

- Acharya JN, Pacheco VH. Neurologic complications of hepatitis C. *The Neurologist* 2008;14:151-6.
- Lindhardt BØ. Kronisk hepatitis C virus-infektion. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2005;83:447-54.
- Galossi A, Guarisco R, Bellis L et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16:65-73.
- Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12:611-36.
- Craxi A, Laffi G, Zignego AL. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease. *Mol Aspects Med* 2008;29:85-95.
- Blackard JT, Kemmer N, Sherman KE. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology* 2006;44:15-22.
- Vassilopoulos D, Calabrese LH. Extrahepatic immunological complications of hepatitis C virus infection. *AIDS* 2005;19(suppl 3):S123-7.
- Monti G, Pioltelli P, Saccardo F et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005;165:101-5.
- Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2003;325:135-48.
- Hadziyannis SJ. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1997;4:9-28.
- Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M et al. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology* 2003;42:818-28.
- Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3696-706.

## Nyt onlineværktøj til bedømmelse af risiko for osteoporotisk fraktur

Bo Abrahamsen<sup>1,2</sup>, Katrine Hass Rubin<sup>1,3</sup> & Kim Brixen<sup>1,3</sup>

Risikoen for osteoporotiske knoglebrud afhænger ikke alene af knoglemineraltæthed (*bone mineral density* (BMD)), men i høj grad også af alder, køn og risikofaktorer. Det er hverken sundhedsøkonomisk fornuftigt, effektmæssigt veldokumenteret eller hensigtsmæssigt ud fra et patientsikkerhedsperspektiv at anvende antiosteoporotisk medicin til behandling af patienter, som har en lav risiko for osteoporotiske knoglebrud. Beslutningen om at iværksætte antiosteoporotisk behandling hviler på tilstedeværelsen af risikofaktorer kombineret med enten lav BMD eller med en tidligere lavenergifraktur.

Med WHO-arbejdsdefinitionen blev osteoporose i 1994 [1] defineret ved en reduktion i BMD på mere end 2,5 standardafvigelser (SD) under værdien hos raske unge voksne (T-score, kønsspecifik).

Den frakturrisiko, som en given reduktion i BMD medfører, er dog afhængig af alderen. En kvinde på 85 år med en T-score på -2,4 har således samme absolute risiko som en 60-årig kvinde med en svært nedsat T-score på -3,5. Patienter med høj alder, positiv familieanamnese, tobaksrygning med videre vil altså have en noget større frakturrisiko end, hvad BMD-T-scoren i sig selv kunne give indtryk af. Faldtendens eller forhold som hofteakselængde påvirker direkte frakturrisikoen og medieres ikke gennem BMD. Glukokortikoidbehandling medfører ganske vist en reduktion i BMD, men samtidig en ændret frakturterskel, så knoglebrud optræder ved højere BMD end vanligt. Et andet eksempel er effekten af tidligere knoglebrud på risikoen for hoftebrud. Her aftager effekten med stigende alder [2]. Endelig er beslutningen om at iværksætte behandling hos pa-

tienter i meget høj alder vanskelig: Nok er frakturrisikoen meget høj, men den forventede restlevetid kan være forkortet i en grad, så behandling ikke nødvendigvis er i patientens interesse.

Der er således et behov i den daglige klinik for metoder til mere præcist at anslå patienters risiko for osteoporotiske frakturer på baggrund af få, simple oplysninger.

### UDVIKLING AF FRAX

FRAX-værktøjet til risikostimering er udviklet af World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases ud fra en metaanalyse af data fra ni kohortestudier, der omfattede 46.340 personer (heraf 14.828 mænd) og 250.000 personår [3, 4]. De afledte risikogradier blev evalueret i 11 andre større kohortestudier. Modellen baserer sig på en tidshorisont for fraktur på ti år med justering for restlevetid. Der opereres i FRAX med to frakturestimer, nemlig risiko for hoftebrud og risiko for de vigtigste osteoporotiske brud (vertebral fraktur, humerusfraktur, underarmsfraktur og hoftefraktur). Der anvendes en fælles basismodel. Modellen er skaleret til de alders- og kønsspecifikke frakturnrater og mortalitetsrater, som gælder i de enkelte lande, idet alder, køn og BMD ikke relaterer sig til den samme frakturrisiko på tværs af geografi. Frakturrisikoen estimeres med udgangspunkt i følgende risikofaktorer: alder, køn, *body mass index*, tidligere brud, hoftebrud hos forældre, rygning, glukokortikoidbehandling, reumatoid arthritis, »sekundær osteoporose« (eller rettere: sygdomme, som øger risikoen for osteoporose) og alkoholindtagelse. Beregningen kan foretages med eller uden BMD.

### STATUSARTIKEL

1) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 2) Medicinsk Afdeling F, Gentofte Hospital, og 3) Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital

### KRITIK AF FRAX

Alene det forhold, at FRAX-modellen opskalerer frakturrestimatet efter alder, udgør en klar forbedring i forhold til den simple T-score. Muligheden for at skønne over den absolutte frem for den relative frakturrisiko er en klar fordel. En række forhold ved FRAX kan imidlertid kritiseres: Modellen giver kun mulighed for at beregne tiårsfrakturrisiko, hvilket nedsætter muligheden for ekstern validering, idet der kun foreligger få kohorter med ti års observationstid.

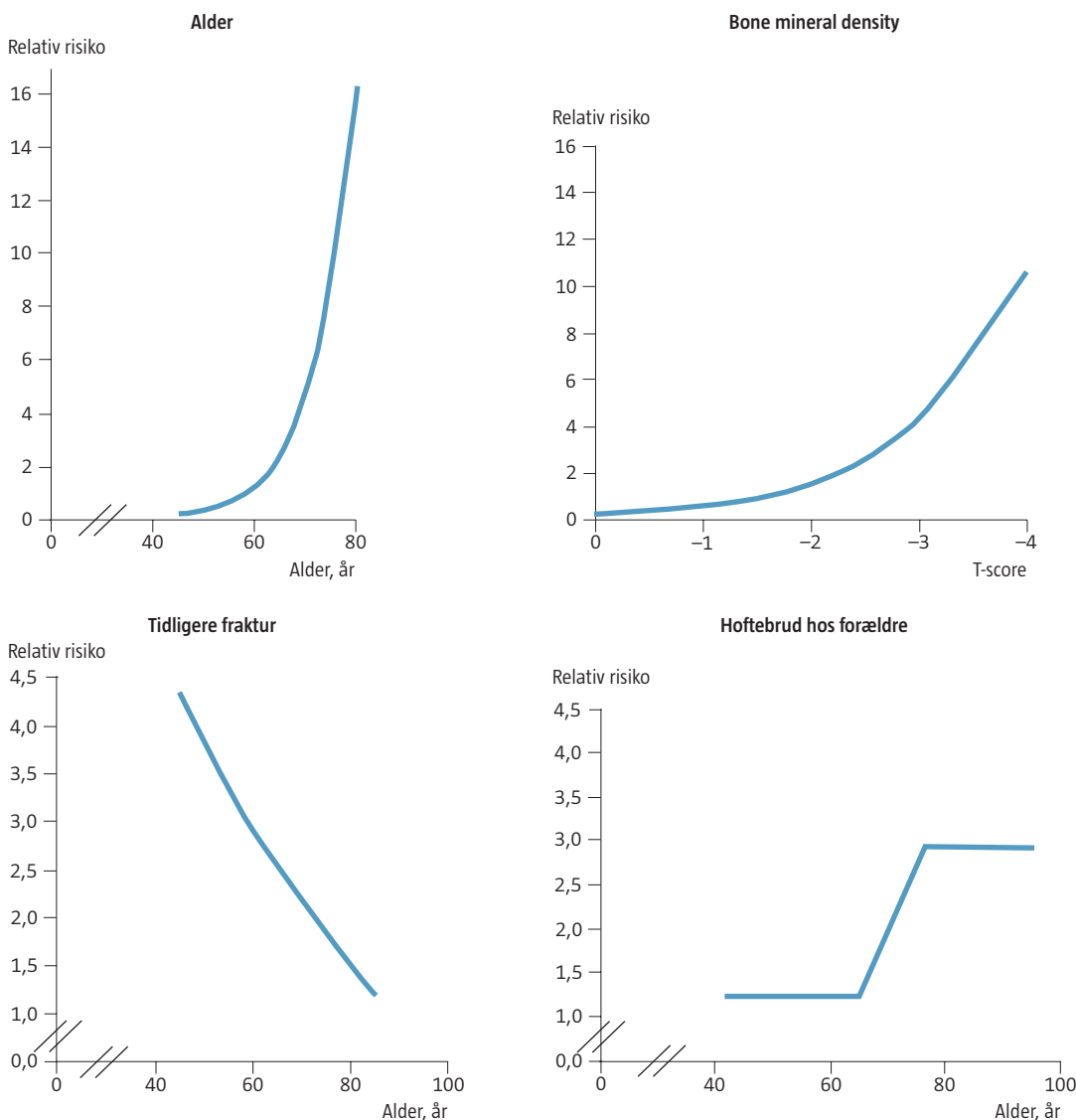
I den daglige diagnostik af osteoporose anvendes en kombination af lumbal og hofte-BMD, idet førstnævnte har væsentlige fejlkilder ved eksempelvis spondylartrose, mens sidstnævnte har større måleusikkerhed og kræver præcis positionering (rotation

af femur), ligesom målingen ikke kan anvendes diagnostisk hos patienter med bilateral hofteprotese eller osteosyntesemateriale. Lumbal BMD indgår imidlertid ikke i FRAX.

Inddelingen af risikofaktorer er ret groft kalibreret. Der skelnes således ikke mellem den anatomiske lokalisation af tidligere brud, og der tages ikke højde for, om de er af ny eller af ældre dato. Begge disse forhold har betydning for frakturrisikoen [5, 6]. Risikomodelen er på nogle områder en oversimplificering – der anvendes en dikotom risiko for mange variable, selv om en »dosis-effekt« er dokumenteret (**Figur 1**). Tilsvarende indgår »sekundær osteoporose« som ja/nej. Det betyder, at patienter med f.eks. samtidig tidlig menopause og tyreotoksikose tildeles

FIGUR 1

Illustration af hvordan kontinuerte risikofaktorer (alder og *bone mineral density*) og dikotomiserede risikofaktorer (familieanamnese, tidligere brud) anvendes i FRAX-modellen. Bemærk at modellen tager højde for, at effekten af familieanamnese og tidligere brud er forskellig for personer af forskellig alder. Y-aksen viser den relative risiko. I det endelige resultat, som er en absolut risiko, indgår yderligere risikofaktorer, ligesom der justeres for nationale frakturnrater og appliceres en nationalt specifik dødsfunktion.



samme risiko som patienter med den ene af tilstandene. Endvidere er antallet og sværhedsgraden af tidligere vertebrale frakturer stærkt relateret til risikoen for ny fraktur [7], men i FRAX kan man ikke angive antal, men alene tilstedeværelse eller fravær af tidligere knoglebrud.

En række lægemidler, som øger risikoen for frakturer, indgår ikke i modellen. Dette gælder f.eks. aromatasehæmmere og *gonadotropin-releasing hormone*-agonister. For patienter, som er i behandling med lægemidler mod osteoporose, kan risikoestimatet fra FRAX heller ikke anvendes. Det vides ikke, om modellen vil fungere pålideligt, hvis disse behandlinger sidestilles med »sekundær osteoporose«.

Selv om FRAX er defineret for mænd og kvinder i alderen 40-90 år, så indeholdt valideringskohorterne ganske få mænd [4], og modellen fungerer muligvis suboptimalt hos mænd [8].

WHO Collaborating Centre er villig til at foretage FRAX-beregninger på eksterne datasæt, men evaluering af FRAX er gjort noget vanskeligere af, at detaljerne i modellen ikke er offentliggjort. I en række uafhængige studier har man forsøgt at fastslå FRAX's ydeevne. Dette gælder bl.a. to kohortestudier, der begge fandt, at modellens ydeevne var acceptabel (*area under the receiver operating characteristic-curve* var henholdsvis 0,83 og 0,89 for hoftebrud) [9, 10].

Derimod fandt man i et amerikansk kohortestudium (Study of Osteoporotic Fractures), der omfattede 6.252 kvinder over 65 år, at prædiktions af tiårsfrakturrisiko ved hjælp af FRAX ikke var signifikant bedre end prædiktions ved BMD og alder alene [11]. I den franske OFELY-kohorte undervurderede FRAX den observerede frakturhyppighed hos ældre kvinder med lav BMD [12].

### DEN SUNDHEDSPOLITISKE BETYDNING AF FRAX

Hensigten med FRAX-værktøjet er at højne kvaliteten af den kliniske beslutningsproces i osteoporosebehandling. Sundhedspolitisk er FRAX blevet anvendt på meget forskellig vis i forskellige lande. I USA anvendes FRAX til at udvide behandlingsindikationen, således at behandling også tilbydes til patienter med osteopeni. Modsat anvendes FRAX i Storbritannien i væsentlig grad som en dæmper på behandlingsomfanget, idet algoritmen bruges til at begrænse adgangen til *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA). Argumentet for førstnævnte brug er, at en del frakturer forekommer hos personer med en T-score på over -2,5, og at denne patientgruppe udgør en »missed opportunity« for medicinsk forebyggelse [13]. Argumentet for den sidstnævnte anvendelse er at sikre en mere målrettet udnyttelse af DXA.

I Danmark anvendes der aktuelt en meget simpel



### WHO'S FRAX-VÆRKTØJ

Er et hjælpemiddel til at anslå den enkelte patients tiårsrisiko for osteoporotiske knoglebrud (hofte, ryg, underarm og skulder).

Absolut risiko. Korrektion for overdødelighed er indbygget i estimatet.

Kan anvendes med og uden oplysning om knoglemineraltæthed (BMD).

En universel risikomodel, som skaleres til de nationale aldersspecifikke frakturrater og dødelighedsrater. En dansk udgave blev lanceret til evaluering i september 2010.

Internetbaseret beregning, algoritmen er ikke publiceret i detaljer ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)).

Kan ikke benytte lumbal BMD i beregningen, kan ikke anvendes hos patienter, som er i medicinsk osteoporosebehandling, ser bort fra visse væsentlige risikofaktorer (f.eks. faldtendens), skelner ikke mellem prognostisk alvorlige og prognostisk mindre alvorligere tidligere brud, idet risikofaktorer anvendes dikotomt.

strategi for *case-finding*; hos post-menopausale kvinder bør tilstedeværelsen af en eller flere risikofaktorer medføre overvejelser om henvisning til DXA.

Denne strategi fungerer muligvis ikke optimalt, idet hele 8,7% af postmenopausale kvinder i Region Syddanmark med en lav FRAX-score (dvs. tiårsfrakturrisiko < 15%) bliver DXA-skannet, hvilket udgør op mod en tredjedel af de foretagne skanninger, mens kun 30,2% med en FRAX-score > 25% skannes [14]. FRAX-modellen indeholder ikke en stillingtagen til, hvilken tærskelværdi der bør gælde for henvisning til DXA, da det er et spørgsmål om, hvilke sundhedsressurser og prioritering der gør sig gældende i det enkelte land. FRAX som værktøj til målretning af DXA og behandling må evalueres lokalt.

### FRAX TIL DANMARK

En dansk version af FRAX bliver tilgængelig online i 2010. Det vil således være muligt for interesserede klinikere og forskere at afprøve en version af FRAX, der er skaleret til de danske aldersspecifikke frakturrater. Grundmodellen af FRAX er den samme i alle lande, således at den risikogradient, der er knyttet til en givet risikofaktor, er den samme på tværs af landegrænserne. Med til den nationale skalering hører, at der er taget højde både for frakturrater og dødelighed.

Raterne er beregnet af vores gruppe med udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens og Danmarks Statistiks tal, og de er korrigeret for genindlæggelser. Da der i raterne indgår frakturer hos personer, som er i behandling med antiosteoporotisk medicin, kan der være tale om en lille konservativ bias på risikoestimatet. I 2004 var 0,9% af 60+-årige mænd og 5,8% af 60+-årige kvinder i Danmark således i medicinsk osteoporosebehandling [15]. Modellen ligger forholdsvis tæt på den allerede eksisterende svenske version af FRAX, som vi tidligere har evalueret. Vertebrale frakturer i de fleste lande, inklusive

Danmark, underdiagnosticeres markant. For vertebrale frakturer er der således i stedet for Sundhedsstyrelsens tal brugt en estimeret rate, der er beregnet ud fra ratio mellem vertebrale frakturer og hoftefrakturer i aldersgrupperne i Malmø [16].

### ALTERNATIVER

Flere andre algoritmer er foreslået. *The Garvan risk calculator* angiver f.eks. både fem- og tiårsrisiko, og den giver en mere detaljeret graduering af risikofaktorerne, men den er kun valideret for Australien og kan ikke anvendes hos patienter over 60 år [17].

The QFractureScores [10] omfatter en større aldersspredning, flere risikofaktorer og giver mulighed for valgfrit prædiktionsinterval (et, to, fem eller ti år).

Ingen af disse modeller er imidlertid bredt validerede.

### KONKLUSION

Udvikling af modeller til at bestemme den absolutte frakturrisiko hos den enkelte person som supplement til en simpel måling af BMD er af central betydning for en rationel forebyggelse og behandling af osteoporose. FRAX er med sine styrker og svagheder et forsøg på at tilvejebringe et sådant værktøj, og FRAX anvendes nu i meget stort omfang internationalt i forskning og klinik. Et vigtigt led i den videre proces er, at danske forskergrupper nu får adgang til at evaluere og kommentere FRAX. Med til evalueringen hører en debat om, hvorvidt og i givet fald hvordan FRAX skal implementeres i kommende vejledninger og retningslinjer i Danmark, samt om potentialet for mere effektiv målretning af antiosteoporotisk behandling lader sig realisere.

**KORRESPONDANCE:** Bo Abrahamsen, Medicinsk Afdeling F, Gentofte Hospital, 2900 Hellerup. E-mail: b.abrahamsen@physician.dk

**ANTAGET:** 16. september 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 14. marts 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Bo Abrahamsen har deltaget i advisory boards for Amgen og Nycomed samt holder foredrag for MSD, Lilly og Nycomed; han deltager endvidere i forskningssamarbejde med Novartis.

Kim Brixen deltager i forskningssamarbejde med Novartis, Eli Lilly, Osteologix, Amgen, Servier, MSD og har afholdt foredrag for Eli Lilly og Amgen.

### LITTERATUR

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.
2. Kanis JA, Johnell O, de Laet C et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35:375-82.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21 Suppl 2:S407-S413.
4. Kanis JA, Oden A, Johnell O 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;18:1033-46.
5. Giangregorio LM, Leslie WD. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2010;25:1400-5.
6. Hodsman AB, Leslie WD, Tsang JF et al. 10-year probability of recurrent fractures following wrist and other osteoporotic fractures in a large clinical cohort: an analysis from the Manitoba Bone Density Program. *Arch Intern Med* 2008;168:2261-7.
7. Siris ES, Genant HK, Laster AJ et al. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int* 2007;18:761-70.

8. 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.
9. Leslie WD, Lix LM, Johansson H et al. Independent clinical validation of a Canadian FRAX((R)) tool: Fracture prediction and model calibration. *J Bone Miner Res* 2010, 30. april (Epub ahead of print).
10. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339:b4229.
11. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: Is more better? *Arch Intern Med* 2009;169:2087-94.
12. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas P et al. The FRAX(R) tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort. *J Bone Miner Res* 2010;25:2101-7.
13. Lewiecki EM. Bone: Using FRAX wisely: lessons from Switzerland and beyond. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:126-8.
14. Rubin KH, Abrahamsen B, Hermann AP et al. Prevalence of risk factors for fractures and use of DXA-skanning in Danish women. *Osteoporosis Int* 2010 Aug 4 (epub ahead of print).
15. Abrahamsen B, Vestergaard P. Declining incidence of hip fractures and the extent of use of anti-osteoporotic therapy in Denmark 1997-2006. *Osteoporos Int* 2010;21:373-80.
16. Ettlinger B, Black DM, Dawson-Hughes B et al. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int* 2010;21:25-33.
17. 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.



### JULENUMMER 2011



Ugeskrift for Læger vil gerne i julenummeret publicere artikler, som er sjove og lettere at fordøje, end almindelige videnskabelige artikler er. Sigtet med artiklerne til julenumrene er, at de gerne skal få læseren til først at trække på smilebåndet og derefter give stof til eftertanke. Dvs. der skal være en relevant vinkel for lægerne.

Vi efterspørger derfor artikler, som behandler »skæve« videnskabelige emner, men stadig er opbygget som regelrette artikler, og data må ikke være opdigtede. Det kan være originalartikler, kassistikker, litteraturgennemgange mv. Der er fuldstændigt frit emnevalg, så det er bare at gå i gang.

Undtagelsesvist skal disse artikler ikke *uploades* i det elektroniske manuskriptsystem, men sendes direkte på e-mail til hc@dadl.dk

Redaktionen