

FRAX – modell för att beräkna 10-årsrisken för fraktur

Stöd i behandlingen av osteoporos, enligt preliminära svenska riktlinjer

HELENA JOHANSSON, statistiker, doktorand, enheten för geriatrisk, institutionen för medicin, Göteborgs universitet
helenajohansson@mbox319.swipnet.se

JOHN A KANIS, professor, human metabolism, WHO collaborating centre, University of Sheffield, England

ÖSTEN LJUNGGREN, professor, medicinkliniken, Akademiska

sjukhuset, Uppsala
OSKAR STRÖM, doktorand, institutionen för lärande, management och etik, Karolinska institutet, Stockholm

OLLE SVENSSON, professor, ortopedkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

DAN MELLSTRÖM, professor, osteoporosmottagningen, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Kvinnor och män i Sverige och Norge har de högsta kända riskerna för fraktur i kotor och höfter. Antalet osteoporosrelaterade frakturer i Sverige uppskattas till 70 000 per år. Både osteoporos- och frakturrisken ökar med åldern, och den demografiska utvecklingen med ett ökande antal äldre kommer att leda till ett större antal frakturer i framtiden. Läkemedel mot osteoporos är väldokumenterade i utredningar från SBU och Läkemedelsverket och kan minska risken för frakturer.

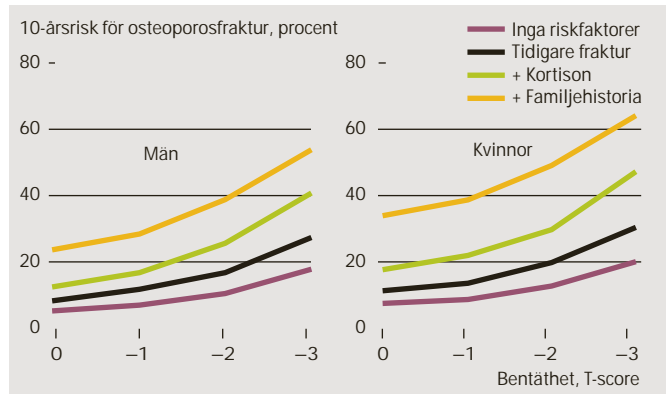
Underdiagnostiserad och underbehandlad folksjukdom

Osteoporos är en lika vanlig sjukdom som hypertoni hos äldre, men i motsats till hypertoni är endast en liten andel diagnostiserade och behandlade. Endast ett fåtal av dem som får höftfraktur behandlas med bisfosfonater [1]. Studier har visat att risken för fraktur är relaterad till låg bentäthet men även oberoende av bentäthet till riskfaktorer som ärftlighet för fraktur, egen tidigare fraktur, låg vikt, rökning och behandling med peroral kortisonmedicinering.

Eftersom behovet av utredning och behandling av osteoporos för att minska risken för frakturer är stort är det viktigt med ett instrument som kan underlätta att patienter med hög risk för fraktur utreds med bentäthetsmätning och sedan får behandling. I Sverige finns riktlinjer för behandling utfärdade av Läkemedelsverket <www.lakemedelsverket.se>. Dessa riktlinjer baseras på bentäthet och kliniska riskfaktorer för osteoporos.

FRAX

En expertgrupp inom Världshälsoorganisationen (WHO) under ledning av John A Kanis definierade sjukdomen osteoporos 1994 och publicerade 2008 en modell kallad FRAX för beräkning av sannolikheten för uppkomst av osteoporosfraktur



Figur 1. 10-årsrisk för osteoporotisk fraktur (höft-, klinisk kot-, överarms-, axel- och handledsfraktur) vid 65 års ålder och ett BMI på 24 kg/m² beräknad för olika bentäthet och olika kombinationer av riskfaktorer. (Med tillstånd från International Osteoporosis Foundation. Källa: <<http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/frax.html#frax-2>>).

och höftfraktur hos en individ under en kommande 10-årsperiod, i fortsättning kallad 10-årsrisken [2]. FRAX är i första hand utvecklat för att vara ett stöd för osteoporosutredning och frakturprevention inom primärvården men passar även för osteoporosvården inom ortopedi och geriatrik.

FRAX är väsentligen ett instrument för att bedöma frakturrisken och indikationen för farmakologisk intervention för att förebygga/behandla osteoporosfrakturer enligt de nya preliminära nationella riktlinjerna för behandling av osteoporos från Socialstyrelsen <<http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer/rorelseorganenssjukdomar>>.

FRAX utvecklades genom att riskfaktorer för fraktur studerades i ett projekt med populationsbaserade kohorter från Nordamerika, Asien, Australien och Europa, varav två från Göteborg. Analyserna baserades på 60 000 män och kvinnor och på 5 500 prospektiva frakturer. Resultaten har validerats med hjälp av elva oberoende kohorter med liknande geografisk fördelning och med mer än en miljon patientår [3]. Projektledningen fick tillstånd att använda originaldata från de olika kohorterna. Denna metod tillåter skattning av riskfaktorernas betydelse i relation till varandra och även den sammanlagda effekten av riskfaktorer plus bentäthetsmätning för frakturrisken. Användningen av originaldata minskar även risken för publiceringsbias.

Webbaserad algoritm baserad på riskfaktorer

FRAX är en webbaserad algoritm som beräknar 10-årsrisken för osteoporos- och höftfraktur hos män och kvinnor [4, 5]

■ sammanfattat

Risken för fraktur beräknas med FRAX för män och kvinnor, för olika åldrar, för olika BMI och med följande riskvariabler: tidigare osteoporotisk fraktur, höftfraktur hos föräldrar, aktuell rökning, längre tids peroral behandling med kortison någon gång i livet, förekomst av reumatoid artrit, förekomst av

andra sjukdomstillstånd som orsakar osteoporos, aktuell alkoholkonsumtion ≥ 3 enheter och bentäthetsmätning. **FRAX finns** fritt tillgängligt på Internet. **I denna artikel** beskrivs bakgrunden till FRAX och dess användning vid diagnostik och behandling av osteoporos.

TABELL 1. Risken (i procent) att få en osteoporosfraktur (höft-, klinisk kot-, överarms-, axel- eller handled-fraktur) inom 10 år enligt FRAX för en svensk kvinna. BMD = bentäthet. RA = reumatoid artrit.

	Ålder, år							
	50	55	60	65	70	75	80	85
Tidigare fraktur och BMD T-score $-2,0^a$	12	14	17	19	22	24	27	27
Kortisonanvändning och BMD T-score $-2,5^a$	13	16	20	24	28	32	35	33
Ärftlighet och BMD T-score $-2,5^a$	14	17	21	25	29	43	47	45
RA, rökning och BMD T-score $-2,5^a$	13	15	19	22	27	32	34	32
RA, alkohol och BMD T-score $-2,5^a$	14	16	20	24	29	34	38	37
Rökning, alkohol och BMD T-score $-2,5^a$	13	15	19	22	27	32	35	32
BMI 19, RA och BMD T-score $-2,5$	10	11	14	17	21	24	26	24
BMI 19, rökning och BMD T-score $-2,5$	9	10	13	15	19	21	22	20
BMI 19, alkohol och BMD T-score $-2,5$	9	11	14	16	20	23	25	24
Ingen riskfaktor ^{a, b}	4	5	8	10	14	19	26	29

^a Risken beräknad för BMI = 24.

^b Risken beräknad utan hänsyn till BMD.

och är fritt tillgänglig på Internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Verktöget används frekvent, och webbplatsen har i medeltal 200 000 träffar per dag. Metoden innefattar riskfaktorer som är enkla att ta fram för att skatta risken för att få fraktur inom 10 år. Denna skattning kan kompletteras med mätning av bentäthet i lårbenshals med DXA-teknik för att öka precisionen. FRAX använder Poissonmodeller för att skatta riskfaktorer för död och fraktur. Algoritmen ger 10-årsrisken för osteoporosfraktur (höft-, klinisk kot-, överarms-, axel- eller handledsfraktur) respektive höftfraktur. Några av faktorerna påverkar risken för såväl död som fraktur. Det gäller i synnerhet ålder, rökning och lag bentäthet.

Risken för fraktur beräknas för män och kvinnor, för olika åldrar, för olika BMI (beräknat efter vikt och längd) och med hjälp av följande riskvariabler:

- tidigare osteoporotisk fraktur
- höftfraktur hos föräldrar
- längre tids peroral behandling med kortison någon gång i livet
- förekomst av reumatoid artrit
- aktuell rökning
- alkoholkonsumtion, 3 eller fler enheter (8–10 g) per dag
- förekomst av andra sjukdomstillstånd som orsakar osteoporos (insulinbehandlad typ 1-diabetes, osteogenesis imperfecta, obehandlad långvarig hypertyreoidism, hypogonadism, tidig menopaus (<45 år), kronisk undernäring, malabsorption eller kronisk leversjukdom)
- bentäthet i lårbenshals.

Dessa variabler förs in på webbsidan. Bentäthet mätt i lårbenshalsen kan läggas in som g/cm^2 eller som WHO-justerat T-värde. När variablerna har lagts in ger beräkningen 10-årsrisken, som definierats i Figur 1.

Man bör observera att FRAX skiljer på reumatoid artrit och andra sjukdomstillstånd som orsakar osteoporos. Det beror på att reumatoid artrit har betydelse för risken för fraktur även när bentäthet finns i modellen. Det finns i dag inte tillräckliga bevis för att andra sjukdomstillstånd som orsakar osteoporos har betydelse för frakturrisken utöver det som lag bentäthet orsakar.

Vid beräkning av risken för fraktur med FRAX har riskfaktorerna betydelse utöver bentätheten. I Figur 1 visas 10-årsrisken för osteoporosfraktur för 65-åringar med olika riskfaktorer och olika bentäthet.

Risken för fraktur varierar i olika delar av världen [6]. Där-

för behöver FRAX anpassas till länder där epidemiologin för fraktur och död är känd. En modell, som är specifik för Sverige, har utvecklats. Frakturrisken för Sverige baseras på data från Malmö [7] och dödsrisken på SCB:s publikationer.

Gränser för behandling

Skattning av risken för fraktur är viktig när det gäller beslut om vem som ska få behandling mot osteoporos. Allt fler länder utvecklar nu riktlinjer för behandling baserat på risken för fraktur, däribland Storbritannien, USA, Kanada, Schweiz, Hongkong, Japan och Belgien. I USA tillämpas en gräns för behandling som baseras på såväl tidigare höft- eller kotfraktur som T-värde för bentäthet under $-2,5$ och 10-årsrisk för höft- respektive osteoporosfraktur beräknat med FRAX [8]. Gränsen för höftfrakturrisken är 3 procent och för osteoporosfrakturrisken 20 procent.

I Storbritannien baseras riktlinjerna för behandling på tidigare fraktur och 10-årsrisk för osteoporosfraktur. Gränsen för behandling är 8 procent vid 50 års ålder, därefter stiger den med åldern och är vid 80 års ålder 30 procent [9]. Strategin för att bestämma vem som ska ha behandling, baserat på risken för fraktur, har den attraktiva egenskapen att för varje individ som bedöms behöva behandling kommer de med samma kön och ålder som har högre risk för fraktur också att vara aktuella för behandling. Strategier som inte baseras på risk för fraktur har inte denna kvalitet.

Svenska riktlinjer

I Sverige är gällande riktlinjer från Läkemedelsverket för behandling mot osteoporos baserade på nedanstående riskfaktorer. Personer är aktuella för behandling när de har

- tidigare osteoporosrelaterad fraktur och lag bentäthet (T-score $<-2,0$)
- lag bentäthet (T-score $<-2,5$) och minst en annan stark riskfaktor eller minst två svaga riskfaktorer.

T-score beräknas som differensen mellan individens bentäthetsvärde och medelvärdet för unga kvinnor dividerat med standardavvikelsen för dessa.

Starka riskfaktorer är hög ålder, tidigare fraktur, kortisonbehandling och ärftlighet, medan svaga riskfaktorer är lågt BMI, rökning och tidig menopaus.

Dessa riktlinjer kan översättas till 10-årsrisker beräknade med den svenska FRAX-modellen. I FRAX-sammanhang är de starka riskfaktorerna representerade av hög ålder, tidigare

fraktur, kortisonanvändning och höftfraktur hos föräldrar, medan de svaga är representerade av lågt BMI (i beräkningen i Tabell I 19 kg/m²), rökning, reumatoid artrit och alkoholkonsumtion ≥ 3 enheter. FRAX-riskerna, som motsvarar alla olika kombinationer av riskfaktorer där behandling skulle sättas in enligt nuvarande riktlinjer, visas i Tabell I för olika åldrar.

Exempel på 10-årsrisker

Som förväntat ökade risken med åldern för alla scenarier. När det gäller kliniska riskfaktorer har ett lågt BMI minst betydelse för risken för fraktur. Ett lågt BMI är en etablerad riskfaktor för fraktur, men det mesta av risken fångas av bentäthetsmättet [10]. Informationen om BMI har därför litet värde vid bestämning av riktlinjer om bentäthet används samtidigt. Raden som innehåller T-score $-2,0$ visar att risken för fraktur i åldern >80 är lägre än för dem utan riskfaktorer med okänd bentäthet (sista raden). Även om T-score $-2,0$ är associerat med hög risk för fraktur vid unga år minskar betydelsen av detta T-score med åldern.

En 50-årig kvinna med en tidigare fraktur och ett T-score på $-2,0$ har tex en tre gånger så stor frakturrisik som en kvinna i samma ålder men utan riskfaktorer (12 mot 4 procent, Tabell I). Å andra sidan är risken för en 85-årig kvinna ungefär densamma i de två scenarierna. Denna situation uppkommer på grund av att medelvärdet för bentäthetens T-score för en kvinna över 80 år är $-2,4$, medan medelvärdet för en kvinna i 50-årsåldern är $-1,0$ [11]. Ovanstående jämförelser kan göras eftersom FRAX beräknar risken för fraktur baserat på olika faktorer. Dessa överväganden har tidigare varit svåra att göra.

Användning av bentäthetsmättet

Den bästa prediktionen av risken för fraktur erhålls genom att inkludera bentäthet, men också beräkning av risken för fraktur utan användning av bentäthet med hjälp av FRAX har ett rimligt prediktivt värde [3] och kan vara av betydelse för vidare remittering till bentäthetsmätning. En möjlig algoritm för användning av bentäthet visas i Figur 2. Den startar med en skattning av risken för fraktur med FRAX, där enbart riskfaktorerna utan bentäthet används. Några patienter har så hög risk att de kan behandlas utan bentäthetsmätning, dvs bentäthetsmätning behövs inte för att fatta beslut.

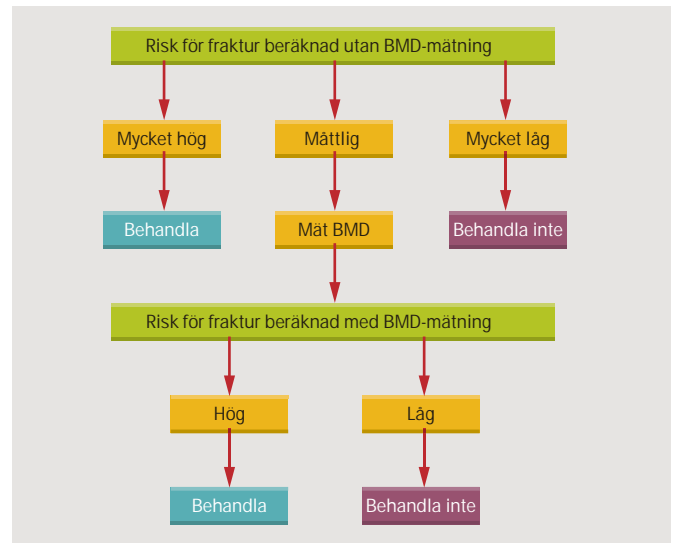
Det finns också en grupp patienter som har så låg risk att beslutet att inte behandla kan tas utan bentäthetsmätning. Mellan dessa två extremer ligger en tredje grupp som ligger nära gränsen för behandling, och här behövs bentäthetsmätning för att få en mer precis skattning av frakturrisken. När bentätheten mäts beräknas en ny risk för fraktur, och behovet av behandling bestäms med hjälp av denna nya riskberäkning. Sannolikheten för att omklassificeras är högre ju närmare gränsen som risken ligger [12].

Observera att denna algoritm berör indikationen för att inleda benspecifik behandling utan att klart ange slaget av behandling. Bentäthetsmätning av patienter med hög risk för fraktur enbart på basen av kliniska riskfaktorer kan vara av värde även för val av behandling och som utgångsvärde inför uppföljande bentäthetsmätningar.

Dessa exempel har konstruerats med hjälp av risker för fraktur som gäller kvinnor. Eftersom kostnadseffektiviteten för behandling av män är densamma som för kvinnor med samma risk [13] rekommenderas samma gränser för män som för kvinnor.

Validering av FRAX

Resultaten från FRAX-modellen, som grundar sig på världskohorten, har validerats mot ett stort antal kända osteoporos-



Figur 2. Beslutsprocess vid behandling av osteoporos. BMD = bentäthet. (Efter Kanis JA, et al [1], med tillstånd från WHO Collaborating Centre for Metabolic Diseases, University of Sheffield Medical School, UK.)

studier. Valideringskohorterna utgjorde 230 486 personer med över 1,2 miljoner personår. Kohorterna hade 3 286 höftfrakturer och 15 024 osteoporosfrakturer av annat slag. Resultaten i FRAX-modellen överensstämmer väl med resultaten i valideringskohorterna [3].

Begränsningar med FRAX

Användning av FRAX och skattning av risken för fraktur ersätter inte en klinisk bedömning. Flera av riskfaktorerna tar inte hänsyn till doseffekten utan ger risken för den meddelos som används. Det finns dock bevis för att effekten av alkoholvanor, rökning och användning av kortison för frakturrisken är dosberoende [14-16]. Dessutom ökar risken för fraktur med antalet tidigare frakturer [17, 18]. En speciell situation uppstår när den tidigare frakturen är en klinisk kotfraktur eftersom denna frakturtyp är en särskilt stark riskfaktor. I detta fall blir risken som beräknas med FRAX underskattad. Dessa olika begränsningar bör man känna till vid användning av FRAX i kliniken.

Flera andra riskfaktorer för fraktur är inte inkluderade i FRAX, tex biokemiska benmärkor, riskfaktorer för fall och tidigare medicinsk behandling. Anledningen är avsaknaden av tillräckligt stora internationella datamängder som skattningen av risk hade kunnat baseras på, men läkare kan ta hänsyn till dessa faktorer i sitt beslutsfattande.

För närvarande är FRAX begränsad till användning av bentäthet mätt i lårbenshalsen. Det beror på att data som användes för att utveckla FRAX var mest kompletta när det gällde detta mätt. Trots dessa begränsningar är FRAX ett hjälpmedel för att förbättra skattningen av frakturrisken för den individuella patienten med riskfaktorer enbart eller i kombination med bentäthet. Dessutom har studier visat att behandling är mer effektiv (relativt och absolut) ju högre risken är för fraktur beräknad med FRAX [19, 20].

Konklusion

WHO har publicerat en modell för beräkning av 10-årsrisken för fraktur (FRAX). Underlaget kommer från metaanalyser uppbyggda på kohorter där man haft bentäthet och riskfaktorer och följt uppkomna frakturer och där författarna haft till-

»Primärvård, ortopedi och geriatrik har i FRAX fått ett instrument för att ... avgöra vilka patienter med hög risk som bör utredas och behandlas.«

gång till originaldata i de olika kohorterna. FRAX är väl validerat. Den webbaserade FRAX används av både läkare och patienter för beräkning av framtida frakturrisik.

Myndigheter och läkemedelsbolag kommer att använda FRAX för att studera läkemedelsbehandling hos patienter med olika 10-årsrisk för fraktur. Vid hälsoekonomiska studier är FRAX ett viktigt instrument. England och USA har använt FRAX i sina nya nationella riktlinjer för utredning och behandling av osteoporos [8, 9]. I USA har tillämpning av FRAX lett till ökad behandling av äldre med osteoporos och frakturer och till nära 30 procents minskning av rekommenderad behandling av kvinnor mellan 50 och 60 år. Detta innebär

REFERENSER

1. Sjöberg C, Bladh L, Klintberg L, Mellström D, Ohlsson C, Wallerstedt SM. Treatment with fall-risk-increasing and fracture-preventing drugs before and after a hip fracture: an observational study. *Drugs Aging*. 2010;27(8):653-61.
2. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009;44(5):734-43.
3. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. 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(8):1033-46.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385-97.
5. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Geneva: WHO; 2007.
6. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Oglesby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res*. 2002;17(7):1237-44.
7. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembö I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):669-74.
8. Dawson-Hughes B. A revised clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2463-5.
9. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Ström O, Borgström F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1395-408.
10. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johansson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1330-8.
11. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int*. 1998;8(5):468-89.
12. Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Oglesby A, et al. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment – a test analysis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(6):906-13.
13. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgström F, Johansson H, De Laet C, et al. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int*. 2005;16(1):6-14.
14. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1383-9.
15. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):737-42.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):155-62.
17. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003;33(4):522-32.
18. Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, et al. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone*. 2003;33(4):505-13.
19. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Vasireddy S, Kayan K, Pande K, et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy – additional results from a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Osteoporos Int*. 2009;20(5):811-7.
20. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone*. 2009;44(6):1049-54.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Anders Odén, professor i biostatistik och en av upphovsmännen bakom FRAX, har bistått med vetenskaplig rådgivning i samband med artikelns tillkomst.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

Läkartidningen på Facebook

www.facebook.com/lakartidningen



Utmanande saklig

Läkartidningen