

# Fracture prediction in primary care : more than bone alone

## Citation for published version (APA):

van Geel, A. C. M. (2008). *Fracture prediction in primary care : more than bone alone*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20081010ag>

## Document status and date:

Published: 01/01/2008

## DOI:

[10.26481/dis.20081010ag](https://doi.org/10.26481/dis.20081010ag)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Samenvatting

Mede door de vergrijzing van onze bevolking vormen fractures een toenemend gezondheidsprobleem. Dit zijn vooral de medische en maatschappelijke consequenties na het optreden van een heupfractuur bij de oudere patiënt. Denk aan de langdurige en zeer kostbare revalidatie na een heupfractuur en de blijvende bewegingsbeperking (afname van de mobiliteit die deels het gevolg is van valangst). In het jaar 2000 zijn naar schatting alleen al in Europa 3.8 miljoen osteoporotische fractures opgetreden. De directe kosten werden geschat op € 36.2 miljard en deze kosten zullen in 2050 verdubbeld zijn naar € 76.7 miljard.

De studies die in dit proefschrift worden gepresenteerd richten zich op de vraag hoe huisartsen en specialisten kunnen voorspellen, in maat en getal, wat de kans is dat postmenopauzale vrouwen van 50 jaar en ouder binnen 5 tot 10 jaar na dato een fractuur oplopen. Het doel van het onderzoek is vierledig:

1. Onderzoeken, in een populatie van 4203 postmenopauzale vrouwen tussen de 50 en 80 jaar, welke risicofactoren het optreden van fractures voorspellen binnen een termijn van 5 tot 10 jaar.
2. In ons onderzoek stelden we vast dat vrouwen een sterk verhoogd risico lopen op een fractuur kort na de voorafgaande fractuur. Daarom is het tweede deel van de studie gericht op het onderzoeken van de tijdsrelatie tussen een eerste en tweede fractuur.
3. Onderzoeken welke voorspellers van fractures, die zowel bot- als valgerelateerd kunnen zijn, het meest frequent voorkomen bij ouderen op het moment dat een eerste fractuur is opgetreden.
4. Onderzoeken wat de relatie is tussen leeftijdsgelateerde veranderingen in spiermassa, spierkracht en botmineraaldichtheid (BMD) enerzijds en de aan leeftijdgerelateerde veranderingen van geslachtshormonen anderzijds.

De resultaten die beschreven worden in dit proefschrift zijn voornamelijk gebaseerd op de gegevens van een 'population-based' cohort studie. Deze baseline studie vond plaats in 1992-94. In het cohort bestaande uit 4203 postmenopauzale vrouwen tussen de 50 en 80 jaar werd onderzocht welke determinanten osteoporose voorspellen. Tot de onderzochte variabelen behoren klinische, biometrische en radiologische variabelen. Vijf en 10 jaar na baseline werden aanvullende gegevens verzameld bij respectievelijk 759 en 2372 vrouwen om te onderzoeken welke determinanten het 5- en 10-jaarsrisico voor klinische fractures voorspellen.

In **hoofdstuk 2** wordt een algoritme gepresenteerd betreffende het 5-jaars fractuurrisico. De populatie (n = 759) bestond uit een aselechte steekproef uit het baseline cohort. In totaal hebben 95 vrouwen (12.5%) een fractuur opgelopen na baseline. Uit de analyses blijkt dat een fractuur vóór baseline en een lage BMD (T-score  $\leq -1.0$ ) voorspellers zijn voor een nieuwe fractuur. Het algoritme is gebaseerd op deze twee variabelen en laat zien dat één op de twee postmenopauzale vrouwen met een recente fractuur (opgelopen tijdens de afgelopen 5 jaar voor baseline) binnen 5-jaar na baseline een nieuwe fractuur kreeg die onafhankelijk was van de BMD. Van de vrouwen met in de voorgeschiedenis een fractuur die werd opgelopen langer dan 5-jaar voor baseline, kreeg één op de vijf vrouwen een volgende fractuur. De 5-jaars fractuurkans op een eerste fractuur is veel lager en is afhankelijk van de BMD: 13.8% bij een lage BMD en 7.0% bij een normale BMD.

In **hoofdstuk 3** wordt een studie gepresenteerd die past bij de studie die beschreven is in hoofdstuk 2. De follow-up periode is nu tweemaal zo lang, de studiepopulatie is driemaal zo groot (n = 2372) en viermaal zoveel vrouwen kregen een fractuur na baseline (n = 380, 16.0%). Deze studie bevestigt het belangrijkste resultaat dat wordt gepresenteerd in hoofdstuk 2, namelijk dat vrouwen met een recente fractuur een veel grotere kans hebben op het ontwikkelen van een volgende fractuur. Twee op de vijf vrouwen (41.4%) met een recente fractuur en één op de vier vrouwen (25.1%) met een minder recente fractuur in de voorgeschiedenis kregen een volgende fractuur binnen 10 jaar na baseline. Het 10-jaars fractuurrisico voor een eerste fractuur is veel lager dan die voor een volgende fractuur en wordt bepaald door BMD en leeftijd: 9.8% bij vrouwen jonger dan 60 jaar zonder osteoporose (T-score  $> -2.5$ ) en 23.0% bij vrouwen ouder dan 60 jaar met osteoporose.

Uit de voorafgaande hoofdstukken blijkt dat postmenopauzale vrouwen een ernstig verhoogd risico hebben op een nieuwe fractuur kort na de voorafgaande fractuur. In de studie gepresenteerd in **hoofdstuk 4** wordt daarom de tijdsrelatie tussen fracturen onderzocht. Het onderzoek laat zien dat fracturen clusteren in tijd, want wij hebben gevonden dat 23.0% van alle tweede fracturen binnen één jaar na de eerste fractuur optreedt en 54.3% binnen vijf jaar. De kans op een tweede fractuur binnen één jaar is vijfmaal groter dan de kans op een eerste fractuur. De verhoogde kans op een tweede fractuur ten opzichte van de kans op de eerste fractuur blijft aanwezig tot 15 jaar na het optreden van de eerste fractuur.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten gepresenteerd van een studie bij 50-plussers, vrouwen en mannen, met een fractuur. De fractuurpatiënten waren opgenomen in het academisch ziekenhuis Maastricht (azM) of werden voor hun fractuur behandeld in het traumacentrum van het azM. Voor het vaststellen van de risicofactoren voor fracturen is gebruik gemaakt van de richtlijnen osteoporose en vallen van het kwaliteitsinstituut CBO (Centraal Begeleidings Orgaan). Uit het onderzoek blijkt dat zowel bot- als valgerelateerde risicofactoren aanwezig zijn. Van de patiënten had eenderde osteoporose, de helft minstens één botgerelateerde risicofactor, en driekwart minstens één valgerelateerde risicofactor. Dit houdt in dat zowel bot- als valgerelateerde risicofactoren belangrijk zijn voor het bepalen van het fractuurrisico. De resultaten zijn hetzelfde als gecorrigeerd wordt voor geslacht, leeftijd en fractuurlocatie.

In **hoofdstuk 6** wordt de uitkomst beschreven van een cross-sectionele studie naar een relatie tussen leeftijdsgelateerde veranderingen in spiermassa (gemeten met Dual X-ray absorptiometry) en spierkracht (handknijpkracht en quadriceps extensie kracht) enerzijds en leeftijdsgelateerde veranderingen in de hoeveelheid geslachtshormonen (testosteron en oestrogeen) anderzijds. De resultaten laten zien dat de leeftijdsgelateerde afname van spiermassa, spierkracht en BMD voor een deel afhankelijk is van testosteron- en oestrogeenniveaus. Als vrouwen jonger dan 60 jaar vergeleken worden met vrouwen ouder dan 75 jaar, blijkt dat de spiermassa afneemt met 5% en de spierkracht met 24-30% (afhankelijk van de gebruikte test). De BMD neemt af met 7% en 12% (respectievelijk voor lumbale en femurhals BMD). Een longitudinale studie is nodig om de resultaten te bevestigen.

In **hoofdstuk 7** worden de belangrijkste resultaten besproken. Er wordt een vergelijking gemaakt met soortgelijke studies die elders zijn uitgevoerd en de sterke en zwakke punten van het onderzoek worden toegelicht. Tot slot volgen aanbevelingen voor vervolgonderzoek. De belangrijkste bevindingen zijn dat klinische fracturen clusteren in de tijd en dat zowel bot- als valgerelateerde risicofactoren bijdragen aan het fractuurrisico. De clustering is een bevinding die voor de dagelijkse praktijk van de huisarts en specialist belangrijke consequenties heeft. Bij iedere postmenopauzale vrouw die door een arts wordt behandeld voor een fractuur (de betreffende patiënt behoort tot de groep vrouwen met de grootste kans op een volgende fractuur) moet zonder uitstel preventie van een volgende fractuur worden gestart, rekeninghoudend met zowel bot- als valgerelateerde aspecten.

## Summary

Fractures are a growing problem. It is estimated that 1 in 2 women will sustain a fracture during their remaining lifetime. Based on demographic changes, direct costs related to fractures are expected to more than double between the years 2000 and 2050. In view of this high economic burden and the fracture-related morbidity and mortality, it is important to identify patients who are at highest risk of fractures. We focused on clinical fractures, i.e. vertebral and non-vertebral fractures that result in clinical signs and symptoms of an acute fracture. This research project took a wide variety of risk factors into account to determine prognostic determinants of fractures in postmenopausal women in a population-based cohort of 4203 women aged between 50 and 80 years, who were prospectively followed in 12 general practices over a period of 10 years. The research questions in this dissertation concern bone-related as well as extra-skeletal risk factors for fractures:

1. What are the risk factors for a first or subsequent clinical fracture in postmenopausal women during long-term follow-up?
2. What is the time relation between a first and subsequent fracture in postmenopausal women?
3. What is the prevalence of bone- and fall-related risk factors in patients presenting with a first fracture?
4. What is the relation between age-related changes in muscle mass and muscle strength and age-related changes in endogenous circulating sex hormones in postmenopausal women?

**Chapter 2** reports on a study on the risk of incident clinical fractures based on data available from a 5-year follow-up of a random sample of 759 women out of the original cohort of 4203 women. The aim was to construct a clinical algorithm based on the absolute 5-year fracture risk, which could be useful to detect postmenopausal women at high risk for clinical fractures. In total, 95 women (12.5%) sustained a clinical fracture after baseline. A previous clinical fracture after menopause and a low bone mineral density (BMD, T-score  $\leq -1.0$ ) were identified as significant predictors. In women with a history of fracture during the preceding 5 years, the absolute fracture risk was 50.1%, which was significantly higher than the absolute risk of 21.2% in women who had a previous fracture that had occurred earlier. In women without a fracture history, the absolute risk was related to BMD and was 13.8% if BMD was low and 7.0% if BMD was normal. These results suggested that clinical fractures cluster in time. One in two women with a recent clinical fracture had a new clinical fracture within 5 years, regardless of BMD. The 5-year absolute risk of a first clinical fracture was much lower and depended on BMD.

Based on the findings of the 5-year follow-up study, the objective of the study reported on in **chapter 3** was to further elaborate on the construction of an algorithm to detect postmenopausal women at high risk of fractures, but in a larger population (2372 women) and with a longer follow-up (10 years). During the follow-up period, 380 (16.0%) women sustained a fracture after baseline. Risk factors for a first fracture after baseline (n = 267 (11.3%) women) were the presence of osteoporosis (T-score  $\leq -2.5$ ) at baseline and increasing age. The resulting absolute risk was 9.8% in women younger than 60 years and without osteoporosis, and 23.0% in women older than 60 years with osteoporosis. In contrast, the only significant risk factor for a subsequent fracture was a history of fractures, independent of age and BMD. The absolute 5-year re-fracture risk was 41.4% if the previous fracture occurred during the previous 5 years and 25.1% if the previous fracture had occurred earlier. These results *again* suggested that the absolute risk of subsequent fractures is related in time to the occurrence of a previous fracture.

**Chapter 4** analyses the time that elapses between a first and subsequent fracture in a long-term study from menopause onwards, since accurate data on the exact time of menopause were available at baseline. This analysis was based on an even longer follow-up period (up to 45 years after menopause, 79620 person-years). A first fracture after menopause occurred in 924 (22.3%) women, 243 of whom (26.3%) sustained a subsequent fracture. This analysis confirmed that clinical fractures cluster in time and allowed us to perform additional analyses to substantiate this increased risk. Compared with having a first fracture, the relative risk of subsequent fracture was double that of the first fracture. However, this increased long-term risk proved to be driven by a short-term increase in risk, as the risk of subsequent fracture was increased five-fold in the first year after the first fracture and three-fold between 2 and 5 years after the first fracture, and was no longer increased more than 6 years after the first fracture. As a result, 23.0% of all subsequent fractures occurred within one year after the first fracture and 54.3% within 5 years, compared to 4.3% of all first fractures within any year from menopause onwards. The results indicate the need for early action after a first fracture to prevent subsequent fractures.

Most clinical vertebral and non-vertebral fractures are the result of traumatic accidents, and in the case of non-vertebral fractures such accidents mainly involve falls. **Chapter 5** reports on a study investigating the prevalence of bone- and fall-related risk factors in women and men aged over 50 who presented with a clinical vertebral or non-vertebral fracture. The examination was based on guidelines for osteoporosis and fall prevention used in the Netherlands. Osteoporosis of the hip or spine was found in 35% of women, clinical bone-related risks in 53% and clinical fall-related risks in 75%. These risk factors overlapped and were heterogeneous, and were found in multiple combinations, regardless of patients' age or fracture location. These findings suggest that an integrated bone- and fall-related risk factor assessment is a useful method to identify elderly persons at high risk of fractures.

As part of the study on fall-related risks and fractures, we analysed muscle mass (by dual-energy absorptiometry) and muscle strength (in legs and forearm) in a subset of 329 women who were included in the 5-year follow-up (**chapter 6**). A comparison of the age categories < 60 years and > 75 years showed that lean body mass declined by 4.9%, maximum quadriceps extension strength by 29.9% and maximum handgrip strength by 24.3%, and scores on the timed up-and-go test increased by 39.0%. We explored the relation between these muscle parameters and endogenous circulating sex hormones, which have been shown to be significantly related in elderly men, but are not well documented in postmenopausal women. The age-related loss of lean body mass and maximum quadriceps extension strength (but not handgrip strength) proved partly dependent on the presence of endogenous bioavailable testosterone and estrogens, although the cross-sectional nature of the study precluded a definitive conclusion.

In conclusion, our data indicate that clinical fractures cluster in time and that extra-skeletal factors such as fall risks may contribute to this risk. Combining a bone- and fall-related approach is therefore not only a valuable approach to the early identification of women at highest risk for fractures, in the context of case finding. It also implies that women with a fracture deserve immediate attention not only in terms of treating the bone-related aspects of subsequent fracture risk, but also in terms of addressing the fall-related aspects.