

FORTBILDUNG

«WHO Fracture Risk Assessment Tool» FRAX®

Evaluation des absoluten Frakturrisikos

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]. In der Abklärung und Behandlung der Osteoporose stellt sich die Frage nach der geeigneten Diagnostik und der Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention.

✚ Par le changement de la répartition par âge de la population, la prévalence de l'ostéoporose et donc l'incidence des fractures liées à l'ostéoporose va augmenter. Pour ceux qui sont atteints les fractures sont souvent associées à la qualité de vie réduite, une dépendance croissante et une mortalité accrue. La probabilité moyenne de souffrir d'une fracture ostéoporotique pendant la vie («risque à vie») se trouve en Suisse à l'âge de 50 ans pour les femmes à 51% pour les hommes à 20% (1). Dans l'évaluation et le traitement de l'ostéoporose, le problème d'un diagnostic approprié et la nécessité d'une intervention thérapeutique se pose.

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 [2–4]. Eine Weiterabklärung mittels Densitometrie wird also erst bei erhöhter Frakturgefährdung empfohlen.



Prof. Dr. med.
Marius E. Kraenzlin
Basel

Die Knochendichtemessung (DXA) ist als kontinuierlicher Risikofaktor anzusehen ohne dass sich daraus allein eine Interventionsgrenze und damit eine Therapieentscheidung für den individuellen Patienten ergibt [2–6]. 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. Dies wird auch dadurch illustriert, dass viele Personen eine Fraktur nach inadäquatem Trauma erleiden, ohne dass bereits die „Osteoporose-Schwelle“ (T-Score ≤ -2.5) erreicht ist. Auf der anderen Seite haben viele Personen mit deutlich osteoporotischen Mineralgehaltswerten keine Fraktur erlitten. 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 extraossären Risiken (Sturzneigung, Reaktionsvermögen, Muskelmasse, Visus) [2–4]. Einige der genannten Faktoren tragen unabhängig von der Knochendichte zum Frakturrisiko bei. 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 Folgenden soll auf neuere Entwicklungen in Bezug auf Evaluation des Frakturrisikos mit dem „WHO Fracture risk assessment tool“ FRAX® eingegangen werden.

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 [3,7,8]. 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 [3,8,9].

Was ist FRAX?

Im Jahr 2007 hat eine neue 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 und die wichtigsten von der Knochenmineraldichte unabhängigen klinischen Faktoren integriert. Die am Schenkelhals gemessene Knochenmineraldichte kann ebenfalls in die Berechnung des absoluten Frakturrisikos aufgenommen werden. Durch die Kombination verschiedener weltweit durchgeführter prospektiver Kohortenstudien, die zusammen eine Viertel Million Patientenjahre repräsentieren, wurden Risikofaktoren, die bestimmte Bedingungen erfüllten, ermittelt und selektioniert (Tab. 1 und 2). Diese Risikofaktoren wurden in eine Berechnungsformel einbezogen, welche es erlaubt, das absolute individuelle Frakturrisiko zu evaluieren. Die Gesamtheit aller Daten wurde in den Berechnungsalgorithmus aufgenommen, welche zum Instrument FRAX® geführt hat. FRAX erlaubt eine Voraussage des absoluten individuellen 10-Jahresrisikos für Frakturen des proximalen Femurs oder alle wichtigen osteoporotischen Frakturen (Wirbel, Hüfte, Radius und Humerus) [3,8,9]. 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 beobachteten verbleibenden Effekts (5 Jahre) entspricht.

Mit dem FRAX-Tool kann das Frakturrisiko und das allfällige Bedürfnis für weitergehende Massnahmen, auf der Basis des individuellen klinischen Risikoprofils und der Knochendichtemessung, individuell berechnet werden, analog der Risikorechner, die bereits früher für die Bestimmung des individuellen Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Schlaganfälle und Herzinfarkte) entwickelt wurden. Eine höhere Spezifität und Sensitivität der Voraussage des Frakturrisikos bedeutet auch, 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) wird reduziert.

Welche Risikofaktoren wurden im FRAX® integriert?

Im FRAX® wurden vor allem Risikofaktoren eingeschlossen, die unabhängig voneinander zum Frakturrisiko beitragen (Tab. 2).

TAB. 1 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. 2 Risikofaktoren, die in FRAX® berücksichtigt sind:			
Risikofaktor	RR	(95% CI)	
Erlittene Fraktur (Alter > 50 J)	1.85*	(1.58–2.10)	
Glucocorticoid-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 units/d	1.68*	(1.19–2.36)	
Rheumatoide Arthritis	1.95*	(1.11–3.42)	
Body Mass Index	20 vs 25 kg/m ² 30 vs 25 kg/m ²	1.95** 0.83	(1.71–2.22) (0.69–0.99)
* Unabhängig von der Knochenmineraldichte. ** Risiko verschwindet nach Korrektur für die Knochenmineraldichte.			

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, sekundäre Osteoporose (z.B. chronische Polyarthrit), Hüftfraktur bei einem der Elternteile, aktuelles Rauchen von Zigaretten und Alkoholkonsum > 2 Einheiten/Tag (3). Risikofaktoren also, die ohne Notwendigkeit zusätzlicher Untersuchungen im klinischen Alltag erfasst werden können.

Was ist der Vorteil von FRAX®?

Um die wichtigsten klinischen Risikofaktoren (Tab. 2) für osteoporotische Frakturen zu identifizieren, wurden die Daten von neun prospektiven primären Kohorten und von elf prospektiven Validierungskohorten mit insgesamt mehr als 275 000 Personen oder 1,4 Millionen Personenjahren und 22 711 gemeldeten Frakturen analysiert [3]. In dieser Analyse wurden auch die Resultate der aus der Schweiz stammenden SEMOF-Kohorte mitberücksichtigt (10). 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. 3).

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.

Das Tool ist für verschiedene elektronische Medien verfügbar (Internet, iPhone, iPad, PC-Anwendung).

Welche Nachteile hat FRAX®?

Das Instrument 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. 4) [8,9,11,12]. 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 vertebrealen 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.

Einige dieser Nachteile bedürfen einer Erklärung und werden bei zukünftigen Anpassungen des Berechnungsalgorithmus soweit wie möglich korrigiert werden.

Eine Kritik, die in verschiedenen Publikationen geäußert wurde, ist dass beim FRAX® die Sturzgefährdung nicht mitberücksichtigt wird. Der Grund, dass bis anhin im FRAX® die Sturzgefährdung nicht implementiert wurde, besteht darin, 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 als der Durchschnitt, wahrscheinlich kein höheres Frakturrisiko haben als mit dem FRAX berechnet wird [13,14].

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 und sich damit die Frage stellt, ob nicht ein anderer Messorte an Stelle des T-Scores des Schenkelhalses benutzt werden könnte. Es gibt aber 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

TAB. 3 Vorteile von FRAX®	
•	Algorithmus basiert auf 12 prospektiven Kohorten Studien – n: 59 232, Personen-Jahre: 249 898 – Frakturen: alle 5444, osteoporotische 3495, Hüft 957
•	Risikofaktoren validiert in multiplen Populationen
•	Risikofaktoren einfach erfassbar
•	Algorithmus validiert in verschiedenen Studien
•	Algorithmus angepasst an die Epidemiologie einzelner Länder

TAB. 4 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)

weiterer Grund, dass die Mineralgehaltswerte der Wirbelsäule nicht im FRAX® implementiert wurden, ist dass mit zunehmendem Alter auch die degenerativen Veränderungen zunehmen und damit die Knochenmineralgehaltswerte verfälscht werden. Dies ist nicht der Fall im Bereiche des proximalen Femurs. In einer kürzlich publizierten Studie, die in einer grossen Kohorte das Frakturrisiko mittels FRAX® berechneten und dabei verschiedene Messorte für die Mineralgehaltswerte verwendeten, zeigte sich eindeutig, dass bei Verwendung der Knochenmineralgehaltswerte der Wirbelsäule das absolute Frakturrisiko überschätzt wird [14,15]. In der gleichen Studie konnte aber auch gezeigt werden, dass der gewichtete Mittelwert zwischen den T-Scores der Wirbelsäule und des Schenkelhalses die Risikoprädiktion leicht verbessert [16]. Eine andere neuere Studie hat auch gezeigt, dass jede T-Score-Diskordanz zwischen Wirbelsäule und dem proximalen Femur das Risiko um 10% verändert. Damit könnte 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

TAB. 5 Anpassung des FRAX® an die Dosis der Glukokortikoidtherapie (17)						
Alter (Jahre)						
Glukokortikoid Dosis	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%

der Wirbelsäule und dem Schenkelhals. Diese Korrektur muss aber in unabhängigen Kohorten-Studien validiert werden. Für die Praxis bedeutet dies zum jetzigen Zeitpunkt, dass 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 von mehr als ≥ 1.5 T-Score sollte der gesunde Menschenverstand eingesetzt werden und allenfalls die Entscheidung für eine intensivere medikamentöse Massnahme ohne den FRAX[®] gestellt werden.

Kürzlich wurde eine mögliche Adjustierung des FRAX[®] bei oraler Glukokortikoid-Behandlung publiziert [14, 17]. Es zeigte sich dabei, dass der FRAX[®] nicht adjustiert werden muss, wenn eine mittlere Dosis von 2.5 bis 7.5 mg Prednison oder äquivalent täglich eingesetzt wird. Bei einer niedrig dosierten Behandlung (≤ 2.5 mg Prednisolon oder äquivalent täglich) das Risiko für die Hauptfrakturen um 20 % reduziert werden kann und hochdosierter Glucocorticoid-Behandlung (mehr als 7.5 mg Prednisolon oder äquivalent täglich), die Frakturwahrscheinlichkeit um 10–20%, je nach Alter, nach oben korrigiert werden muss (Tab. 5).

Als sekundäre Ursache für eine Osteoporose wurde die rheumatoide Arthritis im FRAX[®] eingeschlossen und dies aufgrund der Tatsache, dass eine rheumatoide Arthritis zum grossen Teil 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 II Diabetes oder bei einer COPD das Frakturrisiko nicht nur über die Knochenmineralgehaltswerte determiniert wird, sondern dass diese Krankheiten unabhängig von der Knochenmineralgehaltswerte mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen [14, 18].

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 für unabhängige Untersuchungen dieses Tool zu evaluieren.

Der FRAX[®]-Score wird aber laufend angepasst und ausgebaut, sodass einige dieser Limitierungen korrigiert werden dürften.

Fazit

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 Knochenbruchrisiko 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 spezifische „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 bereits 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, 19,20].

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 die Schlussfolgerungen unabdingbar, die man aus den von FRAX[®] gelieferten Risiken zieht.

Prof. Dr. med. Marius Kraenzlin

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus Universitätsspital Basel und Endokrinologische Praxis und Labor
Missionsstrasse 24, 4055 Basel
marius.kraenzlin@unibas.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Prävalenz der Osteoporose und das Auftreten von Osteoporose-bedingten Frakturen wird aus demographischen Gründen zunehmen
- ◆ Die Knochendichtemessung ermöglicht die Diagnose einer Osteoporose; sie ist aber nicht geeignet zum Screening auf Osteoporose
- ◆ Das Frakturrisiko ist nicht allein von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von Risikofaktoren wie Alter, Körpergewicht und bereits erlittener Fraktur, sowie Lifestyle-Faktoren und extraossären Risiken (Sturzneigung, Reaktionsvermögen, Muskelmasse, Visus)
- ◆ Die Evaluation des individuellen Frakturrisikos kann mit dem FRAX[®] erfolgen
- ◆ FRAX[®] erlaubt eine Voraussage des absoluten individuellen 10-Jahresrisiko für Frakturen des proximalen Femurs oder alle wichtigen osteoporotischen Frakturen

Message à retenir

- ◆ Le prévalence de l'ostéoporose et l'incidence des fractures liées à l'ostéoporose va augmenter pour des raisons démographiques
- ◆ La mesure de la densité osseuse permet le diagnostic de l'ostéoporose, mais il n'est pas approprié pour le dépistage de l'ostéoporose
- ◆ Le risque de fracture n'est pas uniquement une fonction de la masse osseuse, mais aussi de facteurs de risque tels que l'âge, le poids corporel, les fractures déjà souffertes, les facteurs du style de vie et les risques extraosseux (tendance à tomber, réflexes, masse musculaire, vision)
- ◆ L'évaluation du risque de fracture individu peut être faite par le FRAX[®]
- ◆ Le FRAX[®] permet une prédiction absolue du risque individuel de 10 ans de fractures du fémur proximal ou de toutes les fractures ostéoporotiques majeures

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. Osteoporos: Prävention, Diagnostik und Therapie. Empfehlungen 2010 Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO). www.SVGO.ch 2010
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. Dachverband Osteologie. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. www.dv-osteologie.org 2009
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Silverman S. Selecting patients for osteoporosis therapy. *J Bone Miner Res* 2009; 24(5):765–767
12. Watts NB, Ettinger B, Leboff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res* 2009; 24(6):975–979
13. 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
14. McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(5):554–560
15. 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
16. 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
17. 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
18. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012
19. National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. www.nof.org 2008
20. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2009; 62(2):105–108