

Porovnanie rizika osteoporotických fraktúr u postmenopauzálnych žien na Slovensku a v susedných krajinách

E. NÉMETHOVÁ, Z. KILLINGER, J. PAYER

V. interná klinika, LF UK a Univerzitná nemocnica Bratislava, Ružinov, Slovensko

SÚHRN

Némethová E., Killinger Z., Payer J.: **Porovnanie rizika osteoporotických fraktúr u postmenopauzálnych žien na Slovensku a v susedných krajinách**

V súčasnosti pozorujeme snahu o identifikáciu pacientov s vysokým rizikom osteoporotickej fraktúry, nakoľko viac ako polovica týchto fraktúr vzniká u pacientov s osteopéniou. Za týmto účelom bol vyvinutý kalkulátor FRAX, ktorý vypočíta absolútne 10-ročné riziko fraktúr. FRAX sa zostavuje na základe epidemiologických dát danej krajiny. Pre krajiny s nedostupným vlastným modelom sa odporúča použiť model krajiny s podobnou epidemiologickou situáciou. Variabilita epidemiologických dát medzi krajinami však môže viesť k významným rozdielom v počte pacientov indikovaných na liečbu.

Cieľ práce: Porovnať podiel pacientov indikovaných na liečbu na základe rizika fraktúr počítaných slovenským FRAXom a FRAXom pre susedné krajiny.

Súbor a metodika: Hodnotili sme absolútne riziko fraktúr u 152 postmenopauzálnych žien stanovené slovenským FRAXom a FRAXom pre susedné krajiny a porovnali sme počet pacientov indikovaných na antiporotickú liečbu podľa kritérií NOF (National Osteoporosis Foundation) (t.j. $\geq 20\%$ pre hlavnú osteoporotickú fraktúru, alebo $\geq 3\%$ pre fraktúru krčka femuru).

Výsledky: Zistili sme štatisticky významný rozdiel medzi počtom pacientov, u ktorých bolo riziko vypočítané pomocou slovenského FRAXu v porovnaní s maďarskou, poľskou a českou verziou FRAX. Rozdiel medzi počtom pacientov spĺňajúcich kritériá NOF, u ktorých bolo 10-ročné riziko stanovované slovenskou a rakúskou verziou, nebol štatisticky významný.

Záver: Pri stanovení rizika fraktúr kalkulátorom FRAX a indikácii liečby na základe tohto rizika je nutné využívať kalkulátor kalibrovaný pre populáciu danej krajiny. Odlišnosti v epidemiologickej situácii jednotlivých krajín môžu spôsobiť štatisticky významné rozdiely v počte pacientov indikovaných na liečbu.

Kľúčové slová: FRAX, riziko fraktúr, osteoporóza

SUMMARY

Némethová E., Killinger Z., Payer J.: **Comparison of fracture risk in postmenopausal women in Slovakia and the neighboring countries**
More than half of fragility fractures occur in patients with osteopenia and effort is given to identifying these high-risk patients. For this purpose, the FRAX tool was developed that calculates absolute 10-year fracture risks. The FRAX is calibrated to epidemiological data of each country. If it is not available for a specific country, the use of a surrogate country model with similar epidemiological data is recommended. Variability among several countries can lead to significant differences in patient counts in treatment initiation.

Aim of the study: To compare the proportion of patients indicated for antiosteoporotic treatment according to fracture risk assessed with the Slovak version of FRAX and FRAX versions for the neighboring countries.

Patients and methods: Fracture risk was assessed in 152 postmenopausal women with the Slovak version of FRAX and FRAX versions for the neighboring countries. The numbers of patients indicated for antiosteoporotic treatment were compared according to the National Osteoporosis Foundation criteria ($\geq 20\%$ for major osteoporotic fracture or $\geq 3\%$ for hip fracture).

Results: There was a statistically significant difference in the proportion of patients indicated for treatment according to fracture risks assessed with the Slovak FRAX and the Hungarian, Polish and Czech FRAX versions. The difference between the proportion of patients indicated for treatment according to fracture risks assessed with the Slovak and Austrian FRAX was not significant.

Conclusion: When assessing fracture risk with the FRAX and indicating treatment, it is necessary to use the FRAX calibrated to epidemiological data of the given country. Variability between countries can lead to statistically significant differences in patient counts indicated for antiosteoporotic treatment.

Keywords: FRAX, fracture risk, osteoporosis

Osteologický bulletin 2013;18(2):44–47

Adresa: MUDr. Eva Némethová, V. Interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovensko, email: lalcikova@gmail.com

Došlo do redakcie: 19. 2. 2013

Prijato k tisku: 28. 7. 2013

Úvod

Počet osteoporotických zlomenín v Európe a USA je v súčasnosti najvyšší na svete a incidencia týchto fraktúr každoročne stúpa [1]. Na Slovensku sa pozoruje dlhodobý nárast počtu prípadov fraktúr proximálneho femuru, v roku 2007 sa zaznamenalo 5 890 prípadov u pacientov vo veku nad 50 rokov (13,6/10 000 obyvateľov). Prevalencia vertebrálnych fraktúr v Európskej populácii sa sledovala v rámci štúdie EVOS a priemerne sa zistila prevalencia 9,6–16,3 % u žien [2]. Vysoké riziko fraktúr sa preukázalo u pacientov s hodnotou kostnej hustoty v pásme osteopénie [3]. Viac ako polovica fraktúr vzniká hlavne u týchto pacientov, ktorí však nespĺňajú platné kritériá zahájenia antiporotického liečby (t.j. T-skóre $\leq -2,5$ v oblasti lumbálnej chrbtice, krčka femuru alebo prekonaná fraktúra). V súčasnosti pozorujeme snahu o identifikáciu vysokorizikových pacientov na základe ich rizikového profilu. Vypracovalo sa viacero kalkulátorov, z ktorých najkomplexnejší je nástroj FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) vyvinutý WHO.

Jeho pomocou je možné určiť na základe 12 nezávislých rizikových faktorov absolútne 10-ročné riziko hlavnej osteoporotickej fraktúry (fraktúra krčka femuru, vertebrálna fraktúra s klinickým prejavom, fraktúra proximálnej časti humeru, fraktúra predlaktia) a fraktúry krčka femuru [4].

Algoritmus FRAX-u je založený na metaanalýze primárnych dát z 12 prospektívnych populačných kohortových štúdií z celého sveta, z rôznych geografických oblastí a bol validovaný na 11 nezávislých kohortách s podobnou geografickou distribúciou. Veľkou výhodou FRAXu oproti iným podobným kalkulátorom je, že zahŕňa aj mortalitné dáta. Výsledné riziko fraktúry teda zahŕňa aj pravdepodobnosť pacienta fraktúry sa dožiť a tiež umožňuje aj zhodnotenie dopadu fajčenia alebo nízkeho BMI na riziko fraktúry, ale aj riziko smrti.

FRAX má však aj viaceré nevýhody, napr. nezahŕňa pády ani možnosť zadania hodnoty kostnej hustoty v oblasti lumbálnej chrbtice, a môže podhodnotiť, resp. nadhodnotiť riziko, ak je rozdiel T-skóre krčka femuru a lumbálnej chrbtice viac ako 1 smerodajná odchýlka. Nemôžeme ho použiť už u liečených pacientov či na monitoring liečby.

Veľkou výhodou FRAXu voči ostatným systémom je, že sa zostavuje špecificky vzhľadom na epidemiológiu osteoporózy a fraktúr danej krajiny. Od januára 2012 je k dispozícii aj kalkulátor pre Slovensko [5]. Ak pre niektorú krajinu nie je FRAX dostupný, odporúča sa používať kalkulátor krajiny s podobnou epidemiologickou situáciou [6]. Hodnoty rizika získané za použitia dát z inej krajiny však nemusia dostatočne správne odrážať situáciu v danej krajine. Pokiaľ by sme na základe vypočítanej hodnoty rizika frak-

túry plánovali indikovať liečbu, podiel liečených pacientov by mohol byť ovplyvnený použitím kalkulátora inej krajiny.

Interpretácia stanoveného rizika a jeho zohľadnenie pri indikácii antiresorbčnej liečby je však stále diskutovanou otázkou. National Osteoporosis Foundation (NOF) stanovila na základe analýzy efektivity nákladov intervenčný prah pre USA 20 % pre hlavnú osteoporotickú fraktúru a 3 % pre fraktúru krčka femuru [7].

Ciele práce

Porovnať podiel pacientov, ktorí by boli indikovaní na antiporotickú liečbu na základe intervenčného prahu odporúčaného NOF, počítané pomocou FRAX kalkulátora pre slovenskú populáciu a populáciu susediacich krajín.

Tabuľka 1
Charakteristika súboru (n = 152)

Vek	66,4 ± 8,7 rokov
BMI	27,45 ± 4,95 kg/m ²
BMD krčiek femuru	0,631 ± 0,09 g/cm ²
T-skóre krčiek femuru	-1,89 ± 0,75

Tabuľka 2
Rizikový profil pacientov podľa FRAXu (%)

Rizikový faktor	Podiel pacientov s prítomným rizikovým faktorom
Prekonaná fraktúra (anamnesticky)	60,5 %
Fraktúra bedra u rodičov	1,30 %
Fajčenie	4,60 %
Užívanie glukokortikoidov (súčasné alebo predošlé užívanie perorálnej formy glukokortikoidov v dĺžke viac ako 3 mesiace, minimálne v dávke 5 mg prednisonu alebo ekvivalentnej dávke iného glukokortikoidu)	6,6 %
Reumatoidná artritída	9,20 %
Sekundárna osteoporóza	19,7 %
Alkohol (užívanie 3 a viac jednotiek alkoholu denne, 1 jednotka = 8 g alkoholu)	0 %

Tabuľka 3
Hodnoty mediánu rizika fraktúr pre jednotlivé krajiny

	Slovensko	Česko	Rakúsko	Poľsko	Maďarsko	Nemecko
Hlavná osteoporotická fraktúra	13	11	14	6,9	10	9,8
Fraktúra krčka femuru	3,5	2,7	3,7	1,8	2,5	2,6

Súbor a metodika

Do nášho súboru sme zahrnuli 152 postmenopauzálnych žien, ktoré boli po prvý krát odoslané na denzitometrické meranie kostnej hustoty do Osteocentra V. Internej kliniky na základe indikačných kritérií ISCD (International Society

for Clinical Densitometry) [8]. Pacientky neužívali antiporotickú liečbu. Priemerný vek súboru bol 66,4 rokov. Základnú charakteristiku súboru uvádza *tabuľka 1* a *tabuľka 2*.

Všetky pacientky absolvovali denzitometrické meranie kostnej hustoty v oblasti krčka femuru. Hodnoty 10-ročného rizika sme stanovovali pomocou kalkulátora FRAX s použitím databáz pre Slovensko, Česko, Rakúsko, Maďarsko a Poľsko.

Z vypočítaných hodnôt sme stanovili počet pacientov, ktorí spĺňali indikačné kritériá na antiporotickú liečbu navrhované NOF (National Osteoporosis Foundation), a to riziko viac ako 20 % pre hlavnú osteoporotickú fraktúru a viac ako 3 % pre fraktúru krčka femuru. Počty pacientov indikovaných na antiporotickú liečbu podľa uvedenej hranice sme porovnali použitím štatistického testu Turkey-HSD.

Výsledky

Priemerné hodnoty absolútneho 10-ročného rizika hlavnej osteoporotickkej fraktúry uvádza *graf 1* a fraktúry krčka femuru *graf 2*. Medián rizika fraktúr pre jednotlivé krajiny uvádza *tabuľka 3*.

Počty pacientov spĺňajúcich kritériá NOF pre liečbu pri použití rizika fraktúr kalkulovaného podľa jednotlivých krajín uvádza *graf 3*.

Pri porovnaní percentuálneho podielu pacientov spĺňajúcich kritériá NOF pre indikáciu liečby (t.j. 20 % pre hlavnú osteoporotickú fraktúru, alebo 3 % pre fraktúru krčka femuru) sme zistili štatisticky významný rozdiel medzi počtom pacientov, u ktorých bolo riziko vypočítané pomocou slovenského FRAXu v porovnaní s maďarskou, poľskou a českou verziou FRAX (*tabuľka 4*). Rozdiel medzi počtom pacientov spĺňajúcich kritériá NOF, u ktorých bolo 10-ročné riziko stanovované slovenskou a rakúskou verziou, nebol štatisticky signifikantný.

Diskusia

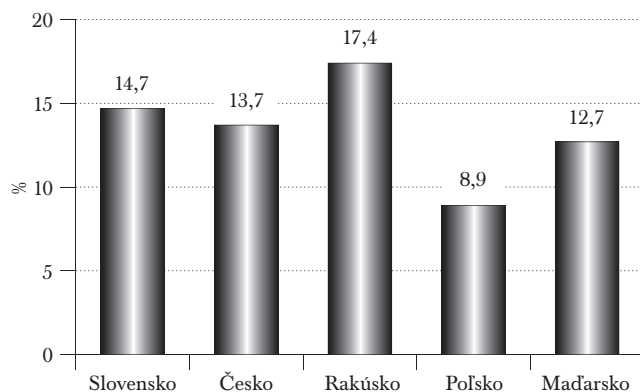
V súčasnosti pozorujeme snahu o komplexné posúdenie rizika osteoporotickkej zlomeniny. Za týmto účelom bol vyvinutý kalkulátor FRAX, ktorý stanovuje absolútne 10-ročné riziko fraktúr a zohľadňuje aj epidemiologickú situáciu jednotlivých krajín. Dá sa preto predpokladať rozdiel v riziku pacientov pre jednotlivých pacientov v závislosti od databázy tej ktorej krajiny.

Nie všetky krajiny majú však dostupný kalkulátor FRAX kalibrovaný na ich epidemiologickú situáciu. Rozdiely medzi jednotlivými krajinami môžu viesť k významne odlišným hodnotám rizika fraktúr pri použití FRAXu kalibrovaného pre inú krajinu.

Pri porovnávaní modelu pre USA a Veľkú Britániu a tiež odporúčaní oboch krajín na rovnakom súbore postmenopauzálnych žien sa zistil až 27% rozdiel počtu pacientov indikovaných na liečbu [9]. Tento rozdiel je daný jednak odlišnými epidemiologickými údajmi, ako aj vyšším rizikom fraktúr bedra v americkej populácii [10], na druhej strane je značný rozdiel aj medzi indikačnými kritériami terapie v oboch krajinách. V USA je antiporotická liečba indikovaná u pacientov s BMD v pásme osteoporózy alebo s pred-

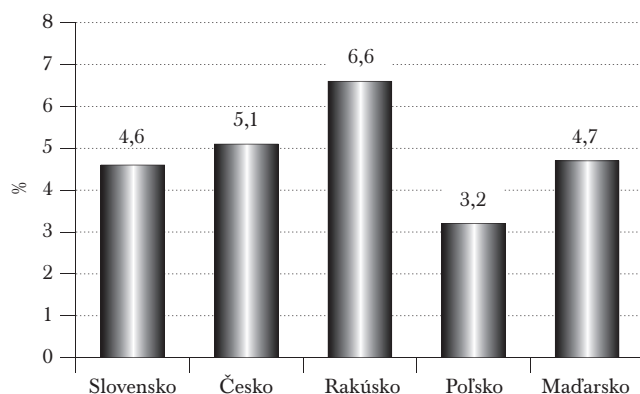
Graf 1

Priemerné hodnoty rizika hlavnej osteoporotickkej fraktúry pre jednotlivé krajiny



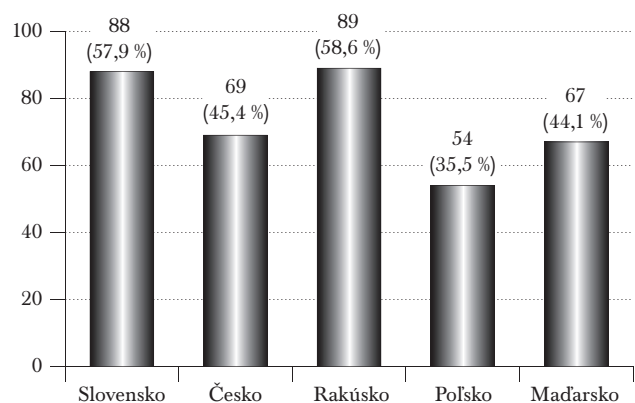
Graf 2

Priemerné hodnoty rizika fraktúry krčka femuru pre jednotlivé krajiny



Graf 3

Počet pacientov spĺňajúcich kritériá liečby odporúčané NOF



šlou fraktúrou, ako aj u pacientov spĺňajúcich kritériá NOF (t.j. riziko hlavnej osteoporotickej fraktúry $\geq 20\%$, alebo riziko fraktúry krčka femuru $\geq 3\%$). Vo Veľkej Británii je indikačný prah odvodený od rizika hlavnej osteoporotickej fraktúry ekvivalentného riziku pacienta s predošlou fraktúrou v rôznych vekových skupinách.

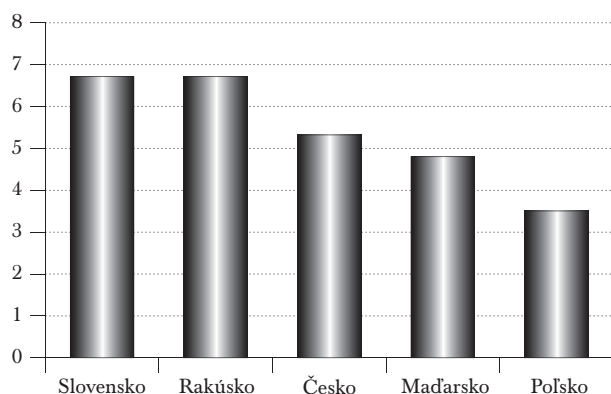
V našom súbore sme zistili rozdiely medzi podielom pacientov indikovaných na liečbu pri zohľadnení rizika fraktúr počítaného podľa rôznych národných FRAX modelov. Pri porovnávaní priemerného rizika hlavnej osteoporotickej fraktúry, ako aj fraktúry krčka femuru medzi jednotlivými krajinami sme pozorovali najmenšie rozdiely medzi Slovenskom a Českom, Slovenskom a Maďarskom (graf 1 a 2). Tieto môžu byť spôsobené historickou a geografickou blízkosťou krajín. Napriek tomu pri zhodnotení podielu pacientov vhodných na liečbu za použitia prahu odporúčaného NOF sme zistili štatisticky významné rozdiely medzi Slovenskom a Maďarskom, Českom a Poľskom.

Každý pacient z nášho súboru s rizikom hlavnej osteoporotickej fraktúry nad 20% mal riziko fraktúry krčka femuru nad 3% . Z toho vyplýva, že odlišné počty pacientov indikovaných na liečbu podľa jednotlivých FRAX modelov sú v našom súbore podmienené odlišnosťou rizika fraktúry krčka femuru medzi krajinami. Zistili sme štatisticky nevýznamný rozdiel medzi rakúskym a slovenským modelom FRAX v identifikácii vysokorizikových pacientov. Táto podobnosť je podmienená podobnou epidemiológiou fraktúr bedra v oboch krajinách.

Tabuľka 4
Podiel pacientov spĺňajúcich kritériá NOF pre indikáciu liečby pri prepočte podľa jednotlivých krajín

Slovensko	Česko	Maďarsko	Rakúsko	Poľsko
57,20 %	45,40 %	44,10 %	58,60 %	35,50 %
	$p < 0,005$	$p < 0,005$	$p > 0,05$	$p < 0,005$

Graf 4
10-ročné riziko fraktúr bedra u žien po 65 roku života s T-skóre $-2,5$ SD a prekonanou fraktúrou (modifikované podľa Kanis JA et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int 2012)



Naše výsledky korelujú so zistenými rozdielmi medzi 10-ročným rizikom fraktúry bedra u 65 ročných žien s T-skóre $-2,5$ SD v oblasti krčka femuru v jednotlivých krajinách publikovanými Kanisom a kol. [4] (graf 4), podobné dáta pochádzajú aj od českých autorov Štěpán J. a kol [11].

Variabilita epidemiologických dát medzi krajinami a významné rozdiely medzi hodnotami rizika fraktúr pri použití FRAXu pre rôzne krajiny potvrdzuje význam použitia FRAXu pre populáciu každej krajiny. Bez vlastného modelu je výrazne obmedzená možnosť presného stanovenia rizika fraktúr a rozdiely aj medzi krajinami, ktoré sú si historicky príbuzné, zdieľajú rovnaké geografické pásmo či dokonca štátne hranice, môže byť značný. Ešte aj tak zdanie príbuzné krajiny ako Slovensko a Česko, ktoré spájajú dlhé a významné obdobia spoločnej histórie, sa môžu výrazne odlišovať v epidemiológii rizika osteoporotických fraktúr. Štatisticky signifikantné rozdiely v počte pacientov indikovaných na liečbu podľa FRAXu môžu existovať teda aj v susedných krajinách, čo môže byť podmienené odlišnosťou epidemiologických dát, ako aj metodickým bias pri ich zbere pre potreby konštrukcie národného FRAX modelu.

Záver

Pri stanovení rizika fraktúr kalkulatorom FRAX a indikácii liečby na základe tohto rizika je nutné využívať kalkulator kalibrovaný pre populáciu danej krajiny. Odlišnosti v epidemiologickej situácii jednotlivých krajín môžu spôsobiť štatisticky významné rozdiely v počte pacientov indikovaných na liečbu.

Dôležitým faktorom, ktorý je potrebné v každej krajine zohľadniť, je pochopiteľne ekonomická situácia a "ochota platiť" za antiporotickú liečbu. Použitie intervenčného prahu odporúčaného NOF pre krajiny s odlišnou ekonomickou situáciou ako v USA, by mohlo byť ekonomicky neúnosné.

Literatúra

- Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2008;22(5):671–685.
- Payer J, Killinger Z a kol. Osteoporóza. Bratislava, Herba 2012; s 264.
- Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture risk incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2004;34:195–202.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int (in press) DOI 10.1007/s00198-012-2074-y.
- Masaryk P. Hodnotenie rizika osteoporotických zlomenín v primárnej starostlivosti. Rheumatologia 2012;26(3):127–133.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. Osteoporosis Int (2010) 21;suppl2: 407–413.
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington DC, National Osteoporosis Foundation 2010; p 38.
- Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, Kalkwarf HJ, Langman CB, Plotkin H, Rauch F, Zemel BS, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Silverman S. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. Bone 2008;43(6): 1115–1121.
- Bolland MJ, Grey A. Disparate outcomes from applying UK and US osteoporosis treatment guidelines. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1856–1860.
- Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E. FRAX and its application to clinical practice. Bone 2009;44:734–743.
- Štěpán J, Vaculík J, Pavelka K et al. Hip Fracture Incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a Basis of the Country-Specific FRAX Model: Calcific Tissue Int 2012;90(5):365–372.