

A csonttörés kockázatának megítélése osteoporosisban

Szathmári Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az osteoporosis miatt kialakuló csonttörés jelentős többlethalálozást okoz. Több hatékony, töréskockázatot csökkentő kezelési lehetőség áll rendelkezésünkre, de a nagy töréskockázatú egyének azonosítása nem megoldott. Az osteoporosis diagnózisának alapját képező kis csontsűrűség a csonttörés fontos, de nem egyetlen kockázati tényezője. Számos olyan, a csontsűrűségtől részben vagy teljesen független klinikai kockázati tényező ismert, amelyek befolyásolják a töréskockázatot. Ilyenek többek között az életkor, a megelőző osteoporoticus eredetű törés, a szülőknél előfordult csípőtáji combcsonttörés, a dohányzás, a mértéktelen alkoholfogyasztás, a glükokortikoidkezelés, a reumatoid arthritis és egyéb, másodlagos osteoporosisra vezető betegségek fennállása. A FRAX[®] rendszer a fenti klinikai jellemzők felhasználásával, a csontsűrűségadattal vagy a nélkül számol 10 éves abszolút töréskockázatot a csípőtáji combcsonttörésekre és a nagy osteoporoticus törésekre (csigolya, femur, alkar és humerus) együttesen. Az adatok használata még nem egységes, de a FRAX[®] ígéretes lehetőség a nagy töréskockázatú egyének azonosítására. A hazai tapasztalatok is gyűlnek, amelyek módosíthatják a jelenlegi diagnosztikus és terápiás ajánlásokat. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1304–1311.

Kulcsszavak: osteoporosis, törési kockázat, FRAX töréskockázatot becslő rendszer

Evaluation of fracture risk in osteoporosis

Osteoporotic fractures are associated with excess mortality. Effective treatment options are available, which reduce the risk of vertebral and non-vertebral fractures, but the identification of patients with high fracture risk is problematic. Low bone mineral density (BMD) – the basis for the diagnosis of osteoporosis – is an important, but not the only determinant of fracture risk. Several clinical risk factors are known that operate partially or completely independently of BMD, and affect the fracture risk. These include age, a prior fragility fracture, a parental history of hip fracture, use of corticosteroids, excess alcohol intake, rheumatoid arthritis, and different types of diseases which can cause secondary bone loss. The FRAX[®] tool integrates the weight of above mentioned clinical risk factors for fracture risk assessment with or without BMD value, and calculates the 10-year absolute risk of hip and major osteoporotic (hip, vertebral, humerus and forearm together) fracture probabilities. Although the use of data is not yet uniform, the FRAX[®] is a promising opportunity to identify individuals with high fracture risk. The accumulation of experience with FRAX[®] is going on and it can modify current diagnostic and therapeutic recommendations in Hungary as well. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1304–1311.

Keywords: osteoporosis, fracture risk, FRAX[®] tool for evaluation of fracture risk

(Beérkezett: 2011. június 17.; elfogadva: 2011. július 5.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

BMD = (bone mineral density) csontsűrűség; FRAX[®] = Fracture Risk Assessment Tool; NOF = National Osteoporosis Foundation

Az osteoporosis miatt kialakuló csonttörés fontos morbiditási és mortalitási tényező Európában és az Amerikai Egyesült Államokban egyaránt, bár a törések előfordulási gyakorisága még az európai kontinensen belül is

jelentősen eltér az egyes országok között [1, 2]. Hazánkban évente 14–15 ezer a csípőtáji femurtörések száma, ezeknek körülbelül 80%-a az 50 évesnél idősebb népességben, túlnyomó többségében csonttrikulázós egyénekben keletkezik [3]. Ezzel az adattal Magyarország jól illeszkedik az Európára jellemző, észak–déli irányban csökkenő törésgyakorisághoz.

A csonttrikulázás miatti törések leggyakoribb helyei a csigolyák, az alkar és a combcsont csípőtáji része. Az utóbbi töréstípus az eseményt követő egy éven belül mintegy 15–20% többlethalálózást okoz a korban és nemből hasonló népességre jellemző adathoz képest [4]. A háti és ágyéki csigolyák törése ugyancsak jelentős mortalitási tényező. Ez azonban jellemzően nem a törés bekövetkezése utáni egy évben – a betegek többségében a törés jellegzetes tünetek és a kórisme felállítása nélkül keletkezik –, hanem évekkel a törési eseményt, nemritkán ismétlődve, az eseményeket követően mutatkozik [5]. Oka a mellkas deformálódása, a statikai helyzet kedvezőtlen megváltozása – has elődomborodása – miatt kialakuló szív- és tüdőműködési rendellenességek. Az egyéb osteoporoticus eredetű, nem a végtagok perifériás részét érintő törésekhez ugyancsak többlethalálózás társul mindkét nemből, jellemzően nagyobb mértékben a férfiakban [5]. A perifériás végtagtörésekhez, jellemzően a csuklótáji törésekhez többlethalálózás nem társul, de számuk nagy, így morbiditási és gazdasági hatásuk jelentős. Ellentétben a csípőtáji combcsonttörések már említett számával, a csigolyatörések és alkartörések száma pontosan nem ismert, körülbelül 40 ezerre becsülik éves előfordulásukat hazánkban.

A múlt század 90-es éveiben több előrejelzés jelent meg arról, hogy az osteoporosisos betegek és ezzel párhuzamosan a csonttörések száma a XXI. század első felében jelentősen – egyes prognózisok szerint exponenciálisan – növekedni fog [6]. A tendencia háttérben több tényezőt feltételeztek. A várható élettartam hosszabbodása, a népesség öregedése biztosan növeli azoknak az egyéneknek a számát, akiknek csontsűrűsége a törési küszöb alá csökken, tehát fokozott töréskockázatnak vannak kitéve. Hasonló okból biztosan nő azoknak a kísérő betegségeknek a gyakorisága és száma, amelyek másodlagos módon csontvesztéshez, következményes csonttöréshez vezethetnek. Számolni kell a csontvesztést okozó mellékhatással rendelkező gyógyszerek, így a véralvadást gátló készítmények és a kortikoszteroidok egyre növekvő alkalmazásával, de ezek mellett olyan újabb, kiterjedten használt készítményekkel is, mint például a szerotonin-visszavételt gátló szerek [7].

Mégis, az elmúlt 15–20 év adatai azt mutatják, hogy a csonttrikulázás és a csonttörések előfordulásának exponenciális növekedése elmaradt. Bár a betegség prevalenciája és a csonttörések száma is nőtt, az életkorral korrigált gyakoriság nem változott, sőt, egyes adatok szerint inkább csökkent [8, 9]. Ez azt jelenti, hogy a legtöbb

népességre jellemző demográfiai változás, azaz az öregedés ugyan növeli a betegek számát, de a korábban feltételezett valódi gyakoriságnövekedés nem következett be. A jelenség háttérben legalább két ok állhat. Az egyik, a korábbi kezelési lehetőségeknél lényegesen hatásosabb gyógyszerelések megjelenése. A csontbontást gátló szerek közül a biszfoszfonátok a betegek túlnyomó többségében hatékonyak, ami nagyjából független attól, hogy a csontsűrűség (BMD – bone mineral density) csökkenése a gyorsult csontvesztés vagy a csökkent csontépítés következménye. A parenteralis adagolási mód a tablettás kezelés során gyakori nyelőcsősérülés esetén is lehetővé teszi a kezelés folytatását. A parathormon megjelenése a terápiás palettán a csontépítést hatékonyan serkentő készítménnyel egészítette ki a kezelési lehetőségeket, kevés mellékhatással. A stroncium ranelát pedig nem pontosan tisztázott módon egyidejűleg csökkenti a csontbontást és növeli a csontépítést, főleg idős, törésen már átesett betegekben hatékony kezelési lehetőség. Ha ezeket a szereket jó beteg kiválasztással alkalmazzuk, akkor annak a törésszám csökkenésében, de legalább stagnálásában is mutatkoznia kell. A másik, a csonttörések számának növekedését megelőző beavatkozás a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel, illetve -pótlás biztosítása lehet. E tekintetben is van kedvező elmozdulás az utóbbi években, aminek nem csak a kialakult betegség kezelésében, de még inkább a megelőzésben van fontos szerepe. Véleményem szerint a felsorolt tényezők együttesének eredménye az, hogy ma Magyarországon is kevesebb a csípőtáji törés, mint öt évvel ezelőtt.

Mindezek ellenére, a népesség öregedése miatt az osteoporosis előfordulása növekszik, az ehhez kapcsolódó diagnosztikus és terápiás kiadások is egyre nagyobbak. A mindenhol szűkös anyagi lehetőségek legjobb kihasználása akkor teljesülhet, ha a törés szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport kerül kiválasztásra és kezelésre. Az utóbbi évtizedek tapasztalata igazolta, hogy a klinikai adatok figyelembevételével nélkül alkalmazott, teljes népességcsoportra kiterjedő szűrés, illetve az osteoporosis diagnosztikus kritériuma, a bármely mérési helyen talált $\leq -2,5$ T-score határérték, mint a kezelés bevezetésének abszolút javallata, nem a legjobb módszer a költséghatékony törésmegelőzésre.

A csontsűrűség mérésén alapuló szűrés és kezelés kritikája

A kezelt osteoporosisos betegek száma – hazánkban körülbelül 100 ezer – messze elmarad a feltételezett, a népesség mintegy 8–10%-át kitevő osteoporosisos betegsámtól. Az oszteodenzitometria hozzáférhetősége a fejlett világban is korlátozott, ezért nem biztos, hogy a leginkább rászoruló is hozzáférnek a kezelés feltételét jelentő vizsgálathoz.

A kis csontsűrűség fontos, de nem az egyedüli tényezője a töréskockázatnak. Sok vizsgálat igazolta, hogy a

BMD T-score-érték egyszórasnyi csökkenése a törési kockázat 1,4–2,6-szeres növekedését jelzi. A legnagyobb szorzó a femurnyak-BMD és a csípőtáji combcsonttörési kockázat összefüggésre utal. Ez azt jelenti, hogy a femurnyakon mért $-3,0$ T-score $2,6^3$, azaz több mint 15-szörös csípőtáji töréskockázatot jelez a 0 T-score-értékhez képest. Mégis, a normális BMD-érték nem jelent garanciát az osteoporoticus törés elkerülésére, csak a kisebb kockázatot jelzi, mert a törés bekövetkezése jelentős részben független a csontsűrűségérték változékonyságától. A Rotterdam vizsgálat adatai szerint a nem vertebralis töréseknek csak 44%-a keletkezik olyan nőkben, akiknek T-score-értéke kisebb $-2,5$ -nél, a férfiak esetében ez az arány még kisebb, mindössze 21%-os [10]. Ezek az adatok jelzik, hogy a BMD mérésének szenzitivitása gyenge, mert a törötték között sok a normális BMD-értékű, ugyanakkor igaz azonban, hogy specificitása jó, mert a nem törött egyének között kevés az alacsony BMD-értékű. Egyértelmű, hogy olyan érzékenyebb módszerre van szükség, amely nemcsak a csontsűrűségértéket, hanem egyéb laboratóriumi és/vagy klinikai jelzőket is felhasznál a töréskockázat becslésére. Ismert, hogy a csont szilárdságának meghatározásában a csonttömeg/csontsűrűség mellett a csont mikro- és makroszerkezeti jellemzőinek és a csontforgalomnak is jelentős szerepe van. Ezek szerepét közvetett módon igazolja az a megfigyelés is, hogy bár a csontbontást gátló kezelések során összefüggés van a BMD növekedése és a csonttörési kockázat csökkenése között, az utóbbi kedvező hatás sokkal előbb és a vártnál nagyobb mértékben következik be annál, mint az a BMD-érték növekedéséből várható lenne. Több tanulmány vizsgálta a BMD növekedésének szerepét a töréssel szemben. Bár az adatok jelentősen eltérőek, de a BMD növekedésének szerepe a töréskockázat csökkenésében még a csontsűrűséget jelentősen növelő biszfoszfonátok esetében sem haladja meg a 30–35%-ot [11, 12].

A szerkezeti tulajdonságok jellemzésére elvileg alkalmasak lehetnek a csont-ultrahangvizsgálattal mért adatok, azonban jelenleg a klinikai gyakorlat számára használható, validált ajánlás e mérési adatokkal kapcsolatban nem áll rendelkezésre [13]. A csontforgalom biokémiai jellemzői a BMD-től független töréskockázati jelzők, azonban értéküknek személyn belüli és személyek közötti változékonysága sokkal inkább az állapot követésére (például a kezelés hatékonyságának gyors mérésére), semmint egy adott pillanatban a töréskockázat jellemzésére korlátozza használhatóságukat [14]. A felsorolt adatokból következik, hogy jelenleg a klinikai adatokból számolt töréskockázat lehet az a módszer, amely ugyancsak közvetett módon utalva a fent részletezett, a csontszilárdságot befolyásoló tulajdonságokra, de többletinformációt adhat a töréskockázat becslésére.

A klinikai adatok között a legegyszerűbb példa a kiégszítő információ szerzésére az életkor figyelembe-

vétele a töréskockázat becslésekor. Egy azonos helyen és azonos módszerrel mért T-score-értéknek eltérő jelentősége van az életkor szerint. A T-score = $-2,5$ femurnyakérték sokkal kisebb töréskockázatot jelez 50 évesen, mint 80 éves korban, a különbség akár hét-nyolcszoros is lehet a csípőtáji femurtörés abszolút kockázata tekintetében [15]. A különbség oka, legalább részben, olyan mikroszerkezeti tényezőkben – kollagén-összetétel, kristálynagyság, mikrosérülések halmozódása stb. – keresendő, amelyeknek kedvezőtlen változása az életkor előrehaladásával csökkenti a csont szilárdságát. Így egyértelmű, hogy az életkor és a BMD együttes értékelése pontosabb kockázatbecslést tesz lehetővé, mint a BMD önmagában.

Vannak azonban más klinikai adatok is, amelyek a BMD-től részben vagy teljesen függetlenül befolyásolják a töréskockázatot. Ezek közül a megelőző osteoporoticus eredetű törés a legfontosabb, ami önmagában meghatározza a betegség súlyosságát, és bizonyítottan jelzi, hogy kezelés nélkül a következő törés valószínűsége lényegesen nagyobb, mint a még törésen át nem esett, alacsony csontdenzitású egyénben. *Center és mtsai* prospektív vizsgálatában az első törés utáni ismételt törés abszolút kockázata egy 65 éves nőben annyi, mint egy 75 éves, megelőző törés nélküli nő kockázata, férfiakban pedig a 20 évvel idősebb, nem törött egyén kockázatához hasonló [16]. A többlet-töréskockázat a már töröttékben az első törés utáni két évben a legnagyobb, de legalább 10 évig kimutatható.

A szülőknél előfordult csonttörés szignifikáns töréskockázat-fokozódást jelez nőkben és férfiakban egyaránt [17]. A szülői csípőtáji femurtörés összefüggést mutat a leszármazottban előforduló bármilyen osteoporoticus töréssel (1,6-szeres kockázat) és a csípőtáji femurtöréssel (2,3-szeres kockázat) egyaránt. Azonos BMD esetén a csípőtáji femurtörés kockázata több mint kétszer akkora azokban az egyénekben, akiknek valamelyik szülője csípőtáji femurtörést szenvedett el élete során. Az összefüggés oka nem tisztázott, lehet csontrendszerhez kapcsolódó (például a csont mérete, alakja, mikroszerkezete) vagy attól független (mint például az esési hajlam öröklődése).

E két legjelentősebb klinikai adat mellett számos további olyan kockázati tényezőt ismerünk, amelyek nagy klinikai vizsgálatok adatai szerint az életkor és a saját és szülői törési adatok mellett a BMD-től részben vagy teljesen függetlenül befolyásolják a töréskockázatot [18, 19, 20]. Ilyenek az eséshez kapcsolódó tényezők, a kis testtömegindex, a dohányzás, a rendszeres alkoholfogyasztás, a glükokortikoidkezelés, a tartós immobilitás, valamint számos olyan krónikus betegség, amely önmagában vagy részben a csontvesztésen keresztül növeli a töréskockázatot. A felsorolt klinikai kockázati tényezők közül a funkcionális státust jellemző adatok – a neuromuscularis károsodás, látásromlás stb. – a gyakorlat számára nehezen értékelhetők.

Több tanulmány áll rendelkezésünkre, amelyek 50 éves nőkben és férfiakban leírják a hátralévő életre szóló töréskockázatot. Az Amerikai Egyesült Államokban egy 50 éves nő életre szóló esélye a csípőtáji femurtörésre 16%-os, a csigolyatörésre pedig 32%-os [21]. Svédországban egy 50 éves nő 46%-os eséllyel szenved el valamilyen nagy osteoporoticus törést hátralévő életében, ugyanez az adat férfiakban 22%-os [22]. Ezek az adatok ugyan látványosan igazolják a csontritkulás jelentőségét, de túl hosszú időtartamra, több mint 30 évre becsülik előre a töréskockázatot, ebből következően nagy eséllyel pontatlanok, és semmiképpen sem alkalmasak a személyre szóló töréskockázat megítélésére. A WHO ajánlása szerint a törési kockázatot rövidebb időtávra, 10 éves időszakaszra vonatkozó abszolút rizikó formájában ajánlatos kifejezni. Ez az abszolút kockázat függ az életkortól, a vizsgált egyén népességcsoportjára jellemző törés-előfordulási és halálzási adatoktól, a számítás időpontjában fennálló klinikai kockázati tényezőktől, valamint – ha rendelkezésre áll – a BMD-adattól.

A WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Disease Sheffieldben kidolgozott egy algoritmust, amely a klinikai kockázati faktorok súlyozásával, a femurnyak-BMD-vel együtt vagy a nélkül adja meg a csípőtáji femurtörés és a nagy osteoporoticus törések – csigolya-, csípőtáji femur-, alkar- és felkartörések együtt – 10 éves abszolút kockázatát. (FRAX® – fracture risk assessment tool) [23, 24].

Az FRAX® leírása és használatának lehetőségei

Az algoritmus a klinikai tényezők töréskockázatot befolyásoló hatásait vizsgáló tanulmányok elemzésén alapul, amely kilenc népességalapú kohorsz elsődleges adatait dolgozta fel. Az algoritmus validálása 11 füg-

getlen, népességalapú kohorsz prospektív vizsgálatában történt, amelyek földrajzi eloszlása megegyezett az elsődleges adatok forrásával [25]. Az elsődleges adatok feldolgozására kidolgozott modell alkalmas volt az egyes klinikai tényezők önálló, törést előre jelző jelentőségének, valamint ezek együtthatásának értékelésére. A FRAX® rendszerben értékelésre kerülő klinikai tényezőket az 1. táblázat mutatja be.

A FRAX® kérdőív az interneten hozzáférhető (www.shef.ac.uk/FRAX). A kérdőív kitöltését követően a modell jelenleg 33 országra specifikusan – köztük Magyarországra is –, azaz a helyi törésgyakorisági és halálzási adatokat figyelembe véve, megadja a nagy osteoporoticus törések együttes, valamint külön a csípőtáji femurtörés 10 éves abszolút kockázatát. A számítást a femurnyak-BMD-érték beírásával, illetve mérési adat hiányában a csontsűrűségérték nélkül is elvégzi.

Hogyan kell értékelni és használni a FRAX® 10 éves abszolút törési kockázati adatait a klinikai gyakorlatban? Egyelőre egységes választ adni erre a kérdésre nem tudunk. Ennek oka az, hogy országoként, földrészenként eltérő szakmai és finanszírozási szabályok szerint történik az osteoporosis diagnosztizálása és kezelése. Európa számos országában, illetve az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában két, egymástól jelentősen eltérő felhasználási mód épült be a klinikai gyakorlatba.

A FRAX® kidolgozásának országában, az Egyesült Királyságban a National Osteoporosis Guideline Group kidolgozta a FRAX® által megadott törési valószínűségeen alapuló ellátás rendszerét [26]. A módszer az életkor és a nem szerint meghatároz egy kezelési küszöbértéket (intervention threshold), azt a 10 éves abszolút töréskockázati valószínűséget, amely felett a kezelés a BMD mérése nélkül is indokolt. Emellett meghatározza személyre szabottan azt az alsó diagnosztikus küszöbértéket (assessment threshold), amely alatt a BMD nem szükséges, mert a csonttörés valószínűsége cse-

1. táblázat | A FRAX® 10 éves abszolút töréskockázatot értékelő rendszerben feldolgozásra kerülő klinikai adatok (www.shef.ac.uk/FRAX)

1. Életkor.
2. Nem.
3. Testsúly és testmagasság.
Igen vagy nem válasz adásával megválaszolendő kérdések (4–10.):
4. Megelőző, feltehetően osteoporoticus eredetű csonttörés (felölttkorban előfordult törés trauma nélkül, vagy olyan traumára, amely egészséges emberben nem okoz törést).
5. A szülőikben előfordult csípőtáji femurtörés.
6. Dohányzás (jelenlegi).
7. Glükokortikoidkezelés (jelenlegi glükokortikoidkezelés vagy korábban legalább három hónapon át naponta 5 mg vagy ennél nagyobb adagú prednizolon, vagy ezzel ekvivalens adagú más glükokortikoid).
8. Rheumatoid arthritis (igazolt diagnózis esetén).
9. Másodlagos osteoporosis (1-es típusú diabetes mellitus, felnőttkori osteogenesis imperfecta, hosszú ideig kezeletlen hyperthyreosis, hypogonadismus és korai, 45 éves kor előtti menopausa, krónikus malnutritio vagy malabszorpció, krónikus májbetegség).
10. Alkoholfogyasztás (3 vagy több egység/nap, 1 egység = 8–10 g alkohol).
11. Femurnyak-BMD vagy T-score, ha rendelkezésre áll.

2. táblázat | Egy 55 éves nő állapotának követése a FRAX® töréskockázatot becsülő rendszer angol ajánlása szerint

	55 éves	65 éves	69 éves	69 éves, femurnyak-T-score: -2,5, újraértékelés	75 éves, femurnyak-T-score: -3,0	75 éves, eltörött a combnyaka, T-score: -3,0
Nagy osteoporosisos törés 10 éves abszolút kockázata	4,5%	8,5%	11%	14%	18%	27%
Csípőtáji femurtörés 10 éves abszolút kockázata	0,4%	1,4%	2,3%	3,6%	7,6%	11%
BMD-mérés	Nem indokolt	Nem indokolt	Indokolt			
Kezelés				Nem indokolt	Nem indokolt	Indokolt

kély, valamint azt a felső diagnosztikus küszöbértéket, amely felett a kezelés szükséges és a csontsűrűség mérése nélkül is elkezdhető. A két küszöbérték közötti abszolút törési valószínűség esetén a BMD mérését javasolja elvégezni, ami módosítva a 10 éves abszolút törési valószínűséget, eldönti, hogy a beteg kezelésre szorul-e vagy sem. A küszöbértékek meghatározásának elve a következő:

1. Az Egyesült Királyságban a korábban osteoporoticus törésen átesett, 50 évesnél idősebb nők aktív osteoporosis-ellenes kezelése indokolt és költségghatékony, a BMD mérése nélkül elkezdendő. Sok betegben ennek ellenére megtörténik a csontsűrűség mérése, de ennek javallata nem a kezelés eldöntése. A fentiekből következően a kezelési küszöbnek egyenlőnek kell lennie azzal a 10 éves abszolút törési kockázattal, amit a korban és nemben megfelelő, megelőző törésen átesett betegekben, a BMD-adat nélkül számol a FRAX®. Az összes osteoporoticus törés 10 éves abszolút kockázatára vonatkozóan egy 50 éves nőben 7,5%, az életkor előrehaladásával emelkedve, 85 éves korban 28% ez az érték.
2. Az alsó diagnosztikus küszöbérték azt jelzi, hogy ez alatt a 10 éves abszolút törési kockázat alatt sem a kezelés, sem a BMD mérése nem szükséges. Ez az érték megfelel a klinikai töréskockázati tényezőkkel nem rendelkező nők 10 éves abszolút törési kockázati értékének, az összes nagy osteoporoticus törésre vonatkozóan, egy 50 éves nőben 5%, majd az életkor előrehaladásával folyamatosan emelkedve, a 80 éves nőben 18%. A felső diagnosztikus küszöbérték az az abszolút törési kockázat, amely felett megelőző törés nélkül is ajánlható a kezelés, függetlenül a BMD-értéktől. Ennek értékét a rendszer kidolgozói az intervenció küszöb 1,2-szeresében állapították meg, annak érdekében, hogy minél kevesebb legyen az olyan beteg, aki a klinikai töréskockázati tényezők alapján a nagy kockázati csoportba kerül, de a BMD-mérés alapján kis kockázatú.

A *Kanis és mtsai* által javasolt küszöbértékek használata mellett az 50–84 éves női korcsoportban az életkortól függően a női népesség 24–47%-a lehet alkalmas, illetve választandó a kezelésre. Az arány az életkor előrehaladásával nő, dacára annak, hogy az inter-

venációs küszöb is nő az életkorral. Sokkal több nő kerül be a kezelendő csoportba a megelőző törés miatt, mint az egyéb klinikai kockázati tényezők jelenléte következtében.

Véleményem szerint az ismertett rendszer fő erénye az, hogy az alapellátásban dolgozó orvos kezébe olyan eszközt ad, amely alkalmas arra, hogy a kezelésre leginkább rászoruló betegek kerüljenek BMD-mérésre és kezelésre, így a beállított kezelések költségghatékonyasága nő. Szakít azzal a dogmával, hogy minden nőben a menopausa beálltával, illetve néhány éven belül el kell végezni a csontsűrűség mérést, ami Magyarországon is alaptétel, annak ismeretében is, hogy ez a rendelkezésre álló mérési kapacitás mellett, hasonlóan a fejlett világ más országaihoz, nálunk is lehetetlen. Különbséget tesz az osteoporosis BMD szerinti diagnosztikus küszöbe (T-score $\leq -2,5$) és az intervenció küszöb között, más szavakkal, nem minden $-2,5$ alatti T-score-ral rendelkező beteg kezelése indokolt, ha az nem társul a 10 éves abszolút törési kockázat intervenció küszöböt meghaladó értékével.

A 2. táblázat bemutatja egy 55 éves, klinikai kockázati tényezőkkel nem sújtott nő osteoporosis-irányú ellátásának megítélését a FRAX® rendszer angol alkalmazása szerint. Látható, hogy egy klinikai töréskockázati tényezővel nem sújtott postmenopausás nőben először 69 éves korában tartja a rendszer indokoltnak a csontsűrűség mérésének elvégzését. Ekkor kiderülhet az osteoporoticus tartományba eső femurnyak T-score-értéke, de a kezelést a rendszer nem tartja indokoltnak. Még 75 éves korban, 7,6%-os 10 éves abszolút csípőtáji és törési kockázattal sem indokolt a kezelés, csak akkor, ha közben osteoporoticus eredetű törést szenvedett a beteg. Az adatok ilyen megítélése jelentősen eltér az érvényes hazai ajánlásoktól. Gyakorlatilag a törés nélküli osteoporosis mint kezelendő betegség létezését vitatja, a klinikai kockázati tényező nélküli betegben csak a legsúlyosabb szövődmény bekövetkezte vagy az egyéb klinikai kockázati tényezők halmozódása kap szerepet a kezelés javallatának felállításában, a másodlagos megelőzés alulértékelt. Véleményem szerint ez a megítélés a költségghatékonyasági szempontok szélsőséges alkalmazását példázza.

A National Osteoporosis Foundation (NOF) által kidolgozott új osteoporosis-ellátási irányelv más gyakorlattal építette be a FRAX[®] által kalkulált 10 éves abszolút törési kockázatot az Amerikai Egyesült Államokban [27]. A NOF-ajánlás szerint a megelőző csípőtáji combcsonttörés és/vagy csigolyatörés (a klinikai és morfológiai egyaránt) önmagában kezelési javallat, csakúgy, mint a $-2,5$ vagy az alatti BMD-T-score-érték, férfiakban és nőkben egyaránt. A $-1,0$ vagy e feletti T-score-érték esetén kezelés nem szükséges. A kétféle említett T-score közötti alacsony csonttömeg (osteopenia) tartományban a kezelés ajánlása a FRAX[®] által kalkulált 10 éves abszolút töréskockázat szerint javasolt [28]. Ha az összes nagy osteoporoticus törés 10 éves abszolút kockázata 20% vagy e feletti és/vagy a 10 éves abszolút csípőtáji törési kockázat 3% vagy e feletti, akkor megelőző törés nélkül is ajánlott a kezelés bevezetése. Ez az alkalmazás ugyancsak farmakoökonomiai számításokat vesz figyelembe, de nem a fölösleges kezelések pazarló volta, hanem az elmaradt kezelések következtében keletkező törések többletköltségének oldaláról. A rövid távú abszolút töréskockázat alkalmazását leszűkíti azokra az esetekre, amikor eltérés van a BMD-érték és a klinikai kockázati tényezők alapján kalkulált töréskockázat között.

Megbeszélés

A klinikai adatokat felhasználó töréskockázat becslésen alapuló betegkiválasztással már korábban is történt próbálkozás. *Black és mtsai* 2001-ben egyszerű, hat klinikai tényezőt tartalmazó score-rendszert (fracture index) javasoltak, amelyet a proximális femurrész BMD-score egészített ki [29]. A hat klinikai tényező alapján számolt legkisebb és legnagyobb pontszámú betegcsoport között 14-szeres különbség volt a csípőtáji femurtörés ötéves kockázatában. Ha a BMD-T-score-értéket is szerepeltették a modellben, akkor a különbség 22-szeresre növekedett. Bár a fracture index alkalmazásnak tűnt a törés által leginkább veszélyeztetett beteg kiválasztására, a módszer mégsem terjedt el a klinikai gyakorlatban. A FRAX[®] rendszer nem pontszámmal, hanem százalékos értékben adja meg a kockázatot, ami a gyakorló orvos számára lényegesen jobban érthető információt ad a törésemény bekövetkezésének valódi esélyéről. Ez lehet az oka annak, hogy bár a figyelembe vett klinikai kockázati tényezők nagyon hasonlítanak a két rendszerben, a fracture index helyett a FRAX[®] klinikai használata terjed világszerte. Az adatok felhasználása azonban nem egységes, jelentős különbség van az Európában alkalmazott, egyes betegre számolt intervenciós és diagnosztikus küszöb alkalmazása és az amerikai, egységesített abszolút kockázathoz kötött döntéshozatal között. *Leslie és mtsai* egy közel 40 ezres kanadai népességben vizsgálták a FRAX[®] és a BMD szerint nagy kockázatú csoportba esők egyezőségét [30]. Eredményeik szerint a nagy osteo-

oporoticus törésekre vonatkozóan a 20%-os vagy e feletti kockázati csoportba esők 85%-ának BMD-értéke $-2,5$ alatti, és mindössze 0,2% azon betegek aránya, akikben a BMD a normális tartományba esik. A csípőtáji törésre vonatkozó nagy kockázatú – 3% vagy e feletti 10 éves abszolút töréskockázat – csoportban pedig kétharmadnak osteoporosis-tartományba esik a BMD-je, és a normális BMD előfordulása itt is 1% alatti. Véleményem szerint ezek az adatok azt jelzik, hogy a klinikai kockázati tényezők valójában nem függetlenek a csontsűrűség értékétől, tehát a $-2,5$ vagy ennél kisebb T-score-érték a betegek többségében jól jelzi a kezelés javallatát jelentő nagy töréskockázatot. Másrészt azonban van, a fenti adatok alapján körülbelül 14% olyan beteg, akiben a T-score az osteopeniás tartományba esik, töréskockázata azonban a klinikai tényezők alapján nagy. Az ő kezelésük indokolt és valószínűleg költséghatékony, az amerikai ajánlásnak megfelelően. Ezek alapján inkább az amerikai alkalmazás áll közelebb a hazai osteoporosis-ellátási szemlélethez, mint az Egyesült Királyságban és más európai országokban alkalmazott módszer. Az utóbbi felhasználásból a kis töréskockázatú, klinikai kockázati tényezők nélküli egyének csontmérésének és kezelésének halasztását tartom megfontolandó gyakorlatnak.

A FRAX[®] alkalmazhatóságának vizsgálatára a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek adatainak értékelése érdekes tapasztalatokat adhat. Ez az a betegség, amelyben az átlagnépességhez képest nagyobb BMD-érték paradox módon fokozott töréskockázattal társul [31]. Három prospektív, megfigyeléses vizsgálat adatainak összesített elemzéséből kiderül, hogy a 73 éves átlagéletkorú, 2-es típusú diabeteses betegekben mind a combnyak-BMD T-score-értéke, mind a FRAX[®] által számolt töréskockázat jó összefüggést mutat a valódi törés-előfordulással. Ugyanakkor azonban egy adott T-score-hoz a 2-es típusú diabeteses betegekben olyan töréskockázat társul, mint a 0,5 egységgel kisebb T-score-hoz a nem diabeteses egyénben. A FRAX[®] pedig alábecsüli az abszolút töréskockázatot [32]. Mivel a 2-es típusú diabetes előfordulása az amerikai idős népességben 17%-os [33], a FRAX[®] számolásnál a 2-es típusú diabetes mellitus fennállásának figyelembevétele sürgető feladat.

További megfontolást kíván egyes, igazoltan dózis-hatás összefüggést mutató klinikai kockázati tényezők – így a dohányzás, alkoholfogyasztás és glükokortikoidhasználat – figyelembevételének módja. A jelenlegi rendszerben igen/nem választ értékel a FRAX[®] rendszer, pedig jól ismert, hogy például a glükokortikoidkezelés esetében az alkalmazott adag összefügg a töréskockázat fokozódásának mértékével [34]. *Kanis és mtsai* megvizsgálták, hogy a glükokortikoid dózisának figyelembevétele lényegesen befolyásolja-e a FRAX[®] által számolt abszolút töréskockázatot, és azt találták, hogy napi 7,5 mg adag felett a megadott kockázatot annak 15%-ával növelni, 2,5 mg/nap alatt 20%-ával csökken-

teni kell [35]. A FRAX® rendszer tehát több részében is még javítható, kiegészíthető a pontosabb töréskockázat-becslés érdekében. Mivel pedig a töréskockázat becslése a népességre jellemző törés-előfordulási és halálozási adatokat használja fel, a FRAX® olyan dinamikus rendszer, amelyben ezeket a változó adatokat időközönként fel kell újítani. Az Amerikai Egyesült Államokban a korábban használt, 1989–1991-es epidemiológiai adatokat módosították a 2006-os adatokkal [36]. Mivel – hasonlóan a már korábban említett adatokhoz – az Amerikai Egyesült Államokban is csökkent az összes osteoporoticus törések és csípőtáji femurtörések előfordulási aránya, a 10 éves töréskockázatnak is csökkennie kell, bár az életkilátásoknak a jelzett időszakban bekövetkezett körülbelül féléves javulása kissé mérsékli ezt a csökkenést.

Végül, két olyan adatgyűjtési módszer van, amelyeknek eredményei erős bizonyítékkal szolgálhatnak a FRAX® töréskockázatot becselő rendszer klinikai gyakorlatban történő használhatóságáról. Az egyik a FRAX® által megadott kockázatok egyezőségének vizsgálata a valós törési adatokkal. *Bolland és mtsai* követéses vizsgálata szerint a FRAX® BMD nélkül alábecsüli az összes nagy osteoporoticus törés és túlbecsüli a csípőtáji femurtörés kockázatát, BMD-adatokkal együtt pedig mindkét becslés alatta van a valós törés-előfordulásnak [37]. A szerzők következtetése az, hogy a FRAX® rendszer nem tudta jobban elkülöníteni a törést szenvedők, illetve az azt elkerülő csoportját, mint az a törésbecslő rendszer, amelyik csak a BMD-t és az életkort veszi figyelembe.

A törésbecslésen alapuló megítélésnek hatása van a gyógyszerfejlesztésre is. 2007-ben lépett életbe a gyógyszerkészítmények hatásának értékelését szabályozó új irányelv [38], amely a fázis III vizsgálatokba történő beválogatást a töréskockázatok szerint javasolja. Ha jó a töréskockázatot becselő rendszer, akkor az várható, hogy a legjobb töréscsökkentő hatás abban a csoportban lesz észlelhető, amelyiknek a beválogatáskor a legnagyobb a klinikai adatok alapján (BMD nélkül vagy azzal együtt) számított töréskockázata. Egy 2005-ben közzétett adat az alendronát alkalmazásáról osteopeniás tartományba eső BMD-értékű, többszörös klinikai kockázati tényezőkkel rendelkező postmenopausás nők körében alátámasztani látszott az előbbi feltételezést [39]. Egy, az Amerikai Egyesült Államokban, 75 éves és idősebb nőkben indított, orális klodronátot alkalmazó fázis III vizsgálat elsődleges végpontjaként határozták meg beválogatáskor a FRAX® szerint számított, nagy osteoporoticus törésekre vonatkozóan 10 éves abszolút töréskockázat és a kezelés hatékonysága közötti összefüggés vizsgálatát [40]. Az eredmények igazolták a várakozást, nagyobb becsült töréskockázat esetén jelentősebb volt a törésszám csökkenése. Ha további prospektív vizsgálatok is megerősítik ezeket az eredményeket, az jelentős előrelépést jelenthet annak az irányelvnek az érvényesülésében, hogy a nagy töréskoc-

kázatu egyének eredményes kezelésére kell irányulnia a gyógyszerfejlesztésnek és a kezelési stratégiáknak. A kérdéskörnek a biszfoszfonátok alkalmazása területén különös jelentőséget ad az az ajánlás, amely az öt évnél hosszabban folytatandó biszfoszfonát- – a vizsgálatban az alendronát- – kezelést azon betegek körére javasolja szűkíteni, akiknek kiemelkedően nagy az elkövetkező évekre számolt abszolút töréskockázata [41].

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján a FRAX® rendszerrel történő töréskockázat-becslés az osteoporoticus betegek ellátásának részévé vált. Az adatok értelmezésére és felhasználására a klinikai döntéshozatalban még nem született hazai ajánlás, de remélhetően ez is bekövetkezik a közeli jövőben.

Irodalom

- [1] *Cummings, S. R., Melton, L. J.*: Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, 2002, 359 (9319), 1761–1767.
- [2] *Johnell, O., Kanis J. A.*: Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.*, 2005, 16, S3–S7.
- [3] *Péntek, M., Horváth, C., Boncz, I. és mtsai*: Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999–2003. *Osteoporos. Int.*, 2008, 19, 243–249.
- [4] *Keene, G. S., Parker, M. J., Pryor, G. A.*: Morbidity and mortality after hip fractures. *Br. Med. J.*, 1993, 307, 1248–1250.
- [5] *Center, J. R., Nguyen, T. V., Schneider, D. és mtsai*: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*, 1999, 393, 878–882.
- [6] *Cooper, C., Campion, G., Melton, L. J. III.*: Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos. Int.*, 1992, 2, 285–289.
- [7] *Haney, E. M., Chan, B. K., Diem, S. I. és mtsai*: Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch. Intern. Med.*, 2007, 167, 1246–1251.
- [8] *Ahlborg, H. G., Rosengren, B. E., Järvinen, T. P. és mtsai*: Prevalence of osteoporosis and incidence of hip fracture in women – secular trends over 30 years. *BMC Musculoskeletal Disord.*, 2010, 11, 48–54.
- [9] *Kannus, P., Niemi, S., Parkkari, J. és mtsai*: Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J. Bone Miner. Res.*, 2006, 21, 1836–1838.
- [10] *Schuit, S. C., van der Klift, M., Weel, A. E. és mtsai*: Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*, 2004, 34, 195–202.
- [11] *Delmas, P. D., Seeman, E.*: Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone*, 2004, 34, 599–604.
- [12] *Miller, P. D., Delmas, P. D., Huss, H. és mtsai*: Increases in hip and spine bone mineral density are predictive for vertebral antifracture efficacy with ibandronate. *Calcif. Tissue Int.*, 2010, 87, 305–313.
- [13] *Hans, D., Durosier, C., Kanis, J. A. és mtsai*: Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: the EPISSEM prospective cohort of 12,958 women. *J. Bone Miner. Res.*, 2008, 23, 1045–1051.
- [14] *Garnero, P.*: Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol. Diagn. Ther.*, 2008, 12, 157–170.
- [15] *Hui, S. L., Slemenda, C. W., Johnston, C. C.*: Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J. Clin. Invest.*, 1988, 81, 1804–1809.

- [16] *Center, J. R., Blenc, D., Nguyen, T. V. és mtsai*: Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA*, 2007, 297, 387–394.
- [17] *Kanis, J. A., Johansson, H., Oden, A. és mtsai*: A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*, 2004, 35, 1029–1037.
- [18] *Cumming, S. R., Black, D. M., Nevitt, M. C. és mtsai*: Risk factors for hip fracture in white women. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 767–773.
- [19] *Dargent-Molina, P., Favier, F., Grandjean, H. és mtsai*: Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet*, 1996, 348, 145–149.
- [20] *Kanis, J. A., Borgstrom, F., De Laet, C. és mtsai*: Assessment of fracture risk. *Osteoporos. Int.*, 2005, 16, 581–589.
- [21] *Cumming, S. R., Black, D. M., Rubin, S. M.*: Lifetime risk of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among Caucasian postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.*, 1989, 149, 2445–2448.
- [22] *Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A. és mtsai*: Long-term risk of osteoporotic fractures in Malmö. *Osteoporos. Int.*, 2000, 11, 669–674.
- [23] *Kanis, J. A., Borgstrom, F., De Laet, C. és mtsai*: Assessment of fracture risk. *Osteoporos. Int.*, 2005, 16, 581–589.
- [24] *Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H. és mtsai*: Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 2010, 21 (Suppl. 2), 407–413.
- [25] *Kanis, J. A., Oden, A., Johnell, O. és mtsai*: The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos. Int.*, 2007, 18, 1033–1044.
- [26] *Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H. és mtsai, National Osteoporosis Guideline Group*: Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos. Int.*, 2008, 19, 1395–1408.
- [27] *National Osteoporosis Foundation (NOF)*: Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, 2008. www.nof.org
- [28] *Watts, S. B., Siris, E. S., Cummings, S. R. és mtsai*: Filtering FRAX®. *Osteoporos. Int.*, 2010, 21, 537–541.
- [29] *Black, D. M., Steinbuch, M., Palermo, L. és mtsai*: An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.*, 2001, 12, 519–528.
- [30] *Leslie, W. D., Majumdar, S. R., Lix, L. M. és mtsai*: High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. *Osteoporos. Int.*, 2011. (közlés folyamatban)
- [31] *Vestergaard, P.*: Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.*, 2007, 18, 427–444.
- [32] *Schwartz, A. V., Vittinghoff, E., Bauer, D. C. és mtsai*: Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*, 2011, 305, 2184–2192.
- [33] *Cowie, C. C., Rust, K. F., Ford, E. S. és mtsai*: Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care*, 2009, 32, 287–294.
- [34] *Van Staa, T. P., Leufkens, H. G., Abenbaim, I. és mtsai*: Fracture and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatology*, 2000, 39, 1383–1389.
- [35] *Kanis, J. A., Johansson, H., Oden, A. és mtsai*: Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos. Int.*, 2011, 22, 809–816.
- [36] *Erttinger, B., Black, D. M., Dawson-Hughes, B. és mtsai*: Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX®. *Osteoporos. Int.*, 2010, 21, 25–33.
- [37] *Bolland, M. J., Siu, A. T., Mason, B. H. és mtsai*: Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J. Bone Miner. Res.*, 2011, 26, 420–427.
- [38] *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*: Guideline on the evaluation of medical products in the treatment of primary osteoporosis. CPMP/EWP/552/95/Rev2. London, CHMP.
- [39] *Quandt, S. A., Thompson, D. E., Schneider, D. L. és mtsai*: Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of –1.6 to –2.5 at the femoral neck: The Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin. Proc.*, 2005, 80, 343–349.
- [40] *McCloskey, E. V., Johansson, H., Oden, A. és mtsai*: Efficacy of clodronate on the risk of hip fracture in elderly women. *J. Bone Miner. Res.*, 2007, 22 (Suppl. 1), S46.
- [41] *Black, D. M., Schwartz, A. V., Ensrud, K. E. és mtsai*: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*, 2006, 296, 2927–2938.

(Szathmári Miklós dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: szatmik@bell.sote.hu)

Az Orvosi Hetilap 2011, 152, 1100. oldalán (27. szám) megjelent OH-KVÍZ-re egy helyes megfejtés érkezett.

A beküldő: *Dr. Németh-Csóka Mihály* (Budapest). A nyertesnek szívből gratulálunk. A nyereségét postán küldjük el.