

Looking beyond the fracture : prevention in fracture care

Citation for published version (APA):

van Helden, S. (2008). *Looking beyond the fracture : prevention in fracture care*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2008

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:

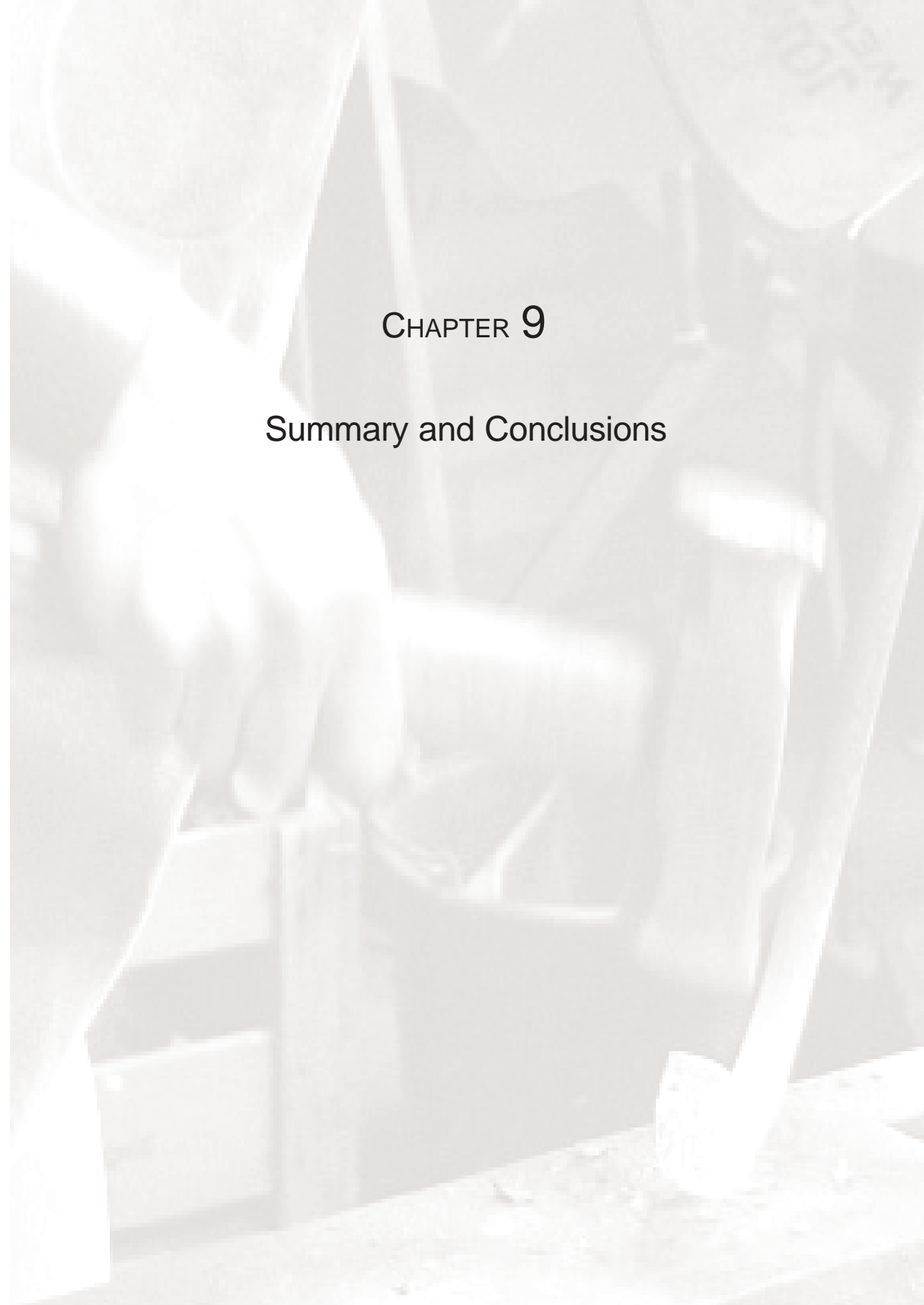
www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



CHAPTER 9

Summary and Conclusions

SUMMARY AND GENERAL CONCLUSION

In *Chapter 1*, a concise overview of the factors that contribute to a patient's fracture risk was given. For quite some time, case finding and the diagnosis of osteoporosis was focused mainly on low bone mineral density (BMD). Low BMD was found to be a predictor of future fracture risk, it could be measured in daily practice, and its results were used to determine thresholds for diagnosis and therapy. Since then, prospective population-based studies have shown that many bone-related risks other than low BMD, in addition to fall-related risks, contribute to fracture risk, independent of low BMD. We therefore hypothesised that the systematic implementation of a fracture prevention program that is based on a whole spectrum of risk factors and performed during fracture care could decrease the risk of subsequent fracture.

The highest level of evidence for documenting anti-fracture effects of a prevention program is a randomised controlled study. However, because straightforward guidelines for osteoporosis and its treatment are in place, it is considered unethical to withhold treatment from a control group with diagnosed and well-documented fracture risks. We therefore applied another study design by looking at groups before and after clinicians began to use the guidelines, and then compared the group in which the guidelines were implemented to a control group in which there has been no intervention (i.e. before guidelines were available). Therefore, in *Chapter 2* we reported on the construction of a large historical control group of fracture patients. This group comprised all patients with a recent clinical fracture that were treated at Maastricht University Hospital between 1999 and 2001, before the guidelines were available. In total, 2419 male and female patients aged 50 years and older with a total of 2575 baseline fractures were included. Of this group, 139 had multiple simultaneous fractures. The main outcome measure was the absolute risk for fractures (i.e. the incidence of subsequent fractures) within the two years following a clinical fracture. The mean age was 66 years for men and 72 years for women. Over these two years, the cumulative percentage of patients with new clinical fractures was 10.8%.

Cox regression analyses showed that age, gender, and multiple simultaneous fractures independently contributed to a higher subsequent fracture incidence. New fracture incidence increased with age (HR 1.2 per decade {CI 1.1-1.3}), was higher in women than in men (12.2% compared to 7.4%; HR 1.5 {CI 1.1-2.0}), and was higher in patients with multiple baseline fractures (17.3% compared to 10.4% in patients with one baseline fracture (HR 1.8 {CI 1.2-2.7})). Of all clinical fractures occurring within two years after a clinical fracture, 60% occurred during the first year and 40% occurred during the second year ($p =$

0.005). The high incidence of subsequent fractures served as the stimulus for a fracture nurse driven fracture prevention program in our hospital.

The aim of the study in *Chapter 3* was to evaluate the impact of a strategy on referral to a DXA measurement by comparing the implementation of the osteoporosis guideline by a fracture nurse to a referral for DXA in hospitals where no fracture nurse is employed. We retrospectively compared Maastricht University Hospital (reference hospital with fracture nurse) to five hospitals in the surrounding area.

During a two-week period, all female patients over 50 years of age who presented with a fracture at the emergency department in the six participating hospitals were included. The follow-up was a minimum of 11 weeks. The primary outcome was the referral for DXA measurement. In total, 135 patients were included. Of these patients, 33 were seen at Maastricht University Hospital and 102 at the other participating hospitals. In both groups, mean age and fracture location were similar. At Maastricht University Hospital, 14 patients qualified for DXA measurement. Ten of these patients actually underwent a DXA scan (71%). In the other participating hospitals, 78 patients qualified for a DXA. Of these, only three actually underwent a DXA scan (4%). Taking into account a refusal percentage for DXA of 33% as was found in the reference centre (Maastricht University Hospital), 47 patients in the other hospitals should have qualified for DXA measurement. Thus, successful referral at the hospitals other than Maastricht University Hospital was 3 out of 47 (6%) patients. This indicated that referral for DXA was low in hospitals where no fracture nurse is employed. This suggests that the presence of a fracture nurse significantly increases the amount of patients receiving adequate osteoporosis screening with DXA measurement after a recent fracture (RR 11.0 (95% CI: 3.6 - 35.1).

In *Chapter 4*, results of broad spectrum fracture risk evaluation during the first inclusion year of the fracture and osteoporosis outpatient clinic were presented. All men and women older than 50 years of age who had been admitted for a recent fracture during a one-year period were offered an evidence-based (according to the Dutch guidelines) bone and fall-related risk assessment and bone densitometry. Of the 940 consecutive patients, 797 (85%) were eligible for this study and 568 (60%) agreed to participate. Fall-related risk factors (75% [95%CI:71%-78%]; n= 425) and bone-related risk factors (53% [95%CI:49%-57%]; n=299) were more frequently present at the time of fracture than osteoporosis (DXA T score \leq -2.5 in spine and/or hip, 35% [95%CI:31%-39%]; n=201), and were also present irrespective of the fracture location, the age categories included, and sex.

Risk factors were overlapping, heterogeneous, and found in multiple combinations. This was the case regardless of age, fracture location, and sex. Using the Dutch guidelines, only a limited number of patients could have been identified to be at risk for fractures before their current fracture. The findings imply that an integrated bone and fall-related risk factor assessment is effective and therefore a more preferable means of identifying subjects at risk for subsequent fracture than identification based on low BMD alone.

In patients with osteoporosis, further evaluation was performed in an effort to explore the presence of contributors to secondary osteoporosis and morphometric vertebral deformities (MVD). This was addressed in *Chapter 5*. The study reported in this chapter included 100 consecutive men and women over the age of 50 who presented at the hospital with a recent clinical fracture and a T-score ≤ -2.5 . The participants were subjected to clinical and laboratory assessments and a vertebral fracture assessment by densitometry.

Of 73 women and 27 men (mean age: 68 years) included in this study, contributors to secondary osteoporosis were known in 27 patients. Additionally, 50 patients had newly diagnosed contributors (mainly vitamin D deficiency), 14 patients needed further exploration because of laboratory abnormalities, 54 patients had bone-related fracture risks, 79 patients had fall-related fracture risks, and 53 patients had previously undiagnosed MVD. Many of these contributors were correctable (i.e. a disturbed calcium homeostasis and endocrine diseases). These results suggest that patients presenting with a clinical fracture and osteoporosis require an even broader evaluation that includes a search for contributors to osteoporosis and MVD.

Recent data indicate that many patients presenting with a non-vertebral fracture have a vertebral fracture, even in the absence of low BMD. This is important because vertebral fractures contribute to fracture risk and are an indication for treatment at any level of BMD.

Therefore, in *Chapter 6*, we systematically evaluated the prevalence of morphometric vertebral deformities in patients with a recent non-vertebral fracture using a quantitative vertebral fracture assessment (VFA) that employs lateral DXA and the Genant grading for defining morphometric vertebral deformities (MVDs).

Among the 1302 eligible patients over 50 years of age (range: 50-95 years), 695 (53%) provided consent for the evaluation.

MVDs of $\geq 25\%$ were found in 27% of the participating patients. Of these MVDs, 55% were found in patients without osteoporosis. MVDs of 20-24% were found in 22% of the participating patients and MVDs of $< 20\%$ were found in 51% of the participating patients.

These results indicate that many patients presenting with a non-vertebral fracture had a MVD, also in the absence of osteoporosis and that VFA can be used to determine this. Clearly, VFA can help to select patients in whom an additional X-ray of the spine would allow for the verification of the presence of a radiographic morphometric vertebral fracture. Such a clinical pathway supports treatment decisions that better reflect the patient's subsequent absolute fracture risk and thus can be considered more beneficial than decisions that are based on BMD and clinical risks alone.

In *Chapter 7*, falls and fall-related risk factors were assessed in 277 consenting women and men aged 50 years and older who presented with a clinical fracture. These participants did not have dementia and were not already receiving treatment for osteoporosis before the fracture occurred. Fall-related risk factors were assessed according to the Dutch fall prevention guidelines. Follow-up information on falls and fractures was collected through a monthly telephone interview during the first three months after the fracture. A new fall incident was reported by 42 patients (15%), of whom 5 had a new fracture. Of the 42 patients who had a new fall, 32 had one new fall and 10 had two or more.

Multivariate analyses of the total group with sex, age, ADL difficulties, urinary incontinence, and polypharmacy showed that sex and ADL were significant fall-related risk factors. Women had an OR of 3.02 (95% CI 1.13-8.06) and patients with ADL-difficulties had an OR of 2.50 (95% CI 1.27-4.93). Multivariate analyses using only female participants, with age, ADL difficulties, polypharmacy, and presence of orthostatic hypotension indicated that polypharmacy was the predominant risk factor (OR 2.51; 95% CI: 1.19 - 5.28). The incidence of falls was 35% in women with low ADL score and polypharmacy compared to 15% in women without these risk factors (OR 3.56: CI 1.47 - 8.67).

In *Chapter 8*, the impact of implementing guidelines using a fracture nurse driven fracture prevention program at Maastricht University Hospital was presented.

Over the period of one year, a dedicated fracture nurse offered a bone-related and fall-related risk factor evaluation and treatment program according to the Dutch guidelines to all patients older than 50 with a recent clinical fracture (n=940, 670 women and 270 men) . One-year fracture incidence in this group was compared to the 6.5% one-year incidence in patients who were treated with a fracture in 1999-2001 in the same hospital before the guidelines were available and no special post-fracture risk assessment was performed. A subsequent fracture within one year occurred in 33 of the 904 patients (3.7%) in the total study group, indicating a risk reduction of 43% compared to control group (HR: 0.57, CI: 0.39-0.83). Fracture reduction was similar in men and women at

all ages. These data suggest that the systematic implementation of guidelines for osteoporosis and fall prevention immediately applied after a recent clinical fracture by a dedicated fracture nurse significantly reduces the risk for new fractures within one year when compared to the incidence before the guidelines were available. Randomised trials are necessary to analyse the efficiency and cost-effectiveness of this clinical pathway and the components that contribute to its effect.

Chapter 9 summarises the results of the different studies and highlighted the most important conclusions.

GENERAL CONCLUSIONS

The implementation of guidelines for osteoporosis and fall prevention, and of validated case finding strategies in daily practice, remains unsatisfactory for primary as well as for secondary prevention¹⁻¹². The reasons for lack of guideline implementation are poorly defined and dependent on factors related to both doctors and patients^{2-9, 12-14}.

The position surgeons find themselves in today shows striking resemblance to that of cardiologists some twenty years ago. At that time, treatment focused on the acute treatment of cardiovascular diseases, such as myocardial infarction and stroke. No efforts were made to start secondary preventive measures even though it was known that the risk for subsequent cardiovascular (CV) events was high. It took some time before it became evident that a patient recovering from such an attack and his or her family are in the ideal state of mind to comply with preventive advice and prescribed medication. In 1985, the American Heart Association (AHA) therefore launched a program called "Get with the Guidelines" (GWTG). The implementation of that program following an acute myocardial infarction resulted in an enhanced adherence to secondary prevention guidelines within one year of use¹⁵. Returning to surgeons and fracture care, the parallel is obvious:

"You have to hit the iron when it's hot"

Trauma and orthopaedic surgeons treating patients with fractures are responsible for not only optimal treatment of the fracture itself but also for the initiation of measures to prevent a new, subsequent fracture. For this, they must look beyond the fracture, as do cardiologists who increasingly look beyond the CV event (e.g. the heart's condition) by using guidelines for secondary prevention and by focusing on other well-documented risk factors for subsequent CV events

such as sex, weight, blood pressure, lipids, and lifestyle, many of which are correctable. The goal of implementing the GWTG was a 25% reduction in CV events and risks over 10 years¹⁶.

A presumably effective program to reach such a goal in fracture patients has been presented in this dissertation. The "fracture and osteoporosis outpatient clinic" program was designed to study the impact of implementing osteoporosis and fall-prevention guidelines on treatment initiation, lifestyle changes, and ultimately, on the incidence of subsequent fractures.

All participating patients were advised about bone-related lifestyle measures, including adequate calcium and vitamin D intake, quitting smoking, and ensuring that alcohol intake is moderate. Patients with BMD-osteoporosis were examined for the presence of secondary osteoporosis and correctable contributors to secondary osteoporosis were treated. In patients with osteoporosis, bone-directed drug treatment was initiated, which has resulted in a decreased risk for subsequent fractures. Fall-related risks were evaluated and, in the presence of such risk, general and/or targeted advice was provided by the fracture nurse.

We demonstrated a 43% decrease in subsequent fractures within one year of follow up when compared to historical control subjects.

Concerning this fracture and osteoporosis clinic, several aspects have to be discussed: First, ideally, an impact study would randomise patients to two conditions, namely the application or non-application of guidelines. It would then follow up on the patients for relevant outcomes including quality of life, morbidity, and resource utilisation. Randomisation of individual patients is unlikely to be appropriate because one would expect the participating clinicians to incorporate the guidelines into the care of all their patients. A suitable alternative is to randomise institutions or practice settings and then conduct analyses appropriate to these larger units of randomisation. Another potential design is to look at a group before and after clinicians began to use the guidelines¹⁷. We applied the latter approach and thus compared the effect of a systematic implementation of the guidelines in patients prospectively followed after a fracture with historical control subjects that were treated before the guidelines were available and before post-fracture initiatives for fracture prevention were taken. However, our results are of a lower level of evidence than a randomised study.

Second, for the optimal implementation of guidelines, it is presumably necessary to use the services of a dedicated fracture nurse as we have shown in *Chapter 3*. This is not always feasible especially given the current financial structure in Dutch health care that does not reimburse extra care for subsequent fracture prevention in fracture patients.

Third, fall-related risk assessment in our program was rather laborious. We chose to assess a whole battery of fall-related risk factors including tests for gait evaluation and muscle strength. Future investigation should try to distinguish the most important fall-related risk factors in fracture patients and, in doing so, focus on those in clinical practice. This could reduce the time needed to evaluate these patients. This is particularly relevant given the growing population of older people. Patients diagnosed with a certain number of fall-related risk factors could be referred to a more extensive fall risk assessment. This, in turn, could be followed by an intervention program constructed especially for the fall risks diagnosed in each particular patient. The outcome of such a program should primarily be aimed at a reduction of falls. Fall prevention early after a clinical fracture may result in fracture prevention but this has to be confirmed in future studies.

Fourth, the results suggest that the program was effective for secondary fracture prevention. Surprisingly, by looking beyond the fracture, we found that only a limited number of fracture patients could be identified before the current fracture using the Dutch osteoporosis guidelines. Thirty percent had a previous fall in the year prior, which according to the Dutch fall prevention guidelines, justifies a fall and fracture risk evaluation.

This emphasises the need for an even broader spectrum of approaches in primary prevention to identify patients at risk for clinical, and mostly non-vertebral, fractures. Such an initiative is in fact underway. The World Health Organisation (WHO) initiative to calculate the absolute fracture risk based on a BMD and a larger group of clinical bone-related risk factors than those reported in the Dutch guidelines (poly-pharmacy, cigarette smoking, excessive alcohol intake, rheumatoid arthritis, and self-rated poor health status)¹⁸. The WHO initiative acknowledges that it has limited itself to only bone-related risks. While it did stress the importance of fall-related risks, these were excluded. In light of our results, the proposed algorithms put forth by the WHO may underestimate actual fracture risk in patients with a higher risk of falls. The extent to which such algorithms overestimate the risk in those who have not had a fall is also unclear and therefore requires further large scale prospective population studies that integrate bone-related and fall-related risks. A recent review of osteoporosis by Sambrook and Cooper supported the view that case finding and therapeutic strategies will shift from an approach primarily based on DXA results to an approach in which both bone and fall-related fracture risks are used to predict absolute fracture risk¹⁹.

Finally, fracture and fall prevention intervention programs need to be analysed for their cost-effectiveness. Health care insurers, together with physicians, have to define treatment thresholds for various interventions. These thresholds will

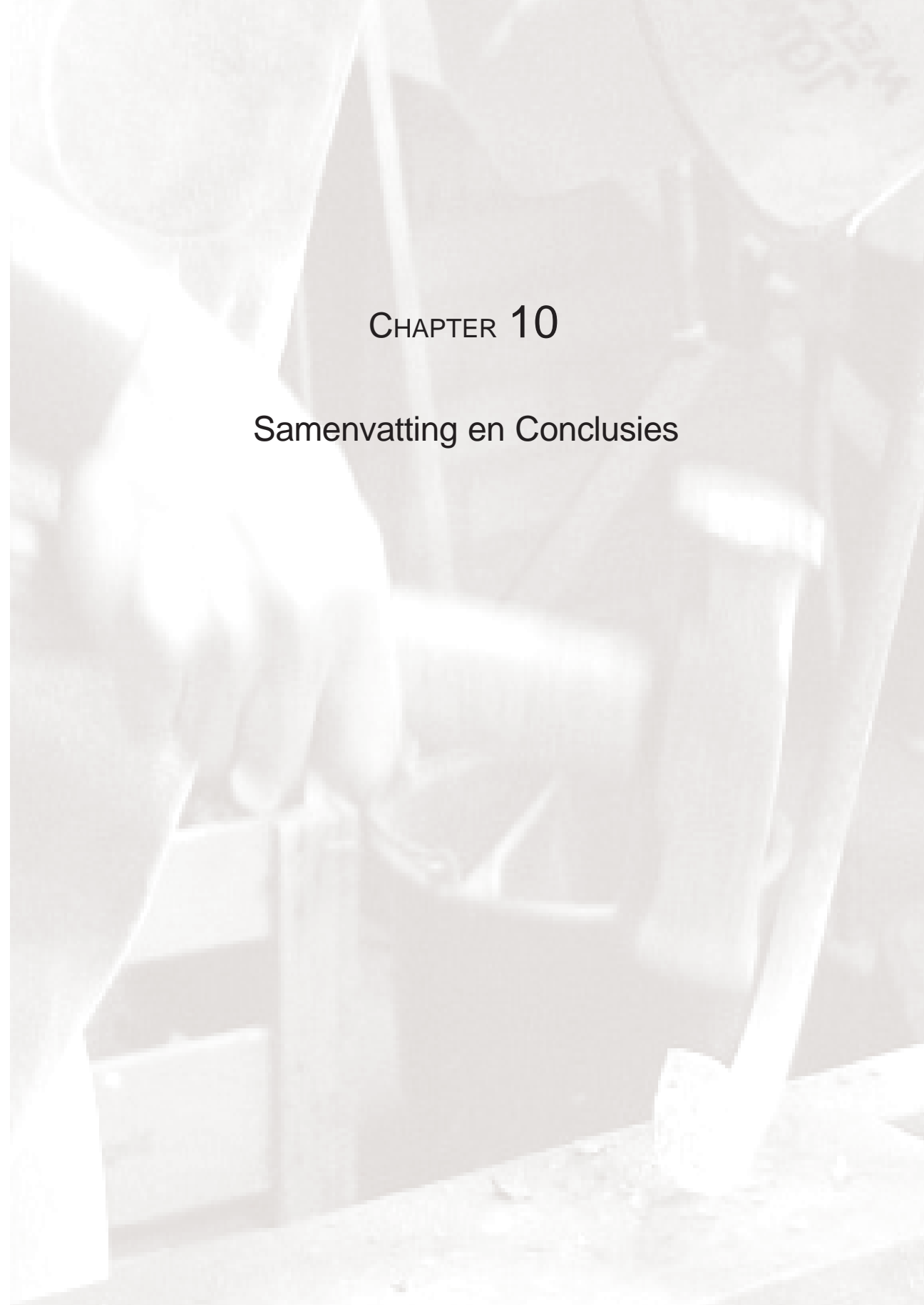
vary between countries depending on the incidence of fractures and the health care resources.

In conclusion, in order to initiate the prevention of new fractures on time, patients 50 years of age and older presenting with a clinical fracture should be subjected to an immediate broad-spectrum evaluation to assess their risk for subsequent fractures. The results of this dissertation indeed suggest that the systematic implementation of validated bone-related and fall-related risk guidelines by a fracture nurse decreases subsequent fracture risk in daily practice, even in the short term.

REFERENCES

1. Geusens PP, Lems WF, Verhaar HJ, Leusink G, Goemaere S, Zmierczack H, et al. Review and evaluation of the Dutch guidelines for osteoporosis. *J Eval Clin Pract.* 2006 Oct;12(5):539-48.
2. Bliuc D, Ong CR, Eisman JA, Center JR. Barriers to effective management of osteoporosis in moderate and minimal trauma fractures: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2005 Aug;16(8):977-82.
3. Solomon DH, Brookhart MA, Gandhi TK, Karson A, Gharib S, Orav EJ, et al. Adherence with osteoporosis practice guidelines: a multilevel analysis of patient, physician, and practice setting characteristics. *Am J Med.* 2004 Dec 15;117(12):919-24.
4. Solomon DH, Connelly MT, Rosen CJ, Dawson-Hughes B, Kiel DP, Greenspan SL, et al. Factors related to the use of bone densitometry: survey responses of 494 primary care physicians in New England. *Osteoporos Int.* 2003 Apr;14(2):123-9.
5. Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E, Herson M, Hillier T. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: a gap in evidence-based practice guideline implementation. *Arch Intern Med.* 2003 Oct 13;163(18):2165-72.
6. Jaglal SB, McIsaac WJ, Hawker G, Carroll J, Jaakkimainen L, Cadarette SM, et al. Information needs in the management of osteoporosis in family practice: an illustration of the failure of the current guideline implementation process. *Osteoporos Int.* 2003 Aug;14(8):672-6.
7. Siris ES, Bilezikian JP, Rubin MR, Black DM, Bockman RS, Bone HG, et al. Pins and plaster aren't enough: a call for the evaluation and treatment of patients with osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3482-6.
8. Taylor JC, Sterkel B, Utley M, Shipley M, Newman S, Horton M, et al. Opinions and experiences in general practice on osteoporosis prevention, diagnosis and management. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):844-8.
9. Mauck KF, Cuddihy MT, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd. Use of clinical prediction rules in detecting osteoporosis in a population-based sample of postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2005 Mar 14;165(5):530-6.

10. Elliott ME, Drinka PJ, Krause P, Binkley NC, Mahoney JE. Osteoporosis assessment strategies for male nursing home residents. *Maturitas*. 2004 Jul 15;48(3):225-33.
11. Streeten EA, Mohamed A, Gandhi A, Orwig D, Sack P, Sterling R, et al. The inpatient consultation approach to osteoporosis treatment in patients with a fracture. Is automatic consultation needed? *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Sep;88(9):1968-74.
12. Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, Rizzoli R. An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. *Osteoporos Int*. 2002;13(6):450-5.
13. Feldstein AC, Nichols GA, Elmer PJ, Smith DH, Aickin M, Herson M. Older women with fractures: patients falling through the cracks of guideline-recommended osteoporosis screening and treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Dec;85-A(12):2294-302.
14. Elliott ME, Meek PD, Kanous NL, Schill GR, Weinswig PA, Bohlman JP, et al. Osteoporosis screening by community pharmacists: use of National Osteoporosis Foundation resources. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002 Jan-Feb;42(1):101-10; quiz 10-1.
15. Boden SD, Einhorn TA, Morgan TS, Tosi LL, Weinstein JN. An AOA critical issue. The future of the orthopaedic surgeon-proceduralist or keeper of the musculoskeletal system? *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Dec;87(12):2812-21.
16. Smaha LA. The American Heart Association Get With The Guidelines program. *Am Heart J*. 2004 Nov;148(5 Suppl):S46-8.
17. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*. 2000 Jul 5;284(1):79-84.
18. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005 Jun;16(6):581-9.
19. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):2010-8.



CHAPTER 10

Samenvatting en Conclusies

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In *hoofdstuk 1* wordt een beknopt overzicht gegeven van de factoren die bijdragen aan het risico van een patiënt op een botbreuk (fractuur). Sinds langere tijd was case-finding en de diagnose van osteoporose voornamelijk gericht op de vaststelling van een lage bot dichtheid (BMD). Lage BMD werd gezien als een voorspeller van het toekomstige risico op fracturen, het kan worden gemeten in de dagelijkse praktijk, en de resultaten ervan werden gebruikt voor de vaststelling van drempelwaarden voor diagnose en therapie. Sindsdien is op basis van prospectieve populatie studies aangetoond dat veel botgerelateerde risico factoren, andere dan een lage BMD, in aanvulling op valgerelateerde risico's, bijdragen tot het risico op fracturen, onafhankelijk van een lage BMD. Onze hypothese is dan ook dat de systematische implementatie van een fractuur preventie programma dat is gebaseerd op een heel spectrum van risicofactoren en uitgevoerd gedurende de fractuur zorg, het risico van een volgende fractuur kan verminderen.

Het hoogste niveau van bewijs voor het documenteren van de effecten van een preventieprogramma is een gerandomiseerde gecontroleerde studie. Omdat er echter duidelijke richtlijnen voor osteoporose en de behandeling ervan zijn, is het onethisch om de behandeling te onthouden aan een controlegroep met gediagnosticeerde en goed gedocumenteerde fractuur risico's. Daarom hebben we een ander studie design toegepast door te kijken naar groepen voor en nadat dokters gebruik begonnen te maken van deze richtlijnen.

Daarom wordt in *hoofdstuk 2* beschreven hoe er een grote historische controlegroep van fractuurpatiënten werd gevormd. Deze groep bestond uit alle patiënten met een recente klinische fractuur die werden behandeld in het Maastricht University Medical Center (MUMC+) tussen 1999 en 2001, voordat de richtlijnen beschikbaar waren. In totaal werden 2419 mannelijke en vrouwelijke patiënten in de leeftijd van 50 jaar en ouder met een totaal van 2575 baseline fracturen gevolgd. De belangrijkste uitkomstmaat was het absolute risico op een fractuur binnen twee jaar na een klinische fractuur. De gemiddelde leeftijd was 66 jaar voor mannen en 72 jaar voor vrouwen. Gedurende deze twee jaar was het cumulatieve percentage patiënten met nieuwe klinische fracturen 10,8%.

De cox regressie analyse toonde dat leeftijd, geslacht en het gelijktijdig hebben van meerdere fracturen onafhankelijk bijdroegen aan een hogere kans op een nieuwe fractuur. De incidentie van nieuwe fracturen nam toe met de leeftijd (HR 1,2 per decennium; CI 1.1-1.3), was hoger bij vrouwen dan bij mannen (12,2% vergeleken met 7,4%; HR 1,5; CI 1.1-2.0), en was hoger bij patiënten met meerdere baseline fracturen (17,3% vergeleken met 10,4% bij patiën-

ten met één fractuur (HR 1,8; CI 1.2-2.7). Van alle nieuwe fracturen in die twee jaar gebeurde 60% tijdens het eerste jaar en 40% tijdens het tweede jaar ($p = 0,005$). Deze hoge incidentie van nieuwe fracturen diende als stimulans voor de start van de fractuur en osteoporose polikliniek in ons ziekenhuis uitgevoerd met de inzet van een verpleegkundige.

Het doel van de studie in *hoofdstuk 3* was om te onderzoeken wat het effect is van de inzet van een osteoporose verpleegkundige op het aantal verwijzingen naar een DXA scan in vergelijking met ziekenhuizen waar geen osteoporose verpleegkundige werkzaam is. We vergeleken het MUMC⁺ (referentie ziekenhuis met een fractuur verpleegkundige) met 5 ziekenhuizen in de omgeving. Gedurende een periode van twee weken, werden alle vrouwelijke patiënten ouder dan 50 jaar die zich met een fractuur presenteerden, geïnccludeerd. De follow-up was minimaal 11 weken. De primaire uitkomst was de verwijzing voor een DXA scan. In totaal werden 135 patiënten opgenomen. Van deze patiënten, waren er 33 gezien in het MUMC⁺ en 102 in de andere deelnemende ziekenhuizen. In beide groepen, was de gemiddelde leeftijd en het locatie van de fracturen vergelijkbaar. In het MUMC⁺ kwamen 14 patiënten in aanmerking voor een DXA meting. Tien van deze patiënten ondergingen daadwerkelijk een DXA scan (71%). In de andere deelnemende ziekenhuizen, kwamen 78 patiënten in aanmerking voor een DXA scan. Hiervan ondergingen slechts drie patiënten werkelijk een DXA scan (4%). Rekening houdend met een weigeringspercentage van 33% zoals gevonden in het referentie centrum, zouden 47 patiënten in de andere ziekenhuizen in aanmerking zijn gekomen voor een DXA meting. Het verwijzingspercentage in de omliggende ziekenhuizen komt daarmee op 3 op 47 patiënten (6%). Dit geeft aan dat de verwijzing voor een DXA scan laag was in ziekenhuizen waar geen osteoporose verpleegkundige werkzaam is. Dit suggereert dat de aanwezigheid van een osteoporose verpleegkundige het aantal patiënten die een DXA meting krijgen na een recente fractuur aanzienlijk verhoogt (RR 11,0 (95% CI: 3,6 tot 35,1).

In *hoofdstuk 4* worden de resultaten gepresenteerd van de risico-evaluatie uit het eerste jaar van de fractuur en osteoporose polikliniek. Alle mannen en vrouwen ouder dan 50 jaar die zijn behandeld voor een fractuur tijdens deze periode werden een evidence-based (volgens de Nederlandse richtlijnen) bot- en valgerelateerde risicobeoordeling en botdichtheidsmeting aangeboden. Van de 940 opeenvolgende patiënten, waren er 797 (85%) die in aanmerking kwamen voor deze studie en 568 (60%) stemden ermee in om deel te nemen. Valgerelateerde risicofactoren (75% [95% CI: 71% -78%]; $n = 425$) en botgerelateerde risicofactoren (53% [95% CI: 49% -57%]; $n = 299$) waren vaker aan-

wezig op het moment van de fractuur dan osteoporose (DXA T-score $\leq -2,5$ in de wervelkolom en / of heup, 35% [95% CI: 31% -39%]; n = 201), en waren ook aanwezig, onafhankelijk van de fractuur locatie, de leeftijd categorieën en het geslacht.

Risicofactoren waren overlappend, heterogeen en werden in verschillende combinaties gevonden. Dit was eveneens het geval, ongeacht leeftijd, fractuur locatie en het geslacht. Met behulp van de Nederlandse richtlijnen had slechts een beperkt aantal van de patiënten geïdentificeerd kunnen worden als risico-patiënt voordat ze de huidige fractuur opliepen. De bevindingen houden in dat een geïntegreerde bot- en valgerelateerde risico-evaluatie effectief is en dus een beter middel voor het identificeren van patiënten die risico lopen op een latere fractuur dan een identificatie alleen gebaseerd op een lage botdichtheid.

Bij patiënten met osteoporose werd een verdere evaluatie uitgevoerd om de aanwezigheid van oorzaken van secundaire osteoporose en werveldeformiteiten aan te tonen. Dit werd beschreven in *hoofdstuk 5*. In deze studie werden 100 opeenvolgende mannen en vrouwen boven de leeftijd van 50 jaar geïnccludeerd die behandeld werden met een recente klinische fractuur en een T-score $\leq -2,5$. De deelnemers kregen een klinische evaluatie en een laboratorium onderzoek en er werd gezocht naar werveldeformiteiten met een zijwaartse opname van de wervelzuil op de DXA scan (morfometrie).

Van de 73 vrouwen en 27 mannen (gemiddelde leeftijd: 68 jaar) die in deze studie meededen, waren bij 27 patiënten oorzaken van secundaire osteoporose bekend. Daarnaast werden bij 50 patiënten nieuwe oorzaken gevonden (vooral vitamine D-deficiëntie), 14 patiënten hadden verder onderzoek nodig in verband met laboratoriumafwijkingen. Vierenvijftig patiënten hadden botgerelateerde risicofactoren, 79 patiënten hadden valgerelateerde risicofactoren en bij 53 patiënten werden eerder onbekende wervelafwijkingen gevonden. Veel van deze oorzaken waren te behandelen (dwz een verstoorde calcium homeostase en endocriene ziekten). Deze resultaten suggereren dat patiënten met een klinische fractuur en osteoporose een nog bredere evaluatie vereisen namelijk een zoektocht naar mogelijke onderliggende oorzaken van osteoporose en werveldeformiteiten.

Uit recente gegevens blijkt dat veel patiënten die met een niet-wervelfractuur behandeld worden toch ook een wervelfractuur blijken te hebben, zelfs als ze geen lage botdichtheid hebben. Dit is belangrijk omdat wervelfracturen bijdragen aan het risico op fracturen en een indicatie zijn voor de behandeling ongeacht de resultaten van de botdichtheidsmeting.

Daarom wordt in *hoofdstuk 6* systematisch onderzocht wat de prevalentie is van morfometrische wervellichaam deformiteiten bij patiënten met een recente niet-wervelfractuur. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een kwantitatieve wervelfractuur beoordeling (VFA) met behulp van de zijwaartse DXA scan en de Genant indeling voor het definiëren van morfometrische vertebrale misvormingen (MVDs).

Van de 1302 patiënten die in aanmerking kwamen waren er 695 (53%) die toestemming gaven voor de evaluatie.

Wervelinzakkingen van $\geq 25\%$ werden aangetroffen in 27% van de deelnemende patiënten. Van deze wervelinzakkingen werd 55% vastgesteld bij patiënten met osteoporose. Inzakkingen van 20-24% werd gevonden in 22% van de deelnemende patiënten en inzakkingen van $< 20\%$ werden aangetroffen in 51% van de deelnemende patiënten.

Deze resultaten geven aan dat veel patiënten met een niet-wervel fractuur een wervelinzakking hadden, ook bij het ontbreken van osteoporose en dat VFA kan worden gebruikt om dat vast te stellen. Het spreekt vanzelf dat een VFA zou kunnen helpen bij het selecteren van patiënten bij wie een extra röntgen foto van de wervelkolom nuttig kan zijn om de aanwezigheid van een wervelfractuur te bevestigen. Een dergelijk klinisch pad ondersteunt behandelkeuzes die beter rekening houden met het absolute risico op toekomstige fracturen van de patiënt.

In *hoofdstuk 7* werden vallen en valgerelateerde risicofactoren beoordeeld in 277 vrouwen en mannen in de leeftijdsgroep van 50 jaar en ouder die zich presenteerden met een klinische fractuur. Valgerelateerde risicofactoren werden beoordeeld op basis van de Nederlandse valpreventie richtlijn. Follow-up informatie over vallen en fracturen is verzameld door middel van een maandelijks telefonisch interview in de eerste drie maanden na de fractuur. Een nieuw val incident werd gemeld door 42 patiënten (15%), van wie er 5 een nieuwe fractuur opliepen. Van de 42 patiënten die een nieuwe val doormaakten waren er 32 met één nieuwe val en 10 hadden twee of meer valincidenten.

Multivariate analyses van de totale groep met geslacht, leeftijd, ADL moeilijkheden, urine-incontinentie, en polyfarmacie toonden dat vrouwelijk geslacht en ADL problemen significante valgerelateerde risicofactoren waren. Vrouwen hadden een OR van 3,02 (95% CI 1,13-8,06) en patiënten met ADL problemen had een OR van 2,50 (95% CI 1,27-4,93). Multivariate analyse met alleen de vrouwelijke deelnemers, met de leeftijd, ADL moeilijkheden, polyfarmacie, en de aanwezigheid van orthostatische hypotensie, toonden polyfarmacie als de voornaamste risicofactor (OR 2,51; 95% CI: 1,19-5,28). De incidentie van vallen was 35% bij vrouwen met ADL problemen en polyfarmacie in vergelijking met 15% bij vrouwen zonder deze risicofactoren (OR 3,56; CI 1,47 tot 8,67).

In *hoofdstuk 8* werd de impact beschreven van de toepassing van osteoporose en valpreventierichtlijnen met de inzet van een fractuur verpleegkundige op de fractuur en osteoporose polikliniek van het MUMC⁺.

Gedurende de periode van één jaar bood een speciale fractuur verpleegkundige een bot- en valgerelateerde risicofactor evaluatie en behandelprogramma aan volgens de Nederlandse richtlijnen voor alle patiënten ouder dan 50 met een recente klinische fractuur (n = 940, 670 vrouwen en 270 mannen). De 1-jaars nieuwe fractuur incidentie in deze groep werd vergeleken met de 6,5% 1-jaars incidentie bij patiënten die werden behandeld met een fractuur in de periode 1999-2001 in hetzelfde ziekenhuis voordat de richtlijnen beschikbaar waren en er geen speciale risico-evaluatie werd uitgevoerd. Een volgende fractuur binnen een jaar deed zich voor in 33 van de 904 patiënten (3,7%) in de totale studie-groep. Dat betekent een risicoreductie van 43% ten opzichte van de controlegroep (HR: 0,57, CI: 0.39-0.83). Fractuur reductie was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen in alle leeftijden. Deze gegevens duiden erop dat de systematische implementatie van richtlijnen voor osteoporose en valpreventie onmiddellijk toegepast na een recente klinische fractuur door een gespecialiseerde fractuur verpleegkundige het risico op een nieuwe fractuur binnen een jaar aanzienlijk vermindert in vergelijking met de incidentie voordat de richtlijnen beschikbaar waren. Gerandomiseerde studies zijn nodig om de kosteneffectiviteit van dit klinisch pad en de specifieke onderdelen die bijdragen tot het effect ervan te analyseren.

Hoofdstuk 9 geeft een samenvatting van de resultaten van de verschillende studies en beschrijft de belangrijkste conclusies.

ALGEMENE CONCLUSIES

De implementatie van richtlijnen voor osteoporose en valpreventie, en van gevalideerde case-finding strategieën in de dagelijkse praktijk blijft nog steeds onvoldoende zowel voor primaire preventie als voor secundaire preventie¹⁻¹². De redenen voor het gebrek aan richtlijn implementatie zijn niet erg duidelijk, en afhankelijk van factoren gerelateerd aan zowel artsen als patiënten^{2-9, 12-14}.

De positie waarin chirurgen zich bevinden op dit moment toont opvallende gelijkenis met die van cardiologen ongeveer twintig jaar geleden. Op dat moment waren zij gericht op de acute behandeling van hart en vaatziekten, zoals een hartinfarct. Er werd geen moeite gedaan om te beginnen met secundaire preventieve maatregelen, hoewel het bekend was dat het risico voor latere cardiovasculaire (CV) aandoeningen hoog was. Het duurde enige

tijd voordat duidelijk werd dat een patiënt die herstellende is van bijvoorbeeld een hartinfarct en zijn of haar familie in de ideale "state of mind" zijn om advies te krijgen over mogelijke preventie. In 1985 is de American Heart Association (AHA) daarom gestart met een programma genaamd "Get with the guidelines" (GWTG). De uitvoering van dat programma na een acuut myocardinfarct heeft geleid tot een verbeterde naleving van secundaire preventie richtlijnen binnen één jaar¹⁵.

Terugkomend op chirurgen en fractuorzorg ligt de parallel voor de hand:
"Je moet het ijzer smeden als het heet is"

Trauma chirurgen en orthopedisch chirurgen die patiënten met fracturen behandelen zijn niet alleen verantwoordelijk voor een optimale behandeling van de fractuur zelf, maar ook voor de initiatie van maatregelen ter voorkoming van een nieuwe, latere fractuur. Om dat te doen moeten ze verder kijken dan de fractuur, net als cardiologen die steeds verder kijken dan het cardiovasculaire event (bijvoorbeeld de staat van het hart) door gebruik te maken van de richtlijnen voor secundaire preventie en door zich te richten op andere goed gedocumenteerde risicofactoren voor latere cardiovasculaire events zoals geslacht, gewicht, bloeddruk, lipiden, en levensstijl, waarvan er vele te corrigeren zijn. Het doel van de uitvoering van de GWTG was een vermindering van CV events met 25% gedurende 10 jaar¹⁶.

Een vermoedelijk effectieve programma met een dergelijke doelstelling bij fractuur patiënten wordt gepresenteerd in dit proefschrift. De "fractuur en osteoporose polikliniek" is ontworpen om de impact te bestuderen van de implementatie van osteoporose en valpreventie richtlijnen op de initiatie van behandeling, lifestyle veranderingen, en uiteindelijk, op de incidentie van nieuwe fracturen. Alle deelnemende patiënten werden geadviseerd over botgerelateerde levensstijl maatregelen, met inbegrip van voldoende calcium en vitamine D inname, stoppen met roken en matiging van alcohol inname. Patiënten met osteoporose werden onderzocht op de aanwezigheid van secundaire osteoporose en eventuele oorzaken die bijdroegen aan secundaire osteoporose werden behandeld. Bij patiënten met osteoporose werd tevens een behandeling met geneesmiddelen gestart. Valgerelateerde risico's werden geëvalueerd en bij de aanwezigheid van dergelijke risico's werden algemene en/of gerichtte adviezen verstrekt door de fractuurverpleegkundige.

We toonden een daling van 43% in de daaropvolgende fracturen binnen één jaar van follow-up in vergelijking met historische controle patiënten.

Ten aanzien van deze fractuur en osteoporose kliniek dienen diverse aspecten besproken te worden:

Ten eerste, ideaal gesproken zou een impactstudie de patiënten randomiseren in 2 groepen, namelijk het wel of niet toepassen van de richtlijnen. De follow-up van de patiënten zou moeten plaatsvinden met relevante eindpunten met inbegrip van de kwaliteit van leven, de morbiditeit en kosten effectiviteit. Randomisatie van de individuele patiënt is echter onwaarschijnlijk omdat men verwacht dat de deelnemende artsen de richtlijnen gebruiken voor de verzorging van al hun patiënten. Een geschikt alternatief is de randomisatie van verschillende instellingen. Een andere mogelijk ontwerp is te kijken naar een groep voordat en nadat dokters gebruik begonnen te maken van de richtlijnen¹⁷. We pasten laatstgenoemde benadering toe en vergeleken het effect van een systematische implementatie van de richtlijnen bij patiënten prospectief gevolgd na een fractuur met een historische controle groep die werden behandeld vóórdat de richtlijnen beschikbaar waren en voordat fractuur preventie-initiatieven werden genomen. Maar onze resultaten zijn van een lager niveau van bewijs dan een gerandomiseerde studie.

Ten tweede, voor de optimale implementatie van richtlijnen is het waarschijnlijk nodig om gebruik te maken van de diensten van een gespecialiseerde fractuur verpleegkundige zoals we hebben aangetoond in hoofdstuk 3. Dit is niet altijd haalbaar is, vooral gezien de huidige financiële structuur in de Nederlandse gezondheidszorg die extra aandacht voor preventie van de daaropvolgende fractuur niet vergoed.

Ten derde, de valgerelateerde risico-evaluatie in ons programma was nogal uitgebreid. We kozen een flink aantal valgerelateerde risicofactoren inclusief enkele testen. Toekomstig onderzoek moeten proberen een onderscheid te maken tussen de belangrijkste valgerelateerde risicofactoren bij fractuurpatiënten. Dit zou de tijd kunnen verminderen die nodig is voor de evaluatie van deze patiënten. Dit is met name van belang gezien het groeiende aantal ouderen. Patiënten met een bepaald aantal valgerelateerde risicofactoren kunnen dan worden verwezen voor een meer uitgebreide risico-evaluatie. Dit kan op zijn beurt worden gevolgd door een interventie programma aangepast aan de gediagnosticeerde valrisicofactoren bij elke patiënt. De uitkomst van een dergelijk programma moeten in de eerste plaats zijn gericht op een vermindering van vallen. Valpreventie vroegtijdig na een klinische fractuur zou kunnen leiden tot de preventie van fracturen, maar dat moet nog bevestigd worden in toekomstig onderzoek.

Ten vierde, de resultaten wijzen erop dat de fractuur en osteoporosepolikliniek werkzaam was voor secundaire preventie van fracturen. Tot onze verrassing hebben we vastgesteld dat slechts een beperkt aantal fractuurpatiënten

konden worden geïdentificeerd met behulp van de Nederlandse osteoporose richtlijnen als zijnde "at risk" voordat ze de huidige fractuur opliepen. Dertig procent had een eerdere val in het voorafgaande jaar, zodat ze volgens de Nederlandse valpreventie richtlijnen, in aanmerking komen voor een val en fractuur risico-evaluatie. Dit onderstreept de noodzaak voor een nog breder spectrum van benaderingen in de primaire preventie om patiënten te identificeren met een risico voor klinische, en meestal niet-wervel, fracturen. Een dergelijk initiatief is in feite reeds in gang gezet. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) ontwikkelde een instrument voor de berekening van het absolute risico op fracturen, gebaseerd op de botdichtheid en een grotere groep van klinische botgerelateerde risicofactoren dan die in de Nederlandse richtlijnen (polyfarmacie, roken, overmatig alcoholgebruik, reumatoïde artritis en zelf ingeschatte slechte gezondheidstoestand)¹⁸. De WHO erkent dat dit initiatief zich beperkt tot botgerelateerde risico's. Weliswaar benadrukken ze het belang van valgerelateerde risico's, maar deze werden toch uitgesloten. In het licht van onze resultaten kunnen de voorgestelde algoritmes van de WHO leiden tot onderschatting van het werkelijke risico op fracturen bij patiënten met een hoog valrisico. De mate waarin dergelijke algoritmen een overschatting maken van het risico in diegenen die geen valrisicofactoren hebben is ook onduidelijk en vereist dan ook een verdere grootschalige prospectieve bevolkingsstudie die bot- en valgerelateerde risico's integreert. Een recente review over osteoporose door Sambrook en Cooper ondersteunt het standpunt dat de therapeutische strategieën zullen verschuiven van een aanpak die vooral gebaseerd is op botdichtheidsmetingen naar een aanpak waarin zowel bot- alsmede valgerelateerde risico's worden gebruikt voor het voorspellen van het absolute risico op fracturen¹⁹.

Tot slot, fractuur en valpreventie interventieprogramma's moeten worden geanalyseerd op hun kosteneffectiviteit. Verzekeraars in de gezondheidszorg zullen samen met artsen behandeling drempels moeten definiëren voor verschillende interventies. Deze drempels zullen verschillen tussen de diverse landen, afhankelijk van de incidentie van fracturen en de beschikbare middelen voor de gezondheidszorg.

Samenvattend: ter preventie van nieuwe fracturen dienen patiënten van 50 jaar en ouder die zich presenteren met een klinische fractuur deel te nemen aan een onmiddellijke breed-spectrum beoordeling van hun risico voor latere fracturen. De resultaten van dit proefschrift suggereren inderdaad dat de systematische toepassing van gevalideerde osteoporose en valpreventie richtlijnen door een fractuurverpleegkundige het risico op nieuwe fracturen doet afnemen in de dagelijkse praktijk, zelfs al op de korte termijn.

Referenties

1. Geusens PP, Lems WF, Verhaar HJ, Leusink G, Goemaere S, Zmierczack H, et al. Review and evaluation of the Dutch guidelines for osteoporosis. *J Eval Clin Pract.* 2006 Oct;12(5):539-48.
2. Bliuc D, Ong CR, Eisman JA, Center JR. Barriers to effective management of osteoporosis in moderate and minimal trauma fractures: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2005 Aug;16(8):977-82.
3. Solomon DH, Brookhart MA, Gandhi TK, Karson A, Gharib S, Orav EJ, et al. Adherence with osteoporosis practice guidelines: a multilevel analysis of patient, physician, and practice setting characteristics. *Am J Med.* 2004 Dec 15;117(12):919-24.
4. Solomon DH, Connelly MT, Rosen CJ, Dawson-Hughes B, Kiel DP, Greenspan SL, et al. Factors related to the use of bone densitometry: survey responses of 494 primary care physicians in New England. *Osteoporos Int.* 2003 Apr;14(2):123-9.
5. Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E, Herson M, Hillier T. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: a gap in evidence-based practice guideline implementation. *Arch Intern Med.* 2003 Oct 13;163(18):2165-72.
6. Jaglal SB, McIsaac WJ, Hawker G, Carroll J, Jaakkimainen L, Cadarette SM, et al. Information needs in the management of osteoporosis in family practice: an illustration of the failure of the current guideline implementation process. *Osteoporos Int.* 2003 Aug;14(8):672-6.
7. Siris ES, Bilezikian JP, Rubin MR, Black DM, Bockman RS, Bone HG, et al. Pins and plaster aren't enough: a call for the evaluation and treatment of patients with osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3482-6.
8. Taylor JC, Sterkel B, Utley M, Shipley M, Newman S, Horton M, et al. Opinions and experiences in general practice on osteoporosis prevention, diagnosis and management. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):844-8.
9. Mauck KF, Cuddihy MT, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd. Use of clinical prediction rules in detecting osteoporosis in a population-based sample of postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2005 Mar 14;165(5):530-6.
10. Elliott ME, Drinka PJ, Krause P, Binkley NC, Mahoney JE. Osteoporosis assessment strategies for male nursing home residents. *Maturitas.* 2004 Jul 15;48(3):225-33.
11. Streeten EA, Mohamed A, Gandhi A, Orwig D, Sack P, Sterling R, et al. The inpatient consultation approach to osteoporosis treatment in patients with a fracture. Is automatic consultation needed? *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Sep;88(9):1968-74.
12. Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, Rizzoli R. An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. *Osteoporos Int.* 2002;13(6):450-5.
13. Feldstein AC, Nichols GA, Elmer PJ, Smith DH, Aickin M, Herson M. Older women with fractures: patients falling through the cracks of guideline-recommended osteoporosis screening and treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Dec;85-A(12):2294-302.
14. Elliott ME, Meek PD, Kanous NL, Schill GR, Weinswig PA, Bohlman JP, et al. Osteoporosis screening by community pharmacists: use of National Osteoporosis Foundation resources. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2002 Jan-Feb;42(1):101-10; quiz 10-1.

15. Boden SD, Einhorn TA, Morgan TS, Tosi LL, Weinstein JN. An AOA critical issue. The future of the orthopaedic surgeon-proceduralist or keeper of the musculoskeletal system? *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Dec;87(12):2812-21.
16. Smaha LA. The American Heart Association Get With The Guidelines program. *Am Heart J.* 2004 Nov;148(5 Suppl):S46-8.
17. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama.* 2000 Jul 5;284(1):79-84.
18. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):581-9.
19. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006 Jun 17;367(9527):2010-8.

