

## KITEKINTÉS

### A töréskockázat felmérésére szolgáló új eszköz, a FRAX® klinikai alkalmazása

Kanis JA., Oden A., Johansson H. és mtsai. *Medicographia* 2010. 32. 33-40.

Az osteoporotikus betegek számára a csonttörés betegségük legfőbb klinikai végállapota. Rendkívül hasznos a csonttörés adott beteget fenyegető kockázatának pontos előrejelzése, mert ennek ismeretében a legmegfelelőbb kezelést választhatják. A csontsűrűséget (BMD) a csontszilárdság fontos meghatározójaként tartják számon. A BMD értékét általában T-pontszámként adják meg. Noha kimutatták, hogy a  $\leq -2,5$  SD T-pontszám az ötvenévesnél idősebb nők akár felében pontosan jelzi előre a csonttörés kockázatát, ez a kockázat egy sor más tényezőtől is függ. Számos betegben következik be csonttörés az osteodenzitometria alapján alacsonynak ítélt töréskockázat ellenére. Ugyanakkor nem mindegyik,  $\leq -2,5$  SD T-pontszámú beteg szenved el feltétlenül csonttörést. A csupán a csontsűrűség alapján meghatározott terápiás beavatkozási küszöb ennél fogva nem elég érzékeny és a fenyegető töréskockázat becslése más rizikófaktorok figyelembe vételével tökéletesíthető.

A WHO a BMD-mérés és a csonttörés klinikai rizikófaktoraiából származó információkat egyesítő statisztikai modelleket dolgozott ki a töréskockázat előrejelzésére. Ezek a modellek immár a klinikai gyakorlatban is alkalmazhatók, a FRAX® eszköz révén. Ez a számítógépes alkalmazás a osteoporotikus fracturák (csípő-, csigolya-, felkar-, vagy csuklótörés) bekövetkezésének 10 évre vetített valószínűségét számítja ki adott betegre vonatkozóan.

A FRAX® által felhasznált klinikai rizikófaktorokat egy sor meta-analízis alapján választották ki. Ezek az elemzések 12 prospektív vizsgálat közel 60 000 férfi és nő résztvevőjétől származó forrásadatokat dolgoztak fel. A forrásadatok elemzése lehetővé teszi, hogy többféle változó hatása alatt határozzák meg az egyes rizikófaktorok prognosztikai jelentőségét – ez egyben a kockázati tényezők között fellépő kölcsönhatások vizsgálatára is módot ad. Ez a módszer fokozza a töréskockázat előrejelzésére kidolgozott statisztikai modellek pontosságát. A forrásadatok felhasználásával kiküszöbölhetők a publikációs torzulások.

A meta-analízisekből származó, rizikófaktorok a következők voltak: korábbi fragilitásos csonttörés, szülő által elszendvedett csípőtáji törés, aktuális dohányzás, perorális glükokortikoid kezelés, rheumatoid arthritis, nagy mennyiségű alkohol rendszeres fogyasztása. A testtömeg-indexet (BMI) is a töréskockázattal összefüggő, folytonos változóként azonosították. Minden egyes változó esetében megvizsgálták, hogy fennállnak-e kölcsön-

hatások az életkorral, a nemmel és a csontsűrűséggel. A BMI kivételével az összes változó a csontsűrűségtől függetlenül összefüggött a csonttörés kockázatával.

A meta-analízisek során azonosított rizikófaktorok alapján négy statisztikai modellt szerkesztettek. A modellek a csípőtáji és egyéb lokalizációjú, osteoporotikus csonttörések valószínűségét jelzik a BMD érték figyelembe vételével, vagy anélkül. A rizikófaktorok összes, jelentős kölcsönhatását bevitték a modellbe. Kihagyták azokat a kölcsönhatásokat, amelyek a statisztikai modellek keretein belül nem bizonyultak szignifikánsnak a csonttörések szempontjából. A modellek az osteoporosis azon szekunder okait is figyelembe vették, amelyekről következetesen megállapították, hogy összefüggenek a töréskockázat növekedésével (például a kezeletlen hypogonadismus, a gyulladásoos bélbetegség, a tartós mozdulatlanság, a szervátültetés, az 1-es típusú diabetes, és a pajzsmirigybetegségek).

Klinikai körülmények között egyszerűen felderíthető a beteg rizikóstatusza, majd az azonosított rizikófaktorokat a FRAX® honlapon megadva megkapjuk a csípőtáji és más jelentős osteoporotikus csonttörések valószínűségét.

Az országok epidemiológiai adatait felhasználva algoritmusokat dolgoztak ki a csípőtáji törés kockázatának átlagos, 10 évre vetített valószínűsége alapján. A következő globális régiókat definiálták:

- a) rendkívül nagy a kockázat például Dániában, Izlandon, Norvégiában, Svédországban, és az USA-ban;
- b) magas a kockázat többek között Ausztráliában, Ausztriában, az Egyesült Királyságban, Finnországban, Görögországban, Hollandiában, Kanadában, Kuvaitban, Magyarországon, Németországban, Olaszországban, Portugáliában, Szingapúrban, Svájcban, és Tajvanon;
- c) közepes mértékű a kockázat például Argentínában, Franciaországban, Japánban, Kínában, Magyarországon és Spanyolországban; (*Magyarországot a b és c pontban is szerepeltetik – szerk.*)
- d) alacsony a kockázat Kamerunban, Chilében, Koreában, Törökországban és Venezuelában.

Jelenleg a FRAX® következő országokra kalibrált verziói állnak rendelkezésre: Ausztria, Egyesült Királyság, Franciaország, Japán, Kína, Németország, Olaszország, Spanyolország, Svájc, Svédország, Törökország, USA.

Ha nem létezik az adott országra specifikus FRAX® algoritmus, akkor a töréskockázat tekintetében hasonló, reprezentatív országot kell alapul venni.

A FRAX® egyik kézenfekvő alkalmazási területe a terápiás beavatkozás szükségességének értékelése a későbbi csonttörések kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése céljából.

### A betegek kivizsgálása a töréskockázat meghatározása céljából

A csonttörések bizonyos klinikai rizikófaktorai az osteoporosis lehetséges kórisméjére utalnak 50 éves korban 11%, 80 éves korban 26% a -2,5 SD-nyi BMD T-pontszám valószínűsége. Ezek a megfigyelések azt bizonyítják, hogy a beteg életkora jelentős hatással van az osteoporotikus csonttörés kockázatára, valamint, hogy a kockázat pontosabban mérhető fel az életkor és a BMD kombinációja alapján. Hasonló megfigyeléseket tettek a többi, a FRAX® modellben felhasznált klinikai rizikófaktorra (családi anamnézis, korábbi törés, szteroid kezelés) vonatkozóan, ezek mind a BMD értéktől függetlenül befolyásolják a töréskockázatot. Ezeket a tényezőket a FRAX® eszközbe beépítve, a csonttörés valószínűsége pontosabban jelezhető előre, mint pusztán osteodenzitometriával.

### A FRAX® korlátai a klinikai értékelés során

A FRAX® modellt elsősorban arra tervezték, hogy az alapszintű ellátásban dolgozó orvosok használják, akik viszonylag csekély szakértelemmel rendelkeznek az osteoporotikus betegek ellátása terén.

Mindazonáltal, a FRAX® eszköz nem helyettesíti az alapos klinikai kivizsgálást, és tisztában kell lenniük a modell korlátaival. A FRAX® által figyelembe vett rizikófaktorok közül jó néhány (például a cigarettázás, az alkoholfogyasztás, és a glükokortikoid kezelés) hatása dózis-függően érvényesül. Ezekre vonatkozóan a FRAX® átlagos dózis esetén érvényes kockázatarányt alkalmaz. A korábbi csigolyatörés különösen befolyásos rizikófaktor, a csonttörés kockázata a korábban bekövetkezett fracturák számával párhuzamosan növekszik. A FRAX® algoritmus a csonttörés több rizikófaktorát nem tartalmazza. Ezek közé tartoznak pl a csontanyagcsere biokémiai markerei, az elesés kockázata, és a korábbi gyógyszeres kezelés. Klinikai körülmények között ezeknek az adatoknak a figyelembe vétele is szükségessé válhat. A rheumatoid arthritis a csontsűrűséggel összefüggő rizikótól függetlenül növeli a csonttörés kockázatát és ennél fogva ez a tényező megfelelő súlyozással szerepel a FRAX® modellben.

AFRAX® csakis a femurnyak csontsűrűségével kompatibilis. A csonttörés femurnyakon mért csontsűrűség alapján meghatározott kockázata férfiak és nők esetében az életkortól függetlenül azonos. Fontos azonban figyelembe venni, hogy számos további csontvizsgálat is fontos információt szolgáltat a töréskockázatról. Ide tartoznak többek között a csontanyagcsere-markerek, a kvantitatív ultrahangos vagy komputertomográfias mérések, továbbá a csontváz más régióiban mért BMD értékek. A

jövőben, amint több klinikai információ áll rendelkezésre, ezeket is be kell építeni a kockázatelemző eszközökbe,

### A klinikai iránymutatások módosítása a FRAX® beillesztése céljából

A FRAX® színrelépése miatt némiképp módosítani szükséges a klinikai gyakorlat számára jelenleg érvényben lévő iránymutatásokat. Az Egyesült Királyságban már bevezetett néhány változtatásban a csonttörés ugyanazon klinikai rizikófaktorai szerepelnek, mint amelyeket a FRAX® is alkalmaz, és ezeken kívül még a <19 kg/m<sup>2</sup> testtömeg indexet is figyelembe veszik.

A rendelőben megjelenő beteg ellátása tájékozódó felmérésével kezdődik, a beteg neme, életkora, testtömeg-indexe, és klinikai rizikóstatusza alapján. Az ellátási stratégia a későbbi csonttörés szempontjából nagy, közepes, és alacsony kockázatú csoportokba sorolja a betegeket. A FRAX® eszköz alkalmazása esetén ez az osztályozás az 50-80 éves korú nőknél, 10 év alatt bekövetkező osteoporotikus csonttörés valószínűségén alapul. A csonttörés feltételezeten nagy kockázata esetén – a BMD értéktől függetlenül – kezelést ajánlanak a betegnek. A terápiás intervenciók közül progresszívan emelkedik az életkor előrehaladtával. Ennek az az oka, hogy az életkor a töréskockázat fontos, BMD-től független meghatározója. A férfiakra is ugyanaz az intervenciók közül érvényes. Számos klinikus elvégezteti az osteodenzitometriát, hogy ezáltal további információhoz (például a kezelés hatásának felmérésére felhasználható, kiinduló BMD értékhez) jusson. Alacsony kockázatúknak minősített betegek esetében a kezelés mellőzéséről osteodenzitometria nélkül is dönteni lehet. Ez a helyzet például a menopauzás, átlagos testtömeg indexű, csekély hatású klinikai rizikófaktorokkal terhelt, vagy azoktól mentes nők esetében.

A közepes kockázatú betegek részaránya országonként különböző. Ez az a betegcsoport, amelyben az osteodenzitometria hasznosnak bizonyulhat a töréskockázat további felmérésére. A felső küszöbértéket meghaladó valószínűség esetén a csontsűrűségtől függetlenül ajánlott a terápiás beavatkozás. Ez a küszöbérték megakadályozza, hogy a klinikai rizikófaktorok alapján nagy kockázatú csoportba sorolt betegeket a BMD-méréssel megszerzett információ ismeretében alacsony kockázatúvá minősítsék át. Az alsó küszöbértéknél kisebb valószínűség esetén sem kezelést, sem osteodenzitometriát nem tartanak szükségesnek. A vizsgálati küszöbértékekből következően – életkortól függően – a betegek 15-30%-án kell elvégezni az osteodenzitometriát.

A fentiek az ismeretében, az Egyesült Királyságban a következő javaslatokat tették a betegellátás számára:

1. Megfontolandó azoknak a posztmenopauzás nőknek a kezelése, akik kórelőzményében osteoporotikus csonttörés szerepel. E betegek esetében – legfőképpen a fiatalabb, posztmenopauzás nők számára – olykor helyénvaló lehet az osteodenzitometria. Az

osteoporotikus csonttörést már elszenvedett férfiakon el kell végezni a BMD-meghatározást.

2. Az 50 éves vagy idősebb férfiak és minden, WHO rizikófaktorokkal terhelt, vagy  $<19 \text{ kg/m}^2$  testtömeg-indexű, posztmenopauzás nő esetében a FRAX<sup>®</sup> eszközzel – és az osteodenzitometria mellőzésével – kell elvégezni a későbbiekben fenyegető csonttörés valószínűségének felmérését.
3. Az alsó értékelési küszöbnél kisebb valószínűség esetén a betegeknek nem kell csonttöréstől tartaniuk. A klinikai körülményektől függően, legfeljebb 5 éven belül ajánlatos újabb értékelést végezni a FRAX<sup>®</sup> alkalmazásával.
4. A jelentős osteoporotikus csonttörés felső értékelési küszöbénél nagyobb – vagy a csípőtáji törés felső határt meghaladó – valószínűsége esetén a BMD meghatározása nélkül elkezdhető a kezelés.
5. Ha a jelentős osteoporotikus csonttörés valószínűsége az értékelési küszöbök által határolt tartományba esik, illetve a csípőtáji törés esetében kisebb a megadott felső határnál, akkor el kell végezni az osteodenzitometriát, majd a BMD érték ismeretében, a FRAX<sup>®</sup> alkalmazásával újra ki kell számítani a későbbiekben fenyegető csonttörés kockázatát. Ha az újonnan kiszámított valószínűség a terápiás küszöb felett van, akkor megfontolandó a kezelés, míg ha alacsonyabb annál, akkor a klinikai körülményektől függően, legfeljebb 5 éven belül ajánlatos további kivizsgálást végezni.

Az ESCEO irányelvei minden olyan beteg számára ajánlják az osteodenzitometriát, akinél a későbbi csonttörés valószínűsége az alsó értékelési küszöb felett van.

## Összefoglalás és következtetések

Az Egyesült Királyságban kidolgozott FRAX a csonttörés valószínűségének felméréséhez biztosít modelleket. Ezeket a modelleket több mint egymillió beteg-évnyi megfigyelés során ellenőrizték. A FRAX<sup>®</sup> algoritmusai néhány, megfelelően hitelesített klinikai rizikófaktor (többek között az életkor, testtömeg-index, korábbi csonttörés, dohányzás, glükokortikoidkezelés, rheumatoid arthritis) egyesítenek – a csontsűrűség (BMD) figyelembe vételével, vagy anélkül. A modellek megadják a csípőtáji- és más osteoporotikus (csigolya-, felkar-, vagy alkar-) törés 10 évre vetített valószínűségét. A modelleket kalibrálják azokra az országokra, amelyekben ismeretek a csonttörés epidemiológiai sajátosságai. Nem csupán klinikai, hanem gazdasági szempontokat is figyelembe kell venni. Az eszköz fő alkalmazási területe azoknak a betegeknek az azonosítása, akiken szükséges elvégezni az osteodenzitometriás vizsgálatot és gyógyszeres kezelést alkalmazni (az utóbbi eldöntéséhez olykor elegendő csupán a klinikai rizikófaktorok feltárása). A FRAX<sup>®</sup> fejlesztése nem fejeződött be algoritmusait több más, klinikai rizikófaktorral összegyűjtött adatokkal gyarapítják.

A FRAX<sup>®</sup> modell már a jelenlegi formájában is képes hatékonyabbá tenni az osteoporotikus betegek kivizsgálását azáltal, hogy a BMD ismeretében vagy annak hiányában egyesíti a klinikai rizikófaktorok értékelését. Mindazonáltal, ne a betegvizsgálat legfőbb eszközének, hanem inkább a kivizsgálás alapjának tekintsük a modellt.

*Forgács Sándor dr.*