

# Mikkelin Osteoporoosi Indeksi (MOI) tunnistaa murtumariskin kuten FRAX

500 murtumapotilaan ja 1024 väestöverrokin analyysi.

*P.Waris (1), V. Kiviniemi (2), J.Sirola (3), M. Tuppurainen (4) ja V. Waris (1),*

*1. Mikkelin Keskussairaala*

*2. Kuopion Yliopisto, tietotekniikkakeskus*

*3. KYS, Ortopedian klinikka ja Bone and Cartilage Research Unit (BCRU)*

*4. KYS, Gynekologian klinikka ja Bone and Cartilage Research Unit (BCRU)*

MOI includes seven risk factors: increasing age over 55, nonlinearly decreasing weight from  $\geq 80$  kg to  $< 58$  kg, low-energy fracture in adult age, hip fracture or spinal osteoporosis in a first degree relative, smoking, height loss of 3/5 cm and use of arms to stand up from a chair. MOI is widely used in Finland.

FRAX fracture risk assessment tool ([www.shef.ac.uk/FRAX/](http://www.shef.ac.uk/FRAX/)) combines clinical risk factors with or without BMD and computes 10-year fracture probabilities in nine countries. We compared MOI to FRAX/UK in 500 postmenopausal low energy fracture patients, aged 45-79 and in the prospective population based Kuopio OSTPRE-study cohort, 1024 women, aged 58-69.

The thresholds for cost-effective treatment of osteoporosis were based on UK 10-year hip fracture risk and increased from 1 % at age 50 to 7 % at age 80, and included also women age  $\geq 60$  with osteoporosis and those with a fracture and osteopenia  $T \leq -2$ . The corresponding MOI-thresholds were: MOI score 0-5: no treatment, 6-11: treatment with  $T \leq -2$  and MOI  $\geq 12$ : treatment without DXA.

In logarithmic regression model the association of MOI with FRAX-risk without BMD was high in both cohorts ( $R^2 = 0,59 / 0,31$ ). MOI identified the FRAX thresholds in fracture patients / controls with a sensitivity of 79 / 81 % and a specificity of 99 / 99 % (AUROC 97 % / 95 %).

## Johdanto

WHO:n kansainvälinen työryhmä on yhdistänyt 12 prospektiivisen väestöpohjaisen osteoporoosikohortin potilastiedot ja julkaissut useita meta-analyyseja itsenäisistä murtuman riskitekijöistä (1). Analyysien tuloksena kehitetty ATK-pohjainen FRAX-algoritmi ([www.shef.ac.uk/FRAX/](http://www.shef.ac.uk/FRAX/)) yhdistää 7 itsenäistä murtuman riskitekijää ja BMI- tai luuntiheysarvon ja laskee potilaan 10-v. murtumariskin.

FRAX rekisteröi jatkuvina muuttujina iän ja painon/pituuden ja dikotomisina riskitekijöinä aikaisem-

man murtuman, vanhemman lonkkamurtuman, tupakoinnin, kortisonin käytön, nivelreuman ja runsaan alkoholin (3 yksikköä/pv) käytön. Muiden sekundaarista osteoporoosia aiheuttavien tautien vaikutus häviää laskennasta luuntiheysarvon jälkeen.

FRAX-työryhmä on julkaissut analyyseja, jotka ilmoittavat kustannustehokkaan osteoporoosin hoidon interventiorajan (2). Korkean murtumariskin ja korkean bruttokansantulon maissa (mm. Ruotsi, Englanti, Saksa, Yhdysvallat ja Japani) interventioraja vaihtelee 1-7 % välillä (taulukko 1), kun taas matalamman

riskin maissa, kuten Australiassa ja Espanjassa raja on karkeasti 1-2 % -yksikköä korkeampi.

Mikkelin Osteoporoosi Indeksi (MOI) sisältää porrastettuina muuttujina iän, painon ja pituuden lyhenemisen sekä dikotomisina muuttujina aikaisemman murtuman, äidin lonkkamurtuman ja tupakoinnin (3). MOI on käytössä 13/16 maamme keskussairaalaapiireistä ja kaikissa yliopistosairaloissa paitsi TAYS:ssa. Lähes kaikissa terveyskeskusten osteoporoosin hoito-ohjelmissa idiopaattisen osteoporoosin tunnistus pohjautuu MOI-indeksiin. On sen vuoksi luonnollista verrata MOI:n ja FRAXin yhteyttä murtumariskin arvioinnissa.

### Menetelmät

Mikkelin Keskussairaalassa vuosina 2002-2007 hoidetun 500 matalaenergisien murtuman kokeneen 45-79 vuotiaan naisen MOI-riskipisteet laskettiin ja heille tehtiin lonkan alueen luun tiheysmittaus (Lunar DPX-IQ, Mikkelin Röntgenlaitos). Murtumapotilaita suljettiin pois sekundaarista osteoporoosia sairastavista.

Kuopion prospektiivinen väestöpohjainen Osteoporoosin Riskitekijät ja Ehkäisy (OSTPRE) -tutkimus on seurannut 14220 väestöpohjasta satunnaisesti valitun perimenopausaalisien naisten riskitekijöitä ja murtumia 15 v ajan. Luun tiheysmittaus on tehty yli tuhannelle naiselle on 5 vuoden välein kolmesti (4). Tähän tutkimukseen valittiin 10 vuotisanalyysin tulokset, jossa 1024:lle iältään 58-69 vuotiaalle naiselle tehtiin lonkan alueen luun tiheysmittaus (Lunar DPX-IQ) ja laaja validoitu riskitekijäkartoitus. Kunkin naisen MOI-riskipisteitä ja FRAX-algoritilla laskettua 10-vuoden lonkkamurtumariskiä verrattiin toisiinsa.

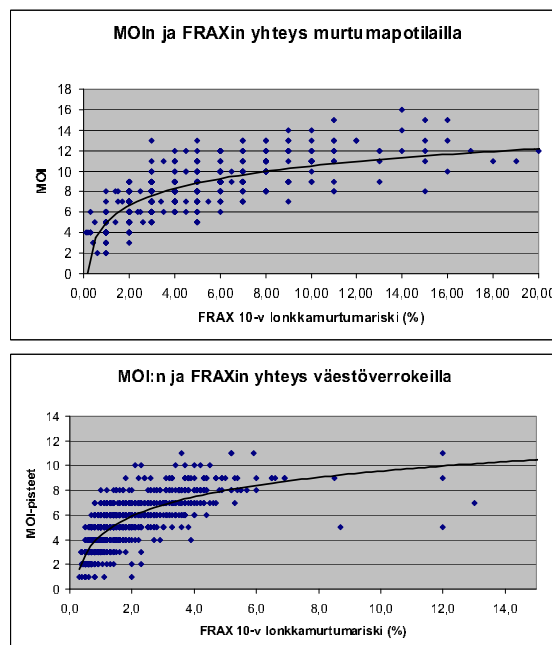
Käytimme MOI-hoitoalgoritmin ja FRAX-interventiorajan vertailussa mukailtuja FRAX-työryhmän Englannin, Saksan, Yhdysvaltojen ja Ruotsin lukuja (taulukko 1)(2). Vertasimme MOI-hoitorajaa FRAXiin käyttäen ensin pelkkiä taulukon 1 hoitorajoja. Toisessa vertailussa laajensimme hoitorajan 60-v. täytäneillä naisilla myös luuntiheysarvoon  $T \leq -2,5$  ilman murtumaa ja arvoon  $T \leq -2$  murtuman jälkeen, mitkä ovat FRAX-työryhmän hyväksymät interventiorajat Englannissa (5).

**Taulukko 1. Kustannustehokas hoitoraja Englannissa / lonkkamurtumien 10-v riski (%) MOI-indeksin FRAX-murtumariskin tunnistus murtumapotilailla ja verrokeilla**

Ikä, v	lonkkamurtuman 10-v riski (%)
50	1
55	2
60	3
65	4
70	5
75	6
<sup>3</sup> 80	7

MOI:n yhteys FRAX-murtumariskiiin arvioitiin logaritmisella regressioanalyysillä. Hoitorajojen tunnistamisesta laskettiin oikeat ja väärät testipositiviset ja -negatiiviset koko aineistossa ja niiden yhteys MOI-pisteittäin ROC-analyysillä. Tulokset arvioitiin tilastollisesti merkitseviksi soveltaen 5 % merkitsevyydestä ( $p < 0.05$ ).

MOI-pisteiden yhteys BMI-pohjaiseen FRAX-murtumariskiiin oli erittäin merkitsevä sekä murtumapotilailla ( $R^2 = 0,59$ ) että verrokeilla ( $R^2 = 0,31$ , kuvio 1). 6 MOI pisteellä lonkkamurtuman 10-v. riski oli noin 2 % ja 10 MOI-pisteellä noin 10 %.



**Kuvio 1 a-b. FRAX-algoritmin ilmoittama lonkkamurtuman 10 vuoden riski MOI-pisteiden mukaan.**

MOI:n ja FRAXin kustannustehokkaan hoidon aloituskynnystä verrattiin kahdella laskenta-mallilla. Yksinomaan taulukko 1:n osoittamia FRAX -hoitorajoja vastasi MOI- rajat:

MOI 0-4: Ei DXA-mittausta, ei hoitoa; MOI 5-12: DXA; hoito T-arvolla  $\leq -2$ ; MOI  $\geq 13$ : hoito ilman DXA-mittausta.

Tällöin MOI tunnisti FRAX-hoitorajat murtumapotilailla 78 % sensitiivisyydellä ja 93 % spesifisyydellä ja verrokeilla 92 % sensitiivisyydellä ja 95 % spesifisyydellä. 500 murtumapotilaalla oli 42 väärää testinegatiivista ja 21 väärää testiposiitivista. 1024 väestöverrokillä oli 7 väärää testinegatiivista ja 50 väärää testiposiitivista, mutta näistä vain 11:llä oli ero MOI:n ja FRAXin tunnistuksessa suurempi kuin 1 % -yksikkö.

MOI-pisteiden mukaan laskettu FRAX-murtumariskin tunnistuskyky oli erinomainen sekä murtumapotilailla että väestöverrokeilla, ROC-käyrän pinta-ala oli murtumapotilailla 95 % ja verrokeilla 97 %.

Jos FRAX-hoitorajaksi hyväksyttiin taulukko 1:n rajojen lisäksi yli 60-vuotiailla murtumapotilailla lonkan alueen osteopenia,  $T \leq -2$  ja yli 60-vuotiailla eimurtumapotilailla osteoporoosi,  $T \leq -2,5$  (5), vastasi tätä MOI-rajat: 0-5: Ei DXA-mittausta, ei hoitoa; MOI 6-11: DXA; hoito T-arvolla  $\leq -2$ ; MOI  $\geq 12$ : hoito ilman DXA-mittausta.

Tällöin MOI tunnisti FRAX-hoitorajat murtumapotilailla 79 % sensitiivisyydellä ja 99 % spesifisyydellä ja verrokeilla 81 % sensitiivisyydellä ja 99 % spesifisyydellä. 500 murtumapotilaalla oli 45 väärää testinegatiivista ja 4 väärää testiposiitivista ja verrokeilla 17 väärää testinegatiivista ja 18 väärää testiposiitivista. ROC-käyrän pinta-ala oli murtumapotilailla 97 % ja verrokeilla 95 % (Taulukko 2, kuva 2).

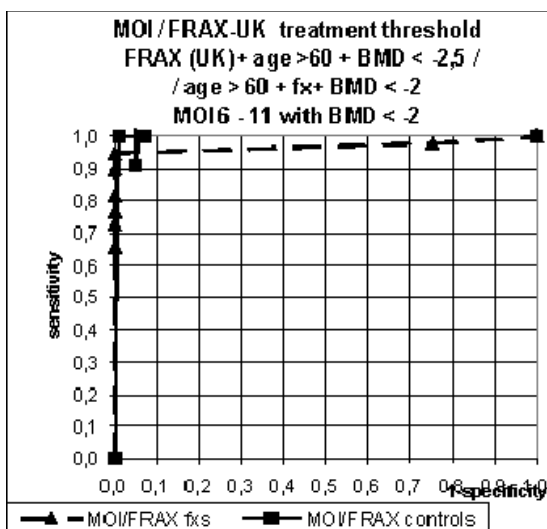
## Pohdinta

FRAX-algoritmin metatiedoston taustalla on 9 prospektiivisen kansainvälisen potilaskohortin yhdistetyt primaaritiedot ja sen antama tieto murtumariskistä on siten luotettavinta ja tuoreinta. FRAX ilmoittaa sekä lonkkamurtuman että kaikkien murtumien 10-vuotisariskin ja yhdistää luuntiheydestä riippumattomat murtumariskitekijät ja luuntiheysarvon riskiarviossa. Kun laskentaan lisätään BMD-arvo, pienenee matalan ruumiinpainon (BMI) vaikutus riskitekijänä.

Ikä, paino ja (BMI-laskentaa varten) pituus rekisteröidään jatkuvina muuttujina ja muut riskitekijät dikotomisina (kyllä-ei). Osalla riskitekijöistä, kuten kor-

**Taulukko 2. MOI-indeksin FRAX-murtumariskin tunnistus murtumapotilailla ja verrokeilla**

	Murtumapotilaat N = 500	Verrokkit N = 1024
Väärä -	39	17
Oikea -	290	898
Oikea +	167	91
Väärä +	4	18



**Kuva 2. MOI-pisteiden FRAX-murtumariskin tunnistuksen osoittava ROC-käyrä Mikkelin murtumapotilailla ja Kuopion väestöverrokeilla.**

tisonilla tai alkoholin ylikäytöllä on annosriippuvuus. Samoin toistuvien murtumien tai kliinisten selkämurtumien murtumariskiä erityisesti lisäävää vaikutusta ei erotella. FRAX sisältää DXA-mittaukseen indikoivina riskitekijöinä myös sekundaariset osteoporoosia aiheuttavat sairaudet, kuten DM I, hypertyreoidismi, hypogonadismi, varhainen menopaussi < 45 v ja malabsorptiot, mutta DXA-mittauksen jälkeen näitä ei enää oteta riskilaskennassa mukaan.

MOI kehitettiin kansainvälisen Fracture Index-murtuma-indeksin pohjalta tunnistamaan osteoporoosi yhdessä itsenäisten murtumariskitekijöiden kanssa. Se ei sisällä FRAX-riskitekijöistä alkoholin tai kortisonin käyttöä, samoin sekundaariset osteoporoosia aiheuttavat taudit jätettiin tietoisesti pois. Olemme aikaisemmin osoittaneet, että MOI tunnistaa matalan luuntiheyden yhtä hyvin kuin parhaat BMD-indeksit (3) ja murtumariskin identtisesti Fracture Indexin ja matalan luuntiheyden kanssa (6). MOI ei vaadi tieto-

koneen käyttöä laskennassa.

MOI -algoritmi on kolmiportainen: MOI-pisteet 0-5: matala riski, vain perushoito tarpeen ilman DXA -mittausta; pisteet 6-11: kohonnut riski, DXA-tarpeen riski-arvioinnissa ja MOI  $\geq 12$ : korkea riski, hoito indikoitu ilman DXA-mittausta. MOI näyttää soveltuvan yhtä hyvin murtumariskin arviointiin kuin osteoporoosin tunnistukseen.

Uutena tietona FRAX osoittaa menopausin jälkeen jo matalankin murtumariskin potilaiden hoidon kannattavaksi. Iän myötä hoidon aloituskynnys nousee kohtalaisen jyrkästi 1 % murtumariskistä 7-10 %:iin. Sekä murtumapotilailla että muita riskitekijöitä omaavilla potilailla voidaan käyttää hoitorajoina samoja riskipisteitä ja luuntiheysarvoja.

MOI:n ja FRAXin hoitoon ohjauksen tunnistus on häkellyttävän yhtäläinen. Tätä selittää se, että MOI:ta luotaessa otettiin huomioon yli 50-vuoden iän murtumariskiiä lineaarisesti lisäävä vaikutus ja painon non-lineaarisesti 80 kiloon loppuva murtumilta suojaava vaikutus. Myös dikotomiset riskitekijät aikaisempi murtuma, osteoporoosimurtuma suvussa ja tupakointi rekisteröitiin niiden murtumariskiiä lisäävällä painoarvolla. Molempien kohorttien tiedoista puuttuu alkoholin ylikäyttö siihen liittyvien virhemahdollisuuksien ja potilaiden huonon komplianssin takia. Samoin nivelreuman ja kortisonin käyttäjien sisällyttäminen kohortteihimme ja niiden rekisteröinti FRAX-algoritmin mukaisesti olisi voinut suurentaa eroja tunnistusten välillä.

#### *Kirjallisuus:*

1. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, ym: Assessment of fracture risk. Review. *Osteoporos Int.* 2005;16:581-599.
2. Borgström F, Johnell O, Kanis J A, Jönsson B, Rehnberg C: At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17:1459-7141.
3. Waris V, Kiviniemi V, Sirola J, Waris P: MOI! –Mikkelin Osteoporoosi-Indeksi tunnistaa murtumapotilaan osteoporoosin – helposti. *Suom Ortop Traumatol.* 2005;28:351-355.
4. Sirola J, Rikkinen T, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Kröger H: Association of grip strength change with menopausal bone loss and related fractures: a population-based follow-up study. *Calcif Tissue Int.* 2006;78:218-226.
5. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey EM: FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:385-397.
6. Sirola J, Waris V, Tuppurainen M, Kiviniemi V, Waris P: Mikkelin Osteoporoosi-Indeksi (MOI) ennustaa osteoporoottisia murtumia, Suomen Ortop Traumatol. 2006;29:310-312.