

# Porównanie przydatności kalkulatora FRAX oraz Nguyena do oceny ryzyka złamania niskoenergetycznego oraz kwalifikacji do rozpoczęcia terapii u polskich kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

## *Utility of fracture risk calculation by FRAX and Nguyen algorithm for fracture risk assessment and qualification for therapy in Polish women with postmenopausal osteoporosis*

Joanna Dytfeld<sup>1</sup>, Michalina Marcinkowska<sup>1</sup>, Magdalena Ignaszak-Szczepaniak<sup>1</sup>, Ewelina Gowin<sup>1</sup>, Michał Michalak<sup>2</sup>, Wanda Horst-Sikorska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Jerzy Moczko

Przeгляд Menopauzalny 2011; 6: 473–479

### Streszczenie

**Wstęp:** Identyfikacja klinicznych czynników ryzyka złamania niskoenergetycznego może pomóc prawidłowo kwalifikować do leczenia chorych z osteoporozą. Pomocą mogą służyć kalkulatory ryzyka złamania.

**Cel pracy:** Ocena przydatności dostępnych narzędzi oceny ryzyka w kwalifikacji do leczenia przeciwzłamaniowego.

**Materiały i metody:** W badaniu wzięto udział 212 kobiet (średni wiek 67,4 ± 8,6 roku), pacjentek Poradni Endokrynologicznej, z rozpoznaną nieleczoną osteoporozą, w tym 143 z przebyłym złamaniem niskoenergetycznym. Zebrano wywiad pod kątem klinicznych czynników ryzyka złamania, dokonano badania przedmiotowego. Wykonano densytometrię bliższego końca kości udowej (BKKU) (LUNAR). Następnie dokonano kalkulacji 10-letniego ryzyka złamania przy użyciu dwóch kalkulatorów: FRAX-UK (hip/major) oraz Nguyena. Wartości ryzyka odniesiono do progów terapeutycznych rekomendowanych w Polsce: 3% dla ryzyka złamania BKKU oraz 20% dla całkowitego ryzyka złamania.

**Wyniki:** W grupie kobiet bez złamania FRAX hip wyniósł 1,7 ± 2,7%, Nguyen hip – 3,6% ± 3,9, FRAX major 8,1 ± 4,7%, Nguyen total – 14,8 ± 7,3%. U kobiet po złamaniu 20-procentowy próg ryzyka kwalifikujący do leczenia przekroczyło 9,0% pacjentek wg FRAX major, natomiast 67,8% wg Nguyena. Zgodność obu metod, czyli odsetek kobiet jednakowo kwalifikowanych do leczenia przez obie metody wyniósł dla całej grupy 6,6% dla ryzyka jakiegokolwiek złamania, a 22,1% dla ryzyka złamania BKKU.

#### Wnioski:

1. Upadki są istotnym czynnikiem ryzyka złamania niskoenergetycznego, nieujętych w rekomendowanym przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) kalkulatorze FRAX.
2. Ryzyko wyliczone za pomocą FRAX-UK pozwala na wyodrębnienie jedynie niewielkiego odsetka kobiet, które mimo przebytego złamania kwalifikują się do leczenia przeciwosteoporotycznego.
3. Należy rekomendować wprowadzenie polskiej wersji kalkulatorów ryzyka złamań.
4. Zgodność kalkulatora FRAX w wersji brytyjskiej oraz algorytmu Nguyena w kwalifikacji do leczenia przeciwzłamaniowego w Polsce jest niska.

**Słowa kluczowe:** osteoporoza, ryzyko złamania, upadki.

### Summary

**Objectives:** Identification of clinical risk factors for fracture may help to qualify patients with osteoporosis for treatment. Fracture risk calculators may be of assistance in this respect.

**Design:** To evaluate the utility of two risk calculators in qualification for anti-fracture treatment.

Adres do korespondencji:

Joanna Dytfeld, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 11 47, +48 606 833 132, faks +48 61 869 11 43, e-mail: dytfeld@poczta.onet.pl

**Materials and methods:** The study included 212 women (mean age 67.4 ±8.6 years), patients of the Endocrinology Outpatient Clinic diagnosed with osteoporosis, previously untreated. The group included 143 females with a history of low-energy fracture. All women were interviewed for clinical risk factors for fracture and underwent physical examination. Dual X-ray absorptiometry of the proximal femur was performed (LUNAR). The calculation of 10-year fracture risk was done using two calculators: FRAX (hip/major, UK version), and Nguyen's. Risk values were referred to thresholds for intervention recommended in Poland: > 3% for hip fracture risk and > 20% for the absolute fracture risk.

**Results:** Among women without a history of fracture, hip fracture risk by FRAX-hip and Nguyen was 1.7 ±2.7%, and 3.6 ±3.9%, respectively. Any fracture risk was 8.1 ±4.7% by FRAX, and 14.8 ±7.3% by Nguyen. In women after fracture, a 20% threshold of fracture risk that qualifies for treatment was met by 9.0% of patients if calculation was done using FRAX major, and 67.8% according to Nguyen total. Conformity – the percentage of women equally eligible to be treated by both methods – was 6.6% with any fracture risk and 22.1% with hip fracture risk.

**Conclusions:**

1. Falls are a significant risk factor for low-energy fractures, not included in WHO-recommended FRAX calculator.
2. Among Polish postmenopausal women, the fracture risk calculated using the UK version of FRAX allows to identify only a small percentage of women who, due to a history of fracture, are eligible for anti-osteoporotic treatment.
3. Introduction of the Polish version of a fracture risk calculator is recommended.
4. Conformity of UK-FRAX and Nguyen's calculators in qualification for the anti-fracture treatment in Poland is low.

**Key words:** osteoporosis, fracture risk, falls.

O ryzyku klinicznym osteoporozy stanowią przede wszystkim złamania niskoenergetyczne. Złamania – bliższego końca kości udowej (BKKU), dalszej przynasady kości promieniowej, trzonów kręgow – powodują istotną jednostkowo i społecznie niepełnosprawność, prowadzą do wzrostu nakładów finansowych na opiekę zdrowotną, a także zwiększają śmiertelność. Leczenie chorych z osteoporozą ma na celu zmniejszanie ryzyka złamania. Satysfakcjonujące wyniki leczenia zostaną osiągnięte, gdy chorych o wysokim ryzyku będzie można w wiarygodny sposób zidentyfikować i konsekwentnie leczyć. W ciągu ostatnich kilku lat sformułowano algorytmy pozwalające oszacować ryzyko złamania, także bez konieczności wykonywania densytometrii. Zostały one opracowane na podstawie obserwacji, że osoby z licznymi tzw. klinicznymi czynnikami ryzyka (m.in. niską masą ciała, złamaniem niskoenergetycznym własnym lub w rodzinie, steroidoterapią, paleniem papierosów, osteoporozą wtórną czy przebyłym złamaniem) mogą mieć porównywalne lub wyższe ryzyko złamania z osobami, których T-score jest mniejszy niż –2,5 SD (odchylenie standardowe; *standard deviation* – SD). Zaaprobowany przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) algorytm FRAX obejmuje szereg klinicznych czynników zwiększających ryzyko złamania niskoenergetycznego. Został on opracowany na podstawie 12 badań prospektywnych obejmujących ponad 60 tys. chorych, u których wystąpiło ok. 5 tys. złamań. Istnieje szereg wersji narodowych kalkulatora FRAX, a skąpe dane dotyczące częstości złamań niskoenergetycznych w Polsce spowodowały, że nie ma dotąd wersji polskiej. Polskie Forum Osteoporozy zaleca stosowanie kalkulatora brytyjskiego [1]. Innym kalkulatorem jest algorytm Nguyena i wsp. (określany także modelem Garvan lub nomogramem

Dubbo) powstały na podstawie australijskiego badania *Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study* (DOES) [2]. Oba narzędzia pozwalają liczbowo szacować ryzyko złamania, pomagając w podjęciu decyzji, czy chory kwalifikuje się do leczenia farmakologicznego osteoporozy. W Polsce zespół ekspertów zajmujących się leczeniem osteoporozy przyjął założenie, aby rozpoczynać farmakologiczną terapię przeciwzłamaniową, jeśli całkowite 10-letnie ryzyko złamania przekracza 20% lub 10-letnie ryzyko złamania BKKU wynosi 3% [3]. Jednym z czynników różniących oba kalkulatory jest obecność upadków w algorytmie Nguyena. Uważa się bowiem, że upadki – definiowane jako „niezamierzona zmiana pozycji, której efektem jest upadek na podłogę lub na niższy poziom” – w przewadze są bezpośrednią przyczyną złamań niskoenergetycznych [4]. Wynikają one z wielu przyczyn – osobniczych (np. niska masa mięśniowa u osób w podeszłym wieku, zaburzenia funkcji poznawczych, pogorszenie wzroku), jatrogennych (np. hipotonia ortostatyczna w trakcie leczenia hipotensyjnego), środowiskowych (śliskie powierzchnie w domu, niedostateczne oświetlenie itd.). Przynajmniej 1/3 osób po 65. r.ż. doznaje upadku raz w roku [5].

Celem pracy było porównanie przydatności kalkulatora FRAX oraz Nguyena do oceny ryzyka złamania oraz kwalifikowania do rozpoczęcia terapii u polskich kobiet z rozpoznaną osteoporozą w zależności od przebytego złamania niskoenergetycznego.

## Materiały i metody

Badaną grupę stanowiło 212 pacjentek w wieku pomenopauzalnym ze świeżo rozpoznaną osteoporozą – dotychczas bez leczenia – które skierowano z podejrzeniem osteoporozy do Poradni Endokrynologicznej

przy Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 2 w latach 2009–2011. W trakcie pierwszej wizyty dokonano pomiaru: ciężaru ciała ( $\pm 0,1$  kg) (w odzieży wierzchniej bez obuwia, z użyciem wagi elektronicznej), wzrostu ( $\pm 0,1$  cm) (stadiometr). Pytano także o wzrost maksymalny oraz obliczono ubytek wzrostu. Ubytek wzrostu przekraczający 4 cm uznawano za objaw przebytego złamania kompresyjnego trzonów kręgosłupa.

Badaną grupę podzielono na dwie podgrupy: chore bez złamania oraz ze złamaniem w wywiadzie. Na podstawie badania podmiotowego oceniano występowanie klinicznych czynników ryzyka osteoporozy. Czynniki uwzględniane w badaniu przedstawiono w tabeli I. U wszystkich chorych dokonano pomiaru gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) w bliższym końcu kości udowej przy użyciu metody rentgenowskiej absorpcjometrii dwuwiązkowej (*dual X-ray absorptiometry* – DEXA) aparatem LUNAR (Lunar DPX-L, Lunar Inc., Madison, WI, USA). W oparciu o kliniczne czynniki ryzyka oraz wartości BMD za pomocą kalkulatora FRAX dla każdej pacjentki obliczono 10-letnie całkowite ryzyko złamania (FRAX-BMD major) oraz ryzyko złamania BKKU (FRAX-BMD hip). Zgodnie z polskimi zaleceniami użyto kalkulatora brytyjskiego (dostępny na stronie <http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>).

Dla każdej pacjentki obliczono także ryzyko wystąpienia złamania BKKU (hip), jak i jakiegokolwiek złamania (total) za pomocą algorytmu Nguyena (obejmującego wiek, T-score z BKKU, przebyte złamanie oraz liczbę upadków) (dostępny na stronie <http://www.fractureriskcalculator.com>). Następnie odniesiono indywidualne wartości ryzyka do rekomendowanych w Polsce wartości będących wskazaniem do interwencji terapeutycznej w osteoporozie.

### Analiza statystyczna

Analizy statystycznej dokonano za pomocą programu Statistica 8.0 firmy StatSoft oraz Med. Calc 9.2. Testy statystyczne analizowano na poziomie istotności  $p < 0,05$ . Statystyki opisowe przedstawiono jako wartości średnie  $\pm$ SD. Zgodność rozkładu analizowanych grup z rozkładem normalnym analizowano testem Shapiro-Wilka. W przypadku niezgodności rozkładu danych z rozkładem normalnym obliczenia wykonano za pomocą testów nieparametrycznych. W celu porównania danych w skali nominalnej zastosowano test  $\chi^2$ . W celu oceny dokładności

diagnostycznej obu kalkulatorów przeprowadzono analizę ROC (*receiver operating characteristics*). Wyliczono pole pod krzywą (*area under curve* – AUC) w celu sprawdzenia użyteczności diagnostycznej obu analizowanych kalkulatorów. Dodatkowo obliczono czułość i specyficzność dla konkretnych punktów odcięcia ryzyka złamania kwalifikujących do interwencji terapeutycznej.

## Wyniki

### Kliniczne czynniki ryzyka

Charakterystykę grupy badanej z wyodrębnieniem grupy kobiet z uprzednio przeżytym złamaniem przedstawia tabela I. Średni wiek chorych wyniósł  $67,4 \pm 8,6$  roku. U wszystkich badanych kobiet wartości T-score były mniejsze niż  $-0,5$  SD i maksymalnie wyniosły  $-4,11$  SD. Wartości antropometryczne oraz densytometryczne nie różniły się istotnie między obiema grupami. Częstość występowania klinicznych czynników ryzyka złamania osteoporotycznego w obu podgrupach przedstawia tabela II.

### Dziesięcioletnie ryzyko złamania

Obliczone oboma algorytmami 10-letnie ryzyko złamania przedstawia tabela III. Ogólnie, ryzyka obliczone za pomocą algorytmu Nguyena były istotnie większe niż obliczone za pomocą kalkulatora FRAX. Podobnie, wartości ryzyka obliczone obiema metodami były większe u pacjentów z przeżytym złamaniem.

Tab. I. Charakterystyka grupy badanej

	Wartość średnia $\pm$ odchylenie standardowe	
	kobiety bez przebytego złamania (n = 69)	kobiety z przeżytym złamaniem (n = 143)
wiek [lata]	63,7 $\pm$ 8,9	69,2 $\pm$ 7,9
masa ciała [kg]	62,9 $\pm$ 10,6	62,2 $\pm$ 11,1
wzrost [cm]	160,3 $\pm$ 4,9	155 $\pm$ 6,2
BMD [g/cm <sup>2</sup> ] BKKU	0,794 $\pm$ 0,12	0,736 $\pm$ 0,09
T-score (SD) BKKU	-1,5 $\pm$ 1,0	-2,0 $\pm$ 0,81

BMD – gęstość mineralna kości (*bone mineral density*); BKKU – bliższy koniec kości udowej; SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*).

Tab. II. Występowanie czynników ryzyka złamania w grupie badanych kobiet

Czynnik ryzyka	Kobiety bez przebytego złamania (n = 69)	Kobiety z przeżytym złamaniem (n = 143)
złamanie u rodzica	7 (10,1%)	25 (17,4%)
upadek w poprzedzającym roku	12 (17,3%)	43 (30,0%)
steroidoterapia	4 (5,7%)	5 (3,4%)
reumatoidalne zapalenie stawów	2 (2,8%)	3 (2,0%)
palenie papierosów	4 (5,7%)	19 (13,2%)

### Ryzyko złamania a progi terapeutyczne

Obliczono procent kobiet przekraczający próg ryzyka decydujący o rozpoczęciu farmakoterapii. Dokonano kalkulacji dla całej grupy badanych kobiet i dla kobiet z przebyłym złamaniem. Wyniki analizy przedstawia tabela IV.

### Zgodność kalkulatora FRAX i Nguyena

Zgodność obu metod, czyli odsetek pacjentów jednocześnie kwalifikowanych do leczenia przez dwie metody, przedstawia tabela V.

### Analiza ROC

W celu oceny dokładności diagnostycznej obu kalkulatorów przeprowadzono analizę ROC. Zarówno w przypadku całkowitego ryzyka złamania, jak i dla ryzyka złamania BKKU AUC ROC było większe dla algorytmu Nguyena. Pola pod krzywą wyniosły wtedy: 0,825 [95-procentowy przedział ufności (95% confidence interval – 95% CI)

0,768–0,874] dla ryzyka ogólnego złamania i 0,836 (95% CI 0,779–0,883) dla ryzyka złamania BKKU. Dla algorytmu FRAX AUC wyniosło: 0,668 (95% CI 0,600–0,731) dla ryzyka ogólnego złamania oraz 0,513 (95% CI 0,443–0,582) dla ryzyka złamania BKKU (ryc. 1.). Różnica między AUC ROC dla ryzyka jakiegokolwiek złamania między oboma algorytmami była zatem istotna i wyniosła  $0,157 \pm 0,035$  ( $p < 0,0001$ ), podobnie jak dla ryzyka złamania BKKU –  $0,323 \pm 0,040$  ( $p < 0,0001$ ). Analiza ROC na podstawie analizowanych danych wskazała, że ogólnie przyjęte progi ryzyka, to jest: powyżej 20% dla całkowitego ryzyka złamania oraz powyżej 3% dla ryzyka złamania BKKU, nie były progami optymalnymi, biorąc pod uwagę czułość i swoistość analizowanych metod. Wyliczenia przedstawia tabela VI.

### Dyskusja

Starzenie się społeczeństw na całym świecie jest faktem. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że aktualnie na świecie jest ponad 600 mln osób powyżej 60. r.ż.; liczba ta podwoi się do roku 2025 i osiągnie 2 mld

Tab. III. Dziesięcioletnie ryzyko złamaniaiskoenergetycznego wyliczone kalkulatorami FRAX oraz Nguyena

	Kobiety bez przebytego złamania (n = 69)	Kobiety z przebyłym złamaniem (n = 143)	Istotność statystyczna
10-letnie ryzyko złamania BKKU (FRAX hip)	1,7 ±2,7	2,7% ±4,5	NS
10-letnie ryzyko jakiegokolwiek złamania (FRAX major)	8,1 ±4,7	11,7% ±7,2	< 0,001
10-letnie ryzyko złamania BKKU wg Nguyena (Nguyen hip)	3,6 ±3,9	18,7% ±22,6	< 0,001
10-letnie ryzyko jakiegokolwiek złamania wg Nguyena (Nguyen total)	14,8 ±7,3	30,1% ±17,4	< 0,001

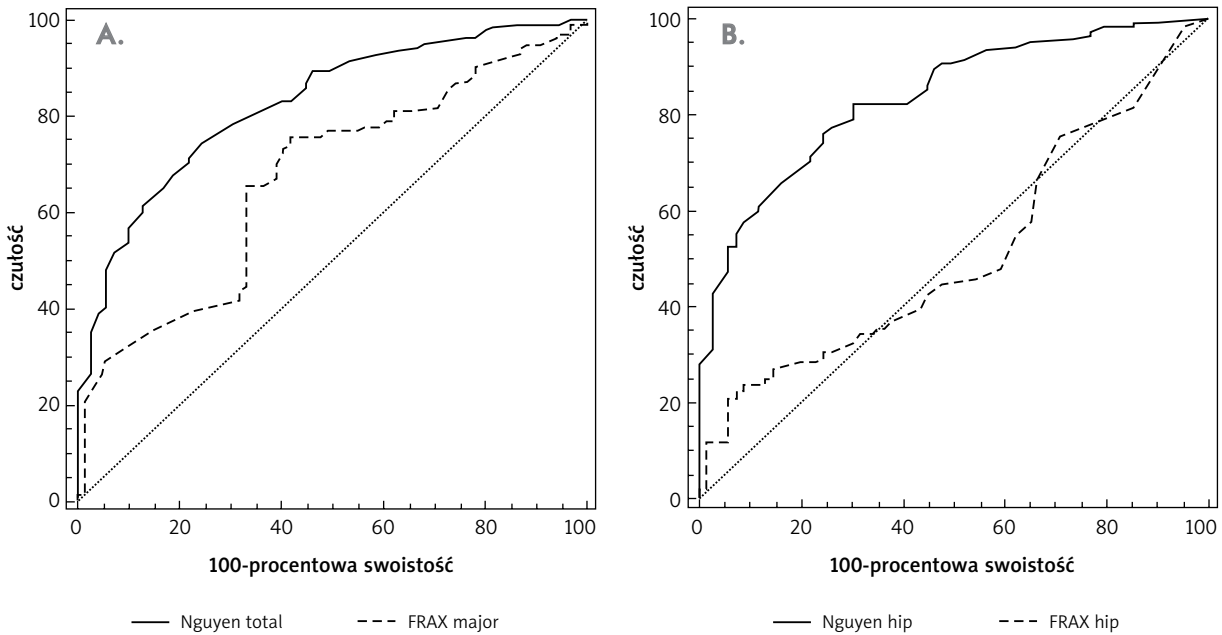
NS – nieistotnie statystycznie.

Tab. IV. Odsetek kobiet kwalifikujących się do leczenia na podstawie obliczonego ryzyka

Odsetek kobiet w danej podgrupie przekraczających próg terapeutyczny	Kobiety bez przebytego złamania (n = 69)	Kobiety z przebyłym złamaniem (n = 143)
FRAX major > 20%	1,4% (1)	9,0% (13)
Nguyen total > 20%	18,8% (13)	67,8% (97)
FRAX hip > 3%	14,4% (10)	27,2% (39)
Nguyen hip > 3%	40,5% (28)	82,5% (118)

Tab. V. Zgodność obu użytych kalkulatorów ryzyka złamania w kwalifikacji do leczenia przeciwzłamaniowego

	Wszystkie kobiety	Kobiety bez przebytego złamania	Kobiety z przebyłym złamaniem
procent (liczba) pacjentek jednakowo zakwalifikowanych do leczenia przez obie metody	ryzyko jakiegokolwiek złamania (FRAX major i Nguyen total) > 20%	6,6% (14)	1,5% (1)
	ryzyko złamania BKKU (FRAX hip i Nguyen hip) > 3%	22,1% (47)	11,6% (8)
procent (liczba) pacjentek jednakowo niezakwalifikowanych do leczenia przez obie metody	ryzyko jakiegokolwiek złamania (FRAX major i Nguyen total) < 20%	48,1% (102)	81,2% (56)
	ryzyko złamania BKKU (FRAX hip i Nguyen hip) < 3%	30,1% (64)	56,5% (39)



**Ryc. 1A–B.** Krzywa ROC dla algorytmu Nguyena oraz kalkulatora FRAX w całej grupie badanych kobiet. A. Dla ryzyka jakiegokolwiek złamania niskoenergetycznego. B. Dla ryzyka złamania BKKU

**Tab. VI.** Czułość i swoistość kalkulatora FRAX i Nguyena oraz proponowane optymalne progi odcięcia

Metoda	Próg	Czułość	Swoistość	Uzyskany próg optymalny	Czułość	Swoistość
Nguyen total	> 20%	67,8%	81,2%	> 18	74,8%	75,4%
FRAX major	> 20%	9,1%	98,6%	> 7,2	75,5%	57,9%
Nguyen hip	> 3%	82,5%	59,4%	> 3,5	82,5%	69,6%
FRAX hip	> 3%	27,3%	85,5%	> 4,8	20,3%	94,2%

w roku 2050 – kiedy to osób powyżej 60 r.ż. będzie więcej niż osób do 15. r.ż. [6].

Głównymi przyczynami śmiertelności są choroby przewlekłe, w tym osteoporoza dotykająca w przeważającej części kobiety. W 1990 r. zanotowano 1,6 mln złamań BKKU na całym świecie. Szacuje się, że do roku 2050 liczba ta wzrośnie do 6 mln [7]. Złamania osteoporotyczne są obciążone 12–20-procentową śmiertelnością roczną [8]. W obliczu przedstawionych liczb, identyfikacja chorych zagrożonych złamaniem jest istotna, zarówno w wymiarze jednostkowym, jak i społecznym. Podjęcie decyzji terapeutycznych spoczywa na lekarzu podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) lub na specjalście leczenia osteoporozy. Lekarz POZ nie dysponuje wieloma możliwościami diagnostycznymi, w tym densytometrią. W odpowiedzi na pytanie, kogo leczyć, wystarcza jednak wielokrotnie znajomość czynników ryzyka złamania, a więc dokładnie zebrany wywiad.

Ostatnie opublikowane europejskie wytyczne z 2008 r. dotyczące rozpoznawania i leczenia osteoporozy mówią, że najważniejsze znaczenie dla właściwego postępowania u kobiet z osteoporozą ma uwzględnienie współwystępujących klinicznych czynników ryzyka zła-

mania [9]. W niniejszej pracy, analizując dane 212 kobiet ze zdiagnozowaną klinicznie i densytometrycznie osteoporozą, porównano 2 dostępne kalkulatory 10-letniego ryzyka złamań. Ich wartości okazały się istotnie różne, zarówno dla jakiegokolwiek złamania, jak i złamania BKKU. Dotyczyło to całej badanej grupy oraz obu wyodrębnionych w niej podgrup – kobiet z przebyłym złamaniem oraz bez niego. Za wyjątkiem FRAX hip dotyczących ryzyka złamania BKKU różnice były istotne statystycznie. Większe wartości wyliczone z nomogramu Nguyena w porównaniu z kalkulatorem FRAX można tłumaczyć dużym wpływem upadków, które nie są brane pod uwagę we FRAX, oraz braku walidacji brytyjskiej wersji FRAX dla populacji polskiej. Czerwiński i wsp. w pracy retrospektywnie oceniającej zgodność kalkulacji FRAX z rzeczywistą częstością złamań w grupie 501 polskich kobiet oszacowali, że brytyjska wersja FRAX zawyża ryzyko złamania prawie dwukrotnie [10]. Było to szczególnie widoczne przy niższych wyliczonych wartościach ryzyka. Spostrzeżenia podobne do przedstawionych w niniejszej pracy wykazali także inni autorzy, którzy badając polskie kobiety, korzystali z amerykańskiej wersji FRAX (US Caucasian) [11].

Dysproporcje między wartościami ryzyka wyliczonymi przez FRAX a Nguyena były tu nieco mniejsze, ale ciągle większe w przypadku stosowania algorytmu australijskiego. Podobnie Sandhu i wsp., analizując niewielką próbkę pacjentów australijskich, zanotowali mniejsze ryzyko złamania wyliczone wersją brytyjską FRAX w porównaniu z modelem Garvan, jakkolwiek oceniana retrospektywnie dokładność w przewidywaniu złamania była dla kobiet podobna w przypadku obu kalkulatorów [12].

Wartym zanotowania jest fakt, że autorki pracy dokonały analogicznej analizy, wyliczając 10-letnie ryzyko złamania u polskich kobiet z osteoporozą za pomocą wersji francuskiej FRAX, z uwagi na zbliżone dostępne wówczas dane dotyczące częstości złamań we Francji i w Polsce [13, 14]. Wartości ryzyka liczone tą wersją były ogólnie mniejsze niż uzyskane z wersji brytyjskiej. Użycie innych wersji FRAX (hiszpańskiej, włoskiej) dla populacji polskiej również dawało wartości ryzyka mniejsze niż użycie wariantu brytyjskiego [15]. Różnice mogą wynikać choćby z faktu, że szacowana częstość złamań szyjki kości udowej w Polsce jest różna wg różnych źródeł (165–280/100 000) [16, 17], jednak mniejsza niż w Wielkiej Brytanii (372/100 000) [18].

Dokonana analiza udowadnia, że w całej grupie badanych kobiet, biorąc pod uwagę zarówno 10-letnie ryzyko jakiegokolwiek złamania, jak i złamania BKKU, odpowiednio 20-procentowy oraz 3-procentowy próg ryzyka kwalifikujący do leczenia przekraczał mniejszy odsetek kobiet, jeśli liczone było ono za pomocą kalkulatora FRAX, w stosunku do metody Nguyena. Różnice te osiągały istotność statystyczną. Równie duża dysproporcja istnieje w odniesieniu do kobiet po przebytych złamaniach, gdzie ryzyko 10-letnie wyliczone za pomocą algorytmu Nguyena było większe i wskazywało na zasadność leczenia częściej, niż wynikało to z kalkulacji wg FRAX.

Analiza retrospektywna wg FRAX wskazywała, że mimo przebytego złamania do leczenia nie kwalifikowało się aż 91% kobiet, z uwagi na małe ryzyko jakiegokolwiek złamania oraz 72,8% kobiet z uwagi na nieprzekraczające 3% ryzyko złamania BKKU. Wartości te wg Nguyena mniej odbiegały od prawdy (rzeczywistych wskazań do leczenia z powodu złamania) i wyniosły odpowiednio 32,2% i 17,5%.

Okazało się zatem, że brytyjska wersja FRAX w istotny sposób nie doszacowuje odsetka kobiet, które powinny być leczone farmakologicznie. Obrazują to rezultaty uzyskiwane wśród kobiet, które doznały już złamania, co jest równoznaczne z rozpoznaniem osteoporozy oraz automatycznym wskazaniem do wdrożenia terapii przeciwzłamaniowej. Tak niska skuteczność brytyjskiej wersji kalkulatora FRAX – potwierdzona analizą ROC – jest zaskakująca. Inni autorzy wykazywali także podobne dysproporcje, jednak nie aż tak wysokie. Pole pod krzywą ROC dla oceny 10-letniego ryzyka jakiegokolwiek złamania w przypadku FRAX major wyniosło tylko 0,668 (95% CI 0,600–0,731).

Kalkulator FRAX nie jest narzędziem idealnym. Wy tłumaczeniem braku precyzyjności może być fakt, że nie został jako narzędzie poddany walidacji w interwencyjnych badaniach z randomizacją, gdzie na podstawie opartych na nim wyliczeń kwalifikowano by chorych do leczenia. Poza tym nie uwzględnia liczby i rodzaju przebytych złamań, innego miejsca pomiaru niż BKKU, a także dawki przyjmowanych glikokortykosteroidów, czasu trwania nałogu palenia czy markerów obrotu kostnego. Kalkulator FRAX został opracowany na podstawie wiarygodnych badań obejmujących dużą populację, dys-traktory go opisujące są liczne i zależą od umiejętności zbierania wywiadu przez lekarza. Z kolei upadki zawarte w nomogramie Nguyena raportuje pacjent.

Analiza ROC wskazała jednak na większą przydatność algorytmu Nguyena nad kalkulatorem FRAX w odniesieniu do ryzyka jakiegokolwiek złamania, jak i złamania BKKU w badanej grupie chorych. Jego zastosowanie w Polsce, leżącej w zupełnie innej szerokości geograficznej, reprezentującej inne ryzyko złamania, musi jednak budzić wątpliwości. Na korzyść algorytmu Dubbo przemawia jednak praca Langsetmo i wsp., w której – po dokonaniu zewnętrznej walidacji tego algorytmu wśród liczącej ponad 5500 próbkę pacjentów z Kanady – autorzy potwierdzili jej użyteczność w dyskryminacji ryzyka złamania [19].

W świetle przytoczonych danych, dyskusyjna pozostaje zatem zgodność obu metod, która w całej badanej próbie okazała się bardzo mała, sięgająca 7%, a u kobiet po złamaniu 9%. Nie można porównać rezultatów zgodności do analogicznych danych cytowanych autorów dotyczących tego zagadnienia [11], gdyż wartość tę liczone inną metodą. Autorki niniejszej pracy zgodność zinterpretowały w najprostszy sposób – jako odsetek kobiet jednakowo kwalifikowanych do leczenia przez obie metody. Największa zgodność została udowodniona dla ryzyka złamania BKKU, zatem złamania najbardziej obciążającego klinicznie, społecznie i ekonomicznie.

Z drugiej strony należy zadać pytanie, do jakich wartości progów terapeutycznych powinno odnosić się w Polsce. Zalecenia Wielodyscyplinarnej Grupy Roboczej dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie mówią, aby włączać leczenie, jeśli całkowite 10-letnie ryzyko złamania przekracza 20%. Natomiast Polskie Forum Osteoporozy mówi o ryzyku całkowitym złamania (10-RCZ): 8% – małym, 8–14% średnim i przekraczającym 14% – dużym, wymagającym leczenia [20]. Oprócz tego można spotkać kryteria rekomendujące wdrożenie leczenia w zależności od wieku: w grupie 50–59 lat, jeśli 10-letnie ryzyko przekracza 10%, w grupie 60–69 lat – od 15%, w grupie 70–79 lat – od 20%, a w grupie > 80. r.ż. – jeśli przekracza 25% [21]. Należy pamiętać, że przyjęcie progów 20-procentowego ryzyka złamania jako kryterium interwencji leczniczej podyktowane jest wymogami ekonomicznymi opartymi na wyliczeniach z dziedziny farmakoekonomiki i różni się w za-



leżności od kraju (w Wielkiej Brytanii próg rozważany w celu kwalifikacji do leczenia to > 7,5%) [22]. Z drugiej strony decyzja dotycząca leczenia w osteoporozie musi być podjęta indywidualnie i obejmować kontekst szerszy niż nawet najbardziej doskonały kalkulator ryzyka złamania. Obliczenia przedstawione w powyższej pracy pokazały, że progiem o najwyższej czułości i swoistości w kwalifikacji do leczenia przeciwzłamaniowego w grupie polskich kobiet z osteoporozą pomenopauzalną są wartości ryzyka – 7,2% (zamiast 20%) dla FRAX major oraz 4,8% (zamiast 3%) dla FRAX hip.

Przeprowadzone wyliczenia potwierdzają fakt, że przebyte złamanie zwiększa ryzyko kolejnego. Wydaje się jednak, że znaczenie upadków jest równie ważne. W analizie wykazano, że osoby ze złamaniem w wywiadzie częściej notowały upadki w roku poprzedzającym badanie. Częstość występowania upadków w całej badanej grupie wyniosła ok. 30%, zatem są one czynnikiem, który koniecznie należy brać pod uwagę. Analogicznie do złamania, także upadek zwiększa ryzyko kolejnego. Dla istotnego odsetka chorych upadki powtarzają się kilka razy w roku. Mimo że nie każdy kończy się złamaniem, większość złamań poprzedzona jest upadkiem (90–100% złamań pozakręgowych, 25% złamań kręgosłupa). Upadki i ich następstwa generują koszty. Analizy z USA wykazały, że sięgają one 19 mld dolarów [23]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że nie ma twardych dowodów potwierdzających skuteczność zapobiegania złamaniom poprzez profilaktykę upadków, co zapewne było powodem wyłączenia upadków z algorytmu FRAX.

Warto jednak zauważyć, że swoistość tego algorytmu w niniejszej pracy była mniejsza niż kalkulatora FRAX. Przy małej czułości kalkulator ten w znikomym stopniu generował wyniki fałszywie ujemne, czyli pomijał osoby, które kwalifikowały się do leczenia.

Jako wniosek z powyższych obserwacji można uznać stwierdzenie, że występuje pilna konieczność konstrukcji kalkulatora specyficznego dla Polski, a przynajmniej bardzo rozważne stosowanie wersji opartych na innych populacjach.

## Piśmiennictwo

1. Czerwiński E, Badurski J, Lorenc R, Osielec J. Wytyczne w sprawie diagnostyki osteoporozy i oceny ryzyka złamania w Polsce III Środkowoeuropejskiego Kongresu Osteoporozy i Osteoartrozy, XV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy. *Medycyna po Dyplomie* 2010; 1: 1-2.
2. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1431-44.
3. Lorenc RS, Głuszko P, Karczmarewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 9: 9-37.
4. Barrett-Connor E, Weiss TW, McHorney CA, et al. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2009; 20: 715-22.
5. Wert DM, Talkowski JB, Brach J, VanSwearingen J. Characteristics of walking, activity, fear of falling, and falls in community-dwelling older adults by residence. *J Geriatr Phys Ther* 2010; 33: 41-5.
6. <http://www.who.int/ageing/en/index.html>, dostęp 17.05. 2011 r.
7. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16 (Suppl 2): S3-7.
8. Leboime A, Confavreux CB, Mehsen N, et al. Osteoporosis and mortality. *Joint Bone Spine* 2010; 77 (Suppl 2): S107-12.
9. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al.; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428.
10. Czerwiński E, Kanis JA, Osielec J, et al. Evaluation of FRAX to characterise fracture risk in Poland. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2507-12.
11. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, et al. Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al.-Conformity between methods and their clinical utility. *Bone* 2010; 46: 1661-7.
12. Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, et al. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram. *Osteoporos Int* 2010; 21: 863-71.
13. Marcinkowska M, Ignaszak-Szczepaniak M, Wawrzyniak A i wsp. A discussion of the intervention thresholds in osteoporosis treatment in Poland. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 30-6.
14. Ignaszak-Szczepaniak M, Dytfeld J, Michalak M, et al. [Efficacy of densitometry and fracture risk assessment tool FRAX in making therapeutic decisions in osteoporosis – a study on female patients of university of medical sciences endocrinology outpatient clinic]. *Ginekol Pol* 2009; 80: 424-31.
15. Skowrońska-Jóźwiak E, Wójcicka A, Lorenc RS, Lewiński A. Ocena 10-letniego ryzyka złamań u kobiet po menopauzie z wykorzystaniem algorytmu FRAX™, znormalizowanego dla populacji Włoch, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. *Przeгляд Menopauzalny* 2010; 1: 17-22.
16. Jaworski M, Lorenc RS. Risk of hip fracture in Poland. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR206-10.
17. Czerwiński E, Kanis JA, Trybulec B, et al. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1363-7.
18. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR; IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1277-88.
19. Langsetmo L, Nguyen TV, Nguyen ND, et al.; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Independent external validation of nomograms for predicting risk of low-trauma fracture and hip fracture. *CMAJ* 2011; 183: E107-14.
20. [http://www.osteoporoza.pl/attachments/099\\_streszczenia.pdf](http://www.osteoporoza.pl/attachments/099_streszczenia.pdf), dostęp 17.5.2011 r.
21. [http://www.pfo.com.pl/plakat\\_pl.html](http://www.pfo.com.pl/plakat_pl.html), dostęp 17.5.2011 r.
22. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1395-408.
23. Stevens JA, Corso PS, Finkelstein EA, Miller TR. The costs of fatal and non-fatal falls among older adults. *Inj Prev* 2006; 12: 290-5.