur [18]. Histologisk undersökning visade på strukturella förändringar i både osteonstorlek och antal osteocyter. Försämring av mekaniska egenskaper i ben har också observerats hos gnagare efter endast två dygn av systemisk tillförsel av bisfosfonat eller vid lokal applicering över det aktuella benet [19].

Indikationer på försämring av mekaniska benegenskaper efter bisfosfonatbehandling har även bekräftats hos människor. Ben från individer behandlade med bisfosfonater som ådragit sig höftfraktur jämfördes med en kontrollgrupp med höftfraktur utan tidigare behandling med bisfosfonater samt med benvävnad från avlidna individer utan fraktur [20]. Bisfosfonatbehandlad vävnad hade 28 procent lägre styrka jämfört med vävnad från frakturgruppen utan bisfosfonater och 48 procent lägre styrka jämfört med vävnad från avlidna individer. Utöver detta noterades att vävnad behandlad med bisfosfonat hade 24 respektive 51 procent högre förekomst av mikrosprickor jämfört med dessa kontroller.

Sammanfattningsvis utgör ökad förekomst av mikrosprickor i kombination med nedsatta biomekaniska egenskaper av benvävnaden kärnan i teorin om reducerad benomsättning och en möjlig patogenetisk mekanism för uppkomst av atypisk femurfraktur.

**Etnicitet och benets geometri som möjliga riskfaktorer**  
Atypisk femurfraktur engagerar alltid laterala kortex i

femur, där dragkrafterna är som störst. Stresskoncentrationens lokalisering och storlek i femur är beroende av hela den nedre extremitetens geometri. En ökad kurvatur i femur, både lateralt och anteriort, har visat sig öka risken för atypisk femurfraktur [21-24], liksom en mindre diafysär diameter, vilket oftast förekommer hos kvinnor. Ökad varusvinkel mellan lårbenshalsen och lårbensskaftet, inklusive ett ökat avstånd av trochanter major från rotationscentrum i höftleden (offset), är också förknippad med högre risk [25]. Eftersom dessa normalvariationer oftare förekommer i den asiatiska befolkningen förefaller denna etniska grupp vara predisponerad att drabbas av atypisk femurfraktur [26].

## Behandlingstid med bisfosfonater

Under de första behandlingsåren finns en tydlig positiv frakturskyddande effekt av orala bisfosfonater, framför allt hos kvinnor under 80 år med osteoporos. Generaliserbarheten av effekten kan dock delvis ifrågasättas eftersom studierna inte har genomförts på samma rigorösa sätt som i moderna randomiserade kontrollerade studier (i flera fall oklarheter om blinding, detektionsbias och så kallad bortfallsbias), dels för att de genomförts i kraftigt selekterade delar av befolkningen [27], dels för att uppföljningstiden med bibehållen ursprunglig randomisering varit begränsad [28]. För det viktigaste utfallet, höftfraktur, är den relativa riskreduktionen 32 procent, men den totala absoluta riskskillnaden är 0,57 procent mellan de bisfosfonat- och de placebobehandlade deltagarna efter tre års intervention när alla 24 randomiserade bisfosfonatstudier beaktas [28]. Detta motsvarar i genomsnitt 19 förebyggda höftfrakturer per 10 000 personårs behandling med bisfosfonater. Notera att bi-

### FAKTA 1. Kriterier för diagnostik av bisfosfonatassocierade atypiska femurfrakturer enligt riktlinjer etablerade av American Association of Bone and Mineral Research 2014 [5].

För att definieras som en atypisk femurfraktur måste frakturen vara belägen inom femurdiafysen, i området just under trochanter minor till proximalt om den suprakondylära vidgningen. I tillägg till ovanstående ska minst fyra av fem av huvudkriterierna nedan vara uppfyllda. Inget av kompletteringskriterierna är ett krav för att diagnos ska kunna ställas, men de har också associerats med frakturtypen.

#### HUVUDKRITERIER<sup>1</sup>

- Frakturen har uppkommit spontant eller efter ringa våld i form av ett fall i samma plan eller lindrigare trauma.
- Frakturlinjen börjar i femurs laterala kortex med en tydlig transversell riktning. När den progredierar medialt kan den bli sned.
- Kompletta frakturer inkluderar båda kortex, ibland med en medialt belägen spetsformig frakturutlöpare vinklad mot den tvärgående

frakturlinjen. Inkompleta frakturer engagerar endast laterala kortex.

- Frakturen är inte alls eller minimalt splittrad.
- Lokal periostal eller endosteal kortikal förtjockning ses i frakturhöjd vid laterala kortex.

#### KOMPLETTERINGSKRITERIER

- Generell förtjockning av femurdiafysens kortex.
- Uni- eller bilaterala prodromala symtom som molande värk eller smärta i ljumske eller lår.
- Bilaterala inkompleta eller kompletta diafysära frakturer i femur.
- Fördröjd läkning av fraktur.

<sup>1</sup>Exkluderar frakturer i lårbenshals, pertrochantära frakturer med nedgående subtrochantär extension, periprostatiska frakturer och patologiska frakturer associerade med primär eller metastaserande tumör och andra bensjukdomar (exempelvis Pagets sjukdom och fibrös dysplasi).

verkningsfrekvensen med atypiska frakturer stegras exponentiellt först efter 2-3 års behandling [8, 26, 29, 30]. Således är behandlingens duration en viktig faktor för prevention av atypisk femurfraktur, men även vid prevention av frakturer relaterade till benskörhet. Det pågår en debatt vad gäller optimal behandlingstid för att balansera nytta mot risker, och debatten har intensifierats tydligt efter att biverkningar som atypisk femurfraktur och käkbensnekros blivit allmänt kända. Frågan om uppehåll av behandling med bisfosfonater har också i hög grad påverkats av publikationer baserade på data från två omfattande extensionsstudier av randomiserade kontrollerade studier, en för alendronat [31] och en annan för zoledronat [32].

I alendronatstudien [31] erhöll postmenopausala kvinnor medicinering med alendronat under fem års tid. Deltagarna i den aktiva alendronatarmen randomiserades därefter till två nya behandlingar: en med fortsatt medicinering med alendronat i ytterligare fem år och en med placebo under lika lång tid. Hos kvinnor med avslutad behandling efter fem år noterades en måttlig minskning av bentäthet samt gradvis ökning av biomarkörer. Jämfört med placebo noterades i den fortsatta aktiva gruppen ingen reduktion av risk för frakturer, med undantag för frakturer i ryggkotor. Slutsatsen, även om den är osäker, var att upp till fem års bisfosfonatbehandling kan räcka för många kvinnor, förutom individer med förhöjd risk för kotkroppskompressioner där behandling bortom fem år bör övervägas.

I zoledronatstudien [32] erhöll deltagarna årlig medicinering med zoledronsyra under sex år. Deltagarna i den aktiva armen randomiserades därefter till två nya behandlingsgrupper: en med fortsatt medicinering med zoledronsyra i ytterligare tre år och en med placebo under lika lång tid. Förekomst av frakturer var låg och utan signifikant skillnad mellan de två grupperna. Dessutom konstaterades inga tydliga skillnader i bentäthet eller benmarkörer. Slutsatsen var att det inte fanns någon uppenbar fördel med fortsatt zoledronatbehandling i ytterligare tre år. Det bör

**»... patienter som erhållit behandling under fem till sex år och därefter gjort behandlingsuppehåll kan räkna med att bibehålla bisfosfonatens fördelar under de närmaste åren.«**

dock betonas att zoledronsyra, till skillnad från orala bisfosfonater och denosumab, nyligen visats ge en tydlig netto nytta för frakturprevention på upp till sex år för kvinnor (< 80 år) med osteopeni och inte bara för dem med osteoporos [33]. Infusionssubstansen zoledronat kan ha en mer fördelaktig indikationsprofil [34] än orala bisfosfonater [1, 35, 36] och denosumab [37].

Genom resultaten från de två ovannämnda extensionsstudierna [31, 32] bör vi kunna dra slutsatsen att patienter som erhållit behandling under fem till sex år och därefter gjort behandlingsuppehåll kan räkna



**Figur 3.** Komplet atypisk femurfraktur en månad efter märtgspikning (A) och efter fyra månader (B).

med att bibehålla bisfosfonatens fördelar under de närmaste åren [33]. Efter peroral behandling kan vi också räkna med en relativ riskreduktion för atypisk femurfraktur motsvarande 70 procent per år räknat från sista intag [8].

### Prevention av manifest atypisk femurfraktur

Vid antingen bekräftad eller misstänkt inkomplett atypisk femurfraktur ökar sannolikheten för progression till en komplett atypisk femurfraktur. I litteraturen delas de sena preventiva åtgärderna ofta in i konservativa eller invasiva.

Det är väldokumenterat att atypisk femurfraktur ofta föregås av lårsmärta [4]. Symtomen tenderar att förvärras vid direkt belastning och över tid [38]. Dessa prodromala symtom föregår minst 70 procent av alla fall av atypisk femurfraktur och återspeglar sannolikt den period där den inkompleta atypiska frakturen uppstår som en insufficiensfraktur [4, 38]. Oftast debuterar symtomen veckor eller månader innan den kompletta atypiska frakturen uppstår [38].

Patienter med bisfosfonatmedicinering och med ovannämnda symtom bör röntgas. Slåtröntgen är förstahandsvalet, men kan vid behov kompletteras med magnetkameraundersökning för tidig detektion av en stressreaktion i benet [39, 40]. Magnetkameraundersökning kan exempelvis vara indicerad om patienten har förvärrade besvär från lårbenet och slåtröntgen inte gett definitiva fynd. Initiala tecken på en stressreaktion som kan detekteras på röntgen kan inkludera kortikal pålagring (periosteal och endosteal pålagring) eller benödem [4, 41, 42]. Vid normalt radiologiskt status rekommenderas exspektans och ny utvärdering efter två till tre månader. Vid bekräftade radiologiska fynd bör bisfosfonatbehandlingen avslutas och eventuell behandling med parathormon övervägas [40].

Patienter med inkomplett fraktur (Figur 2) och symtom bör rekommenderas märtgspikning, annars är risken för en genomgående fraktur 50-83 procent inom ett år [43]. Efter märtgspikning läker 97 procent av inkompleta frakturer [44]. Om patienten inte har ont men det finns en inkomplett fraktur bör bisfosfonaten seponeras med ny utvärdering efter två till tre månader.

Sammanfattningsvis bör man vara observant på lår- eller ljumsksmärta hos bisfosfonatbehandlade patienter. Vid detektion av en inkomplett fraktur bör remiss skickas till ortopediklinik för bedömning. Inkom-

plett fraktur lokaliserad i den övre delen av lårbenet kan också screeningupptäckas i samband med bentätetsmätning (DXA, röntgenabsorptiometri). Vid all radiologisk utredning av atypisk femurfraktur bör undersökning genomföras bilateralt då över hälften av undersökta patienter också har en insufficiensfraktur i det kontralaterala lårbenet [45].

## Behandling av bisfosfonatassocierade femurfrakturer

Kompletta atypiska femurfrakturer är bäst att mörspika med ett implant som samtidigt skyddar lårbenshalsen från framtida brott (Figur 3A och 3B). Läkningstiden är cirka 7 månader, och 10 procent av patienterna behöver revisionskirurgi för ofullständig läkning eller implantatkomplikationer [44].

## Framtida forskning

Intressant nog finns det från 1995 (när alendronat lanserades) fram till 2005 endast ett fåtal studier om bisfosfonaters påverkan på benets mekaniska egenskaper. Efter den första beskrivningen av atypisk femurfraktur i litteraturen (2005) har det skett en signifikant ökning av antalet publikationer. Således har biverkningen medfört ökad kunskap av läkemedelsgruppens mekanism i målvävnaden.

Tidigare studier om bisfosfonaters egenskaper har i hög utsträckning varit baserade på djurstudier utförda på mindre gnagare som saknar intrakortikal remodelering. Atypisk femurfraktur engagerar alltid det kortikala benet och således är smådjursmodellens resultat inte överförbara till människa. Framöver förväntas en ökad insikt om påverkan på kortikala benet då allt fler djurstudier numera använder sig av större djur än gnagare.

Ett genombrott för kunskapsläget om mekanismerna för atypisk femurfraktur har varit analys av de benbiopsier som tagits i samband med kirurgisk åtgärd av frakturen [15-17]. Fortsatt utveckling av studier genomförda på individer drabbade av atypisk femurfraktur bör kunna bidra med flera pusselbitar än om forskningen begränsas till djurstudier.

Andra viktiga frågor är riskfaktorer och prediktion av atypisk femurfraktur. I denna text har enbart etnicitet och benets geometri diskuterats. På senare tid har det föreslagits att genetisk variation skulle kunna ligga bakom en ökad risk för utveckling av atypiska frakturer [46]. Denna möjlighet har inte till fullo utretts. Några mindre studier har identifierat vissa ovanliga genetiska varianter som är vanligare hos patienter som drabbats av denna biverkning, men dessa fynd behöver bekräftas i större material. I en större studie där fokus var vanliga genetiska varianter sågs dock inget samband med genetisk variation och risk för atypiska frakturer [47]. Det kan i dag inte uteslutas att det kan finnas en genetisk predisposition, och ytterligare studier behöver genomföras för att besvara denna fråga.

Fragilitetsfrakturer hos äldre försämrar livskvaliteten: endast en tredjedel återfår sin tidigare funktion och samhällskostnaderna är enorma [48]. Mortaliteten efter höftfraktur hos äldre män är i paritet med metastaserande cancer. Överdödligheten är dock troligen, speciellt för kvinnor, tidigare ordentligt överskattad enligt en analys vi genomfört bland svenska enäggstvillingar som var diskordanta för höftfraktur [9]. Allt nog, en evidensbaserad prevention av dessa

frakturer är givetvis starkt önskvärd och det finns ett tydligt behov av att noggrant jämföra den långsiktiga behandlingsnyttan av benspecifika läkemedel mot biverkningar såsom atypiska frakturer i en populationsbaserad studie med ett oselekerat patientmaterial.

## Slutsatser

Atypisk femurfraktur är en allvarlig komplikation med exponentiellt stegrad risk kopplad till behandlingstid med framför allt orala bisfosfonater. Kännedom om denna biverkan bör spridas. Enligt den senaste rekommendationen från American Society of Bone and Mineral Research [49] ska behandlande läkare på nytt utvärdera risken för fragilitetsfraktur efter 5 års behandling med orala bisfosfonater. Vi vill betona att det även vid kortare tids behandling är viktigt att noggrant överväga korrekt indikation för att balansera nytta mot biverkningsrisk. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FMUU

## SUMMARY

### Bisphosphonate-associated atypical fractures of the femur: an update of the current evidence

Atypical fracture of the femur is a well-documented adverse reaction to antiresorptive treatment with bisphosphonates. Although there has been significant gain of knowledge during the past decade, the pathogenesis of this type of fracture is still poorly understood. We present an update on the evidence in regard to epidemiology, pathophysiology, and management of atypical fractures.

## REFERENSER

- Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001155.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-7.
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294-301.
- Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. American Society for Bone and Mineral Research. 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(11):2267-94.
- Shane E, Burr D, Abrahamson B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):1-23.
- Rydholm A. Highly different risk estimates for atypical femoral fracture with use of bisphosphonates - debate must be allowed! *Acta Orthop*. 2012;83(4):319-20.
- Schilcher J, Michaëls-son K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1728-37.
- Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop*. 2015;86(1):100-7.
- Kharazmi M, Hallberg P, Schilcher J, et al. Mortality after atypical femoral fractures: a cohort study. *J Bone Miner Res*. 2016;31(3):491-7.
- Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19.
- Mashiba T, Hirano T, Turner CH, et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res*. 2000;15(4):613-20.
- Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone*. 2001;28(5):524-31.
- Allen MR, Iwata K, Phipps R, et al. Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone*. 2006;39(4):872-9.
- Bentolilla V, Boyce TM, Fyhrie DP, et al. Intracortical remodeling in adult rat long bones after fatigue loading. *Bone*. 1998;23(3):275-81.
- Iwata K, Mashiba T, Hitora T, et al. A large amount of microdamages in the cortical bone around fracture site in a patient of atypical femoral fracture after long-term bisphosphonate therapy. *Bone*. 2014;64:183-6.
- Somford MP, van Ruijven LJ, Kloen P, et al. Histological and micro computed tomography analysis of a femoral stress fracture associated with prolonged bisphosphonate use. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(1):92-6.
- Schilcher J, Sandberg O, Isaksson H, et al. Histology of 8 atypical femoral fractures: remodeling but no healing. *Acta Orthop*. 2014;85(3):280-6.
- Bajaj D, Geissler JR, Allen MR, et al. The resistance of cortical bone tissue to failure under cyclic loading is reduced with alendronate. *Bone*. 2014;64:57-64.
- Allen MR. Recent advances in understanding bisphosphonate effects on bone mechanical properties. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(2):198-204.
- Jin A, Cobb J, Hansen U, et al. The effect of long-term bisphosphonate therapy on trabecular bone strength and microcrack density. *Bone Joint Res*. 2017;6(10):602-9.
- Oh Y, Wakabayashi Y, Kurosa Y, et al. Potential pathogenic mechanism for stress fractures of the bowed femoral shaft in the elderly: mechanical analysis by the CT-based finite element method. *Injury*. 2014;45(11):1764-71.
- Morin S, Godbout B, Wall M, et al. Femur geometrical parameters in the pathogenesis of atypical femur fractures [abstract OCL6]. *European Calcified Tissue Society Congress, Lissabon, 18-21 maj 2013*.
- Shin WC, Moon NH, Jang JH, et al. Anterolateral femoral bowing and loss of thigh muscle are associated with occurrence of atypical femoral fracture: Effect of failed tension band mechanism in mid-thigh. *J Orthop Sci*. 2017;22(1):99-104.
- Jang SP, Yeo I, So SY, et al. Atypical femoral shaft fractures in female bisphosphonate users were associated with an increased anterolateral femoral bow and a thicker lateral cortex: a case-control study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5932496.
- Mahjoub Z, Jean S, Leclerc JT, et al. Incidence and characteristics of atypical femoral fractures: clinical and geometrical data. *J Bone Miner Res*. 2016;31(4):767-76.
- Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical non-traumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res*. 2012;27(12):2544-50.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures: Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-41.
- Järvinen TL, Michaëls-son K, Jokihäärä J, et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ*. 2015;350:h2088.
- Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *N Engl J Med*. 2014;371(10):974-6.
- Meier RP, Perneger TV, Stern R, et al. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med*. 2012;172(12):930-6.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(24):2927-38.
- Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934-44.
- Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407-16.
- Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Anti-fracture efficacy of zoledronate in subgroups of osteopenic postmenopausal women: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Intern Med*. Epub 18 mar 2019. doi: 10.1111/joim.12901.
- Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD004523.
- Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003376.
- McClung M, Boonen S, Törring O, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2012;27(1):211-8.
- Kharazmi M, Michaëls-son K, Hallberg P. Prodromal symptoms in patients with bisphosphonate-associated atypical fractures of the femur. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(5):516-22.
- Png MA, Koh JS, Goh SK, et al. Bisphosphonate-related femoral periosteal stress reactions: scoring system based on radiographic and MRI findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(4):869-77.
- Dell R, Greene D. A proposal for an atypical femur fracture treatment and prevention clinical practice guideline. *Osteoporos Int*. 2018;29(6):1277-83.
- Porrino JA Jr, Kohl CA, Taljanovic M, et al. Diagnosis of proximal femoral insufficiency fractures in patients receiving bisphosphonate therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1061-4.
- Koh JS, Goh SK, Png MA, et al. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? *J Orthop Trauma*. 2010;24(2):75-81.
- Banffy MB, Vrahas MS, Ready JE, et al. Nonoperative versus prophylactic treatment of bisphosphonate-associated femoral stress fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(7):2028-34.
- Koh A, Gueraldo E, Giannoudis PV. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment: issues and controversies related to their surgical management. *Bone Joint J*. 2017;99-B(3):295-302.
- Kwek EB, Goh SK, Koh JS, et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008;39(2):224-31.
- Nguyen HH, van der Laarschot DM, Verkerk AJ, et al. Genetic risk factors for atypical femoral fractures (AFFs): a systematic review. *JBMR Plus*. 2018;2:2-12.
- Kharazmi M, Michaëls-son K, Schilcher J, et al. A Genome-Wide Association Study of Bisphosphonate-Associated Atypical Femoral Fracture. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(1):51-67.
- Riggs BL, Melton LJ 3rd. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1992;327(9):620-7.
- Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16-35.