Evaluation des Frakturrisikos mittels dem «WHO fracture risk assessment tool» FRAX®

Individuelle Beurteilung aufgrund verschiedener Risikofaktoren

Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin
Basel

Prof. Dr. med. Christian Meier
Basel

Durch Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung werden die Prävalenz der Osteoporose und damit das Auftreten von Osteoporose-bedingten Frakturen zunehmen. Für Betroffene sind Frakturen häufig mit einer Einschränkung der Lebensqualität, mit zunehmender Pflegebedürftigkeit und erhöhter Mortalität assoziiert. Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens eine osteoporotische Fraktur zu erleiden («Lebenszeitrisiko») beträgt in der Schweiz im Alter von 50 Jahren für die Frau 51% und für den Mann 20% (1). Die Abschätzung des Osteoporoserisikos ohne bereits eingetretene Fraktur ist schwierig. Heute wird eine «Case-Finding» Strategie, die auf Erfassung von Personen mit eindeutig erhöhtem Frakturrisiko ausgerichtet ist, empfohlen (2–5). Eine Weiterabklärung mittels Densitometrie wird also erst bei erhöhter Frakturgefährdung, d.h. bei Vorliegen von signifikanten Risikofaktoren, die das Frakturrisiko erhöhen, empfohlen (Tab.1).

Die Knochendichtemessung (DXA) ist als kontinuierlicher Risikofaktor anzusehen, ohne dass sich daraus allein eine Interventionsgrenze und damit eine Therapieentscheidung für den individuellen Patienten ergibt (2–4, 6, 7). Die Densitometrie ermöglicht wohl die Diagnose einer Osteoporose; sie ist aber nicht geeignet zum Screening auf Osteoporose, da sie wohl eine gute Spezifität (83–89%) aber eine ungenügende Sensitivität (34–47%) aufweist. Die Knochendichtemessung erfasst, wie jeder andere prognostische Faktor bei einer multifaktoriell bedingten Erkrankung, nur einen Teil des Problems. Das Frakturrisiko ist also nicht allein von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von Risikofaktoren, hauptsächlich Alter, Körpergewicht und bereits erlittener Fraktur, aber und auch von Life-style-Faktoren und extraskelettalen Risiken (Sturzneigung, Reaktionsvermögen, Muskelmasse, Visus) (2, 4, 8). Dies bedeutet, dass die Kombination der Densitometrie mit klinischen Risikofaktoren zur Voraussage des Frakturrisikos und damit zur Entscheidung einer medikamentösen Therapie der alleinigen Densitometrie überlegen ist. Im Laufe der letzten Dekade haben verschiedene Gruppierungen Algorithmen entwickelt, die dem Rechnung tragen(8).

Evaluation des Frakturrisikos

Die Abschätzung des individuellen Frakturrisikos stellt eine zentrale Rolle in der Entscheidung zu diagnostischen (Indikation DXA) bzw. therapeutischen Massnahmen dar.

Die heute zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten erlauben eine multifaktorielle Risikobeurteilung basierend v.a. auf Alter, Knochenmineralgehaltswerten, bereits erlittenen Frakturen nach inadäquatem Trauma und anderen wichtigen, voneinander unabhängigen Risikofaktoren. Die Evaluation des individuellen Frakturrisikos kann mit dem «WHO Fracture Risk Assessment Tool» (FRAX®) erfolgen (8–10). Seit 2009 sind Risikoberechnungen basierend auf epidemiologischen Daten der Schweiz verfügbar und erlauben eine Voraussage des absoluten individuellen 10-Jahresrisikos für die Hauptfrakturen (Wirbel, Hüfte, Radius und Humerus) und Fraktur des proximalen Femurs (3, 10, 11).

Was ist FRAX®?

Im Jahr 2007 hat eine Arbeitsgruppe, von deren Mitgliedern einige bereits der Arbeitsgruppe von 1993 (densitometrische Definition der Osteoporose) angehört hatten, unter der Ägide der WHO einen neuen Zugang entwickelt, der sich auf die Bestimmung des absoluten individuellen Frakturrisikos stützt. Der Algorithmus des FRAX, welcher v.a. für die Evaluation in der Grundversorgung gedacht ist, berechnet das absolute Frakturrisiko mit Risikofaktoren, die einerseits klinisch einfach und schnell erfasst werden können und andererseits unabhängig von der Knochendichte zum Frakturrisiko beitragen (Tab. 2 und 3).

FRAX erlaubt eine Voraussage des absoluten individuellen 10-Jahresrisikos für Frakturen des proximalen Femurs oder alle wichtigen osteoporotischen Frakturen (Wirbel, Hüfte, Radius und Humerus) (3, 8, 10, 11). Es wurde ein Risiko über 10 Jahre gewählt, ein Zeitraum, der grob gesehen der Dauer der längsten klinischen Studien (5 Jahre) und der möglichen Dauer des bei bestimmten Substanzen, z.B. den Bisphosphonaten, beobachteten verbleibenden Effekts (5 Jahre) entspricht.

Mit dem FRAX-Tool kann das Frakturrisiko auch ohne die Knochendichte und damit das allfällige Bedürfnis für weitergehende Massnahmen, auf der Basis des individuellen klinischen Risikoprofils individuell berechnet werden. Das Resultat einer Knochendichtemessung im Bereiche des proximalen Femurs kann optional eingegeben werden, was die Frakturrisikoprädiktion verbessert.

Mit FRAX wird auch eine höhere Spezifizität und Sensitivität der Voraussage des Frakturrisikos erreicht, was auch bedeutet, dass die Anzahl der Falschpositiven (= der Personen, die eine Therapie bekommen würden, obwohl sie diese nicht brauchen) und diejenige

der Falschnegativen (= der Personen, die zwar eine Therapie bräuchten, jedoch nicht als solche identifiziert wurden) reduziert wird.

Welche Risikofaktoren wurden im FRAX® integriert?

Im FRAX wurden vor allem Risikofaktoren eingeschlossen, die unabhängig voneinander zum Frakturrisiko beitragen (Tab. 3). Eine frühere Fraktur ist ein gut dokumentierter Risikofaktor für Folgefrakturen. Jede Fraktur in der eigenen medizinischen Vorgeschichte verdoppelt das Risiko für eine weitere Fraktur, inklusive einer Hüftfraktur. Eine vorbestehende Wirbelkörperfraktur vervierfacht dieses Risiko, welches mit der Anzahl vorbestehender Wirbelfrakturen sogar noch stärker zunimmt. Zusätzlich zu einer früheren Fragilitätsfraktur, die nach dem Alter von 50 Jahren aufgetreten ist, wurden folgende Parameter als unabhängige klinische Risikofaktoren für eine osteoporotische Fraktur identifiziert: Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Einnahme von Glukokortikoiden, chronische Polyarthritis, Hüftfraktur bei einem der Elternteile, aktuelles Rauchen von Zigaretten und Alkoholkonsum > 2 Einheiten/Tag (8). Risikofaktoren also, die ohne Notwendigkeit zusätzlicher Untersuchungen im klinischen Alltag erfasst werden können. Es wurde davon ausgegangen, dass bei sekundären Ursachen für eine Osteoporose, mit Ausnahme der Polyarthritis und der Glukokortikoid-Behandlung, das Frakturrisiko v.a. über eine niedrige Knochendichte vermittelt wird.

Was ist der Vorteil von FRAX®?

Um die wichtigsten klinischen Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen zu identifizieren, wurden die Daten von 9 prospektiven primären Kohorten und von 11 prospektiven Validierungskohorten mit insgesamt mehr als 276 000 Personen oder 1,4 Millionen Personenjahren und ca. 22 700 gemeldeten Frakturen analysiert (3). In dieser Analyse wurden auch die Resultate der aus der Schweiz stammenden SEMOF-Kohorte mitberücksichtigt (12). Das Instrument FRAX® hat also den Vorteil, dass es validiert ist und die klinisch relevanten Risikofaktoren, die in verschiedenen Populationen auf der Welt erfasst wurden, beinhaltet. Es kann auch angewendet werden, um das Frakturrisiko ohne Kenntnis der Knochendichte zu evaluieren, und damit mithelfen an der Entscheidung, ob eine diagnostische Intervention mit Densitometrie vorgenommen werden soll. Es ist einfach anwendbar und verursacht keine zusätzlichen Kosten (Tab. 4)(13).

TAB. 1 Empfehlung zur densitometrischen Abklärung (case-finding)

Allgemeine Risikofaktoren	**RR**
Wirbelfraktur(en)	SS / *
Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr (Ausnahme: Finger, Zehen, Schädel, Knöchel)	M / *
Proximale Femurfraktur eines Elternteils	M
Untergewicht (BMI <20)	M
Immobilität (kann ohne fremde Hilfe nicht ins Freie)	M
Nikotinkonsum	M
Multiple Stürze (mehr als 1x in letzten 12 Monaten)	M
Krankheiten	
Primärer Hyperparathyreoidismus	S / *
Hypogonadismus (auch vorzeitige Menopause <42 Jahre)	M / *
Cushing-Syndrom	SS
Rheumatoide Arthritis	M
Spondylitis ankylosans	M
Diabetes mellitus Typ I <70 Jahre	S
Diabetes mellitus Typ I >70 Jahre	SS
Diabetes mellitus Typ II	M
Entzündliche Darmerkrankung	M / *
TSH-Werte <0.3 mU/l	S
Gastrektomie	S
Medikamente	
Orale Glukokortikoide ≥ 7.5 mg/d Prednisolonäquivalent > 3 Monate <7.5 mg/d Prednisolonäquivalent	 SS / * S / *
Aromatasehemmer	M
Antiandrogene Therapie	M
Glitazone	S
Antiepileptika	S

Relatives Risiko (RR): M = moderat (RR= 1.5-2)
S = schwer (RR= 2-4), SS = sehr schwer (RR >4)
* Pflichtleistung nach KLV, Anhang I, Absatz 9 für DXA-Untersuchung

TAB. 2 Selektionskriterien der in FRAX® berücksichtigten klinischen Risikofaktoren

1. evidenter Zusammenhang mit einer Fraktur
2. in der Sprechstunde einfach zu erfassen
3. Erfordert keine Zusatzuntersuchung
4. auf Frauen und Männer anwendbar
5. in der ganzen Welt gültig

TAB. 3 Risikofaktoren, die in FRAX® berücksichtigt sind:

Risikofaktor		**RR**	**(95% CI)**
Erlittene Fraktur (Alter > 50 J)		1.85*	(1.58–2.10)
Glukokortikoid-Therapie		2.31*	(1.67–3.20)
Fraktur prox. Femur bei Vater oder Mutter		2.27*	(1.47–3.49)
Rauchen		1.84*	(1.52–2.22)
Alkohol > 2 Einheiten/d		1.68*	(1.19–2.36)
Rheumatoide Arthritis		1.95*	(1.11–3.42)
Body Mass Index	20 vs 25 kg/m²	1.95**	(1.71–2.22)
	30 vs 25 kg/m²	0.83	(0.69–0.99)

* Unabhängig von der Knochenmineraldichte.
** Risiko verschwindet nach Korrektur für die Knochenmineraldichte.

TAB. 4 Vorteile von FRAX®

Algorithmus basiert auf 9 prospektiven Kohorten Studien
Risikofaktoren validiert in multiplen Populationen
Risikofaktoren einfach erfassbar
Algorithmus validiert in verschiedenen Studien (n=11)
Algorithmus angepasst an die Epidemiologie einzelner Länder

TAB. 5	Nachteile von FRAX®
Nicht eingeschlossene Risikofaktoren Stürze Erhöhte Knochenabbaurate	
Dosis-Effekt nicht berücksichtigt (z.B. Glukokortikoide, Rauchen, Alkohol)	
Nur Knochendichte Femur – nicht LWS	
Schweregrad der Fraktur nicht berücksichtigt	
Nur anwendbar bei nicht-behandelten Patienten (Ausnahme Calcium und Vitamin D)	

TAB. 6 Anpassung des FRAX® and die Dosis der Glukokortikoid-Therapie (13)

Prednisolonäquivalent/d	Jahre					
	40	50	60	70	80	90
Niedrig (<2.5 mg)	–20%	–20%	–15%	–20%	–20%	–20%
Mittel (2.5–7.5 mg)	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Hoch (≥7.5 mg)	20%	20%	15%	15%	10%	10%

Das Frakturrisiko variiert beträchtlich von einer Region zur anderen in Abhängigkeit von ethnischen, alimentären und von der Lebensführung beeinflussten Faktoren, nicht zuletzt auch von der Lebenserwartung. Bei Vorhandensein von länderspezifischen Inzidenzen osteoporotischer Frakturen und Daten betreffend Lebenserwartung kann das Tool an Länder-spezifische Gegebenheiten angepasst werden (8). Das Tool ist für verschiedene elektronische Medien verfügbar (Internet, iPhone, iPad, PC-Anwendung).

Kürzlich wurde beim FRAX Algorithmus auch eine Anpassung an den Trabecular Bone Score vorgenommen. Der Trabecular Bone Score (TBS) ist ein quantitativer Textur-Index, mit dem die räumliche Inhomogenität von DXA-Bildern analysiert und parametrisiert wird. Die Analyse wird von den zweidimensionalen Bildern der LWS, die mit der DEXA gemessen wurden, analysiert. Der TBS steht in Beziehung zur Mikroarchitektur des Knochens und kann zusätzliche Informationen liefern, die mit der Standard-Knochendichtemessung nicht erfasst werden. Ein höherer TBS-Score korreliert mit einer besseren Mikrostruktur, ein tiefer TBS-Score ist einer schwächeren Knochenmikrostruktur assoziiert. In verschiedenen Studien wurde der TBS evaluiert und mehrere prospektive Frakturstudien zeigen, dass ein schlechterer TBS-Wert unabhängig von der Knochendichte zum Frakturrisiko von Wirbelfrakturen, Hüftfrakturen und den sogenannten major fractures beiträgt. Der TBS scheint also vielversprechend, dass man damit in Zukunft das Frakturrisiko noch besser charakterisieren kann (14–16).

Welche Nachteile hat FRAX®?

FRAX® hat aber auch Nachteile, indem es wichtige Risikofaktoren wie z.B. Sturzneigung, die Knochendichte im Bereiche der Wirbelsäule oder den erhöhten Knochenumbau nicht berücksichtigt (Tab. 5) (10, 11, 17, 18). Die Bedingungen die bei der Erstellung des FRAX Tools angewandt wurden, waren, dass die Evaluation einfach und schnell sein muss und keinerlei zusätzliche Kosten verursachen soll. FRAX® stützt sich auf die Knochenmineraldichte des Schenkelhalses und berücksichtigt diejenige der Lendenwirbelsäule nicht. Es berücksichtigt auch Dosiseffekte nicht: Glukokortikoid Dosis, Anzahl Frakturen, Schweregrad der Wirbelfrakturen oder konsumierte Mengen von Tabak und Alkohol. Es sollte auch nur bei unbehandelten Patienten (Calcium und Vitamin Supplementation erlaubt) eingesetzt werden. FRAX® berücksichtigt auch den Schweregrad der vorhandenen vertebralen Frakturen nicht. Eine stärkere Deformation eines Wirbelkörpers ist mit einem höheren Frakturrisiko verbunden als eine geringere. Schliesslich hängt FRAX® von vollständigen und validierten epidemiologischen Frakturdaten ab. Zum jetzigen Zeitpunkt sind solche Daten nicht für alle Länder verfügbar.

Knochendichtemessung am Schenkelhals: Die einzige Messregion, die z. Z. validiert ist für die Benutzung mit dem FRAX, ist der Schenkelhals (nicht der totale Femur, nicht die Wirbelsäule, nicht der Radius). Eine Kritik die häufig geäussert wird ist, dass man nicht auch die Knochenmineralgehaltswerte der Wirbelsäule verwenden kann, weil es doch immer wieder Diskrepanzen zwischen den Mineralgehaltswerten der LWS und des proximalen Femurs ergibt oder Patienten auch eine Endoprothese an beiden Hüften haben. Es gibt eine Studie, die aufzeigte, dass keine bessere Frakturrisiko-Prädiktion erreicht wird, wenn man neben den Knochenmineralgehaltswerten des Schenkelhalses zusätzlich die Mineralgehaltswerte der Wirbelsäule einsetzt (3). Ein weiterer Grund, dass die Mineralgehaltswerte der Wirbelsäule nicht im FRAX implementiert wurden, ist, dass mit zunehmendem Alter auch degenerative Veränderungen zunehmen und damit die Knochenmineralgehaltswerte verfälscht werden. Dies ist nicht der Fall im Bereiche des proximalen Femurs. Es gibt auch Hinweise, dass bei Verwendung der Knochenmineralgehaltswerte der Wirbelsäule das absolute Frakturrisiko überschätzt wird (19, 20).

Ein Lösungsansatz stellt die Korrektur für die BMD-Diskrepanz zwischen Schenkelhals und LWS dar. Es wurde gezeigt, dass der gewichtete Mittelwert zwischen den T-Scores der Wirbelsäule und des Schenkelhalses die Risikoprädiktion verbessern kann (8, 20, 21). Jede T-Score-Diskordanz zwischen Wirbelsäule und dem proximalen Femur verändert das Risiko um 10%. Damit kann man das Risiko, für das mit dem FRAX für die Haupt-Osteoporosefrakturen errechnet wird um einen Zehntel korrigieren für jede T-Score-Differenz von 1 zwischen der Wirbelsäule und dem Schenkelhals. Auf der anderen Seite sollte bei Diskrepanzen zwischen den Mineralgehaltswerten der Wirbelsäule zu Schenkelhals, z.B. deutlich niedrigere Mineralgehaltswerte oder T-Scores im Bereiche der Wirbelsäule im Vergleich zum Schenkelhals der gesunde Menschenverstand eingesetzt werden und allenfalls die Entscheidung für eine intensivere medikamentöse Massnahme ohne den FRAX gestellt werden.

Glukokortikoid-Therapie: Eine Adjustierung des FRAX bei oraler Glukokortikoid-Behandlung ist möglich (13, 19). Es zeigte sich, dass der FRAX nicht adjustiert werden muss, wenn eine mittlere Dosis von 2.5–7.5 mg Prednisolonäquivalent/d eingesetzt wird. Bei einer niedrig dosierten Behandlung (<2.5 mg Prednisolonäquivalent/d) das Risiko für die Hauptfrakturen um 20% reduziert werden kann und hochdosierten Glukokortikoid-Behandlung (>7.5 mg Prednisolonäquivalent/d), die Frakturwahrscheinlichkeit um 15% nach oben korrigiert werden muss (Tab. 6).

Sekundäre Ursachen für Osteoporose: Als sekundäre Ursache für eine Osteoporose wurde die rheumatoide Arthritis im FRAX eingeschlossen und dies aufgrund der Tatsache, dass eine rheumatoide Arthritis unabhängig vom Knochenmineralgehaltswert das Frakturrisiko erhöht. Bei den anderen sekundären Ursachen wurde davon ausgegangen, dass das Frakturrisiko durch die Abnahme der Knochenmineralgehaltswerte infolge der Krankheit determiniert wird. Es gibt aber neuere Daten, die darauf hinweisen, dass zum

Beispiel beim Typ 2 Diabetes oder bei einer COPD das Frakturrisiko nicht nur über die Knochenmineralgehaltswerte determiniert wird, sondern dass diese Krankheiten unabhängig von den Knochenmineralgehaltswerten mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen (19, 22).

Sturzrisiko: Eine Kritik, die in verschiedenen Publikationen geäussert wurde, ist, dass beim FRAX die Sturzgefährdung nicht mitberücksichtigt wird (Tab. 5). Grund dafür ist die Tatsache, dass in den prospektiven Studien das Sturzrisiko nur mangelhaft erfasst ist und zur Zeit ungenügend Daten zur Verfügung stehen, um die Interaktion der Stürze mit den anderen FRAX-Variablen und der Mortalität zu berechnen. Es darf aber davon ausgegangen werden, dass Personen, die häufiger stürzen, wahrscheinlich ein höheres Frakturrisiko haben als mit dem FRAX berechnet wird (19, 23).

Eine Kritik besteht auch darin, dass bis jetzt der genaue Algorithmus der zur Berechnung des Frakturrisikos im FRAX und die Anpassung dieses Algorithmus an die verschiedenen Länder nicht genügend offen gelegt und publiziert wird. Damit besteht keine Möglichkeit, dieses Tool unabhängig zu evaluieren.

Prof. Dr. med. Marius Kraenzlin
Endonet, Missionsstrasse 24, 4055 Basel
marius.kraenzlin@unibas.ch

Prof. Dr. med. Christian Meier
Endonet, Missionsstrasse 24, 4055 Basel
und Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus
Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel
christian.meier@unibas.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- In den letzten Jahren hat in der Diagnostik der Osteoporose ein Wandel stattgefunden, weg von der Überbetonung der Knochendichte als alleinigem Gradmesser hin zu einer umfassenderen Risikobewertung aller Komponenten einer erhöhten Knochenbrüchigkeit. Es wird eine klare Risikogruppe definiert, die ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko aufweist, so dass die Abklärung und Behandlung gezielter erfolgen kann
- Verbleibt die Frage, auf die FRAX® weder antworten kann noch will: Ab welchem Risiko muss eine medikamentöse «Antifraktur-Behandlung» verordnet werden? Die Antwort auf diese Frage muss in Übereinstimmung mit den für jedes Land geltenden spezifischen Empfehlungen erfolgen und das durch die Positionierung der nationalen Gesundheitspolitik bestimmte Kosten-Nutzen-Verhältnis berücksichtigen. Es gibt mehrere Guidelines und Empfehlungen, die den FRAX für die Definition einer Interventionsschwelle beinhalten, z. B. National Osteoporosis Foundation (NOF) in USA, National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) in England, Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) (2, 4, 5, 24–26)
- Es gilt aber nicht zu vergessen, dass die klinische Beurteilung nicht durch irgendeinen Algorithmus ersetzt werden kann. Auch bei der Anwendung von FRAX, ist diese klinische Beurteilung für den Therapieentscheid in der individuellen Patientenbetreuung unabdingbar

Literatur:

1. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. Osteoporos Int 2010; 21:381-3898.
2. Osteoporose: Prävention, Diagnostik und Therapie. Empfehlungen 2010 Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO). www.svgo.ch 2015.
3. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Reginster J-Y, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008; 19:385-397.
4. DVO. DVO-Leitlinie 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. http://www.dv-osteologie.org 2014.
5. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. Maturitas 2013; 75(4):392-396.
6. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005; 16(6):581-589.
7. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int 2007.
8. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2013; 24(1):23-57.
9. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E. FRAX((R)) and its applications to clinical practice. Bone 2009; 44(5):734-743.
10. Rizzoli R, Ammann P, Birkhaeuser MH, Ferrari S, Haeuselmann HJ, Kraenzlin ME et al. Osteoporose: von der osteodensitometrischen Diagnose zur Evaluation des absoluten Frakturrisikos. Schweiz med Wschr 2010; 10(6):111-113.
11. Bonjour J-P, Kraenzlin ME, Rajzbaum G, Rizzoli R. Ostéoporose : évaluation du risque fracturaire absolu par le questionnaire OMS-FRAX. Reprod Hum Horm 2009; 12:46-53.
12. Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, Van Melle G, Buche D, Dambacher MA et al. Prediction of hip fracture risk by quantitative ultrasound in more than 7000 Swiss women > or =70 years of age: comparison of three technologically different bone ultrasound devices in the SEMOF study. J Bone Miner Res 2006; 21(9):1457-1463.
13. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int 2011; 22(3):809-816.
14. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. J Bone Miner Res 2011; 26(11):2762-2769.
15. Leslie WD, Johansson H, Kanis JA, Lamy O, Oden A, McCloskey EV et al. Lumbar spine texture enhances 10-year fracture probability assessment. Osteoporos Int 2014; 25(9):2271-2277.
16. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res 2014; 29(3):518-530.
17. Silverman S. Selecting patients for osteoporosis therapy. J Bone Miner Res 2009; 24(5):765-767.
18. Watts NB, Ettinger B, Leboff MS. FRAX facts. J Bone Miner Res 2009; 24(6):975-979.
19. McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. Curr Opin Rheumatol 2012; 24(5):554-560.
20. Leslie WD, Lix LM. Absolute fracture risk assessment using lumbar spine and femoral neck bone density measurements: derivation and validation of a hybrid system. J Bone Miner Res 2011; 26(3):460-467.
21. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. A comparative study of using non-hip bone density inputs with FRAX(R). Osteoporos Int 2012; 23(3):853-860.
22. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. J Bone Miner Res 2012.
23. Hans DB, Kanis JA, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA et al. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX((R)). Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX(R) in clinical practice. J Clin Densitom 2011; 14(3):171-180.
24. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine 2012; 79(3):304-313.
25. Cosman F, de Beur SJ, Leboff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int 2014; 25(10):2359-2381.
26. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Pract 2016; 22(Suppl 4):1-42.