

VOORSPELENDE MODELLEN VOOR HET RISICO OP FRACTUREN OP BASIS VAN DE FRISBEE-COHORTSTUDIE

Laura Iconaru¹, Murielle Surquin², Pierre Bergmann^{3,4}, Jean-Jacques Body¹⁻³

1. Afdeling endocrinologie, UVC Brugmann, ULB
2. Afdeling interne geneeskunde, UVC Brugmann, ULB
3. Laboratorium voor translationeel onderzoek, UVC Brugmann, ULB
4. Afdeling nucleaire geneeskunde, UVC Brugmann, ULB

Patiënten die een fragiliteitsfractuur hebben opgelopen, hebben een sterk verhoogd risico op terugkerende fracturen in de volgende twee jaar (periode met fractuurrisico). We hebben drie voorspellende modellen ontwikkeld voor die periode met fractuurrisico, afhankelijk van de plaats van de initiële fractuur (alle fracturen, ernstige osteoporotische fractuur [*major osteoporotic fracture*, MOF] of centrale fractuur). De modellen werden gebouwd met gegevens van de FRISBEE-cohortstudie, die al meer dan tien jaar loopt. Tijdens de follow-up hadden 831 vrouwen een gevalideerde eerste fractuur, van wie er 130 binnen twee jaar een nieuwe fractuur opliepen. De volgende risicofactoren waren significant geassocieerd met de waarschijnlijkheid van een fractuur: voor “alle fracturen”, de botmineraaldichtheid (BMD) van de volledige heup ($p < 0,001$), voorgeschiedenis van vallen ($p < 0,001$) en comorbiditeit ($p = 0,03$). Leeftijd ($p = 0,05$ en $0,03$ respectievelijk) en een centrale fractuur als initiële fractuur ($p = 0,04$ en $0,005$ respectievelijk) waren bijkomende voorspellers voor een MOF en voor centrale fracturen. Om het gebruik in de klinische praktijk te vereenvoudigen, worden de drie voorspellende modellen gepresenteerd in de vorm van een nomogram. De kalibratiecurven toonden scores van 0,089 voor een MOF, 0,094 voor centrale fracturen en 0,132 voor “alle fracturen”. De voorspellende waarde van de modellen, uitgedrukt als AUROC (*area under the receiver operating characteristic*), bedroeg respectievelijk 0,74 voor centrale fracturen, 0,72 voor een MOF en 0,66 voor “alle fracturen”. Samengevat maken vijf voorspellende factoren (BMD, leeftijd, comorbiditeit, vallen en een centrale fractuur als initiële fractuur) het mogelijk om met behulp van onze modellen het risico op een fractuur op verschillende plaatsen (MOF, centrale fractuur en “alle fracturen”) te berekenen en proefpersonen met een zeer hoog risico op een nieuwe fractuur te selecteren voor onmiddellijke behandeling met een krachtig geneesmiddel tegen osteoporose.

INLEIDING

Osteoporotische fracturen zijn een belangrijke en groeiende oorzaak van morbiditeit, verlies van autonomie, aantasting van de levenskwaliteit en mortaliteit, met aanzienlijke kosten voor de gezondheidszorg (1, 2). Bovendien

verhoogt een eerste osteoporotische fractuur het risico op een volgende fractuur aanzienlijk, wat gepaard gaat met een bijkomend risico op morbiditeit en mortaliteit (1, 3). Recente studies hebben aangetoond dat het risico op een terugkerende fractuur het hoogst is in de eerste twee jaar na een fragiliteitsfractuur (periode met fractuurrisico) en

daarna geleidelijk afneemt (4). De periode met fractuurrisico is daarom een centraal begrip bij het bepalen van patiënten met een zeer hoog risico en heeft grote invloed op de keuze van de behandeling (5). Van de geneesmiddelen met bewezen werkzaamheid tegen fracturen (6-8) is aangetoond dat antiresorptieve middelen zoals zoledronaat en denosumab en anabole middelen zoals teriparatide (een PTH-analoog), abaloparatide (een PTHrP-analoog) en romosozumab (een monokonaal antilichaam dat sclerostine remt) een krachtiger en sneller effect hebben dan orale bisfosfonaten. Ze werden daarom voorgesteld als farmacologische eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een zeer hoog risico op secundaire fracturen (5, 9). Deze behandelingen zijn ook duurder en vereisen daarom een grondige beoordeling van de indicatie. Om de keuze te helpen maken, kan het nuttig zijn de factoren te identificeren die aan de basis liggen van het risico op een nieuwe fractuur na een initiële fractuur.

DOELSTELLINGEN EN METHODEN

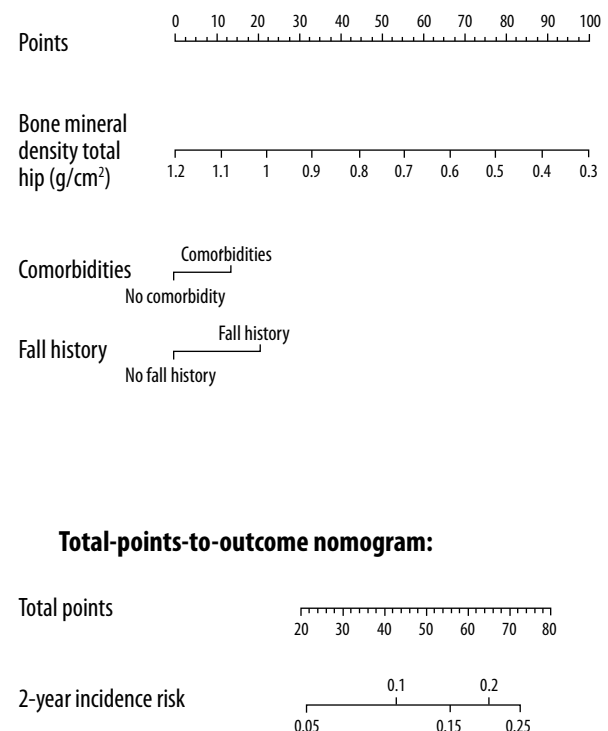
Onze doelstelling was om voorspellende modellen te ontwikkelen voor het ramen van fractuurrisico's, op basis van gegevens die prospectief werden verzameld in de FRISBEE-cohortstudie, na een eerste fractuur. De FRISBEE-studie omvat 3.560 vrouwen in de menopauze die sinds hun opname (2007-2013) elk jaar worden ondervraagd over het optreden van fragiliteitsfracturen. De botmineraaldichtheid (BMD) werd bij opname gemeten met behulp van DXA (10). De studie integreerde verschillende klinische risicofactoren om voorspellende modellen over het fractuurrisico te kunnen ontwikkelen. De klinische risicofactoren in de FRAX® werden verzameld en omvatten leeftijd, *body mass index*, voorgeschiedenis van fragiliteitsfracturen, familiale voorgeschiedenis van heupfracturen, eerder gebruik van orale glucocorticoïden gedurende een cumulatieve periode van 3 maanden of meer, reumatoïde artritis, huidig roken en overmatig alcoholgebruik. De volgende bijkomende risicofactoren werden ook geregistreerd: niet-gesubstitueerde vervroegde menopauze (voor de leeftijd van 45 jaar), sedentaire levensstijl, vallen in het laatste jaar voor de fractuur (uitgezonderd de val die de fractuur heeft veroorzaakt), slaapstoornissen, opleidingsniveau en comorbiditeit zoals chronische obstructieve longziekte, chronische leverziekte, inflammatoire darmziekte, chronische ondervoeding, anorexia en andere oorzaken van secundaire osteoporose zoals hyperthyreoïdie, hyperparathyreoïdie en diabetes (10, 11). Het optreden van incidentele niet-traumatische fracturen werd systematisch geregistreerd. Alle door de deelnemers gerapporteerde fracturen werden gevalideerd aan de hand van schriftelijke radiologische en/of chirurgische verslagen. De systematische beoordeling van de dossiers maakte het ook mogelijk om fracturen op te nemen die niet werden gemeld tijdens de interviews.

In ons cohort identificeerden we de proefpersonen met een gevalideerde fractuur in de eerste twee jaar na een eerste fragiliteitsfractuur na opname in het onderzoek. Er werd rekening gehouden met klinische risicofactoren die ten tijde van de initiële fractuur opnieuw werden beoordeeld. Er werden drie voorspellende modellen gebouwd: voor “alle fracturen”, voor een ernstige osteoporotische fractuur (MOF) en voor een centrale fractuur. De MOF's omvatten klinische fracturen van de wervelkolom, de heup, het opperarmbeen en de pols. De groep met centrale fracturen omvat fracturen van de wervelkolom, de heup, het opperarmbeen, het bekken, het sleutelbeen, de ribben, het schouderblad en het borstbeen. Fracturen van de schedel, het gezicht, vingers of tenen en traumatische of pathologische fracturen (veroorzaakt door uitgezaaide kanker) werden niet meegerekend.

RESULTATEN

In totaal werden 3.560 vrouwen in de postmenopauze, met een leeftijd van 60 tot 85 jaar (gemiddelde ± standaarddeviatie: 70,1 ± 6,4 jaar), opgenomen in de studie tussen 7 juli 2007 en 6 juni 2013. Na een mediane follow-up van 6,8 jaar valideerden we 831 eerste fragiliteitsfracturen. De gemiddelde leeftijd op het moment van de initiële fractuur bedroeg 76,5 ± 6,8 jaar. Er deden zich 130 fracturen voor binnen twee jaar na de initiële fractuur. Er werden 79 secundaire fracturen geclassificeerd als een MOF en 88 als centrale fractuur. Tijdens de follow-up van twee jaar registreerden we 44 overlijdens (11).

Figuur 1: Nomogram van het voorspellende model voor risico op “alle fracturen” (met toestemming van JBMR, licentienummer 5678911370061).

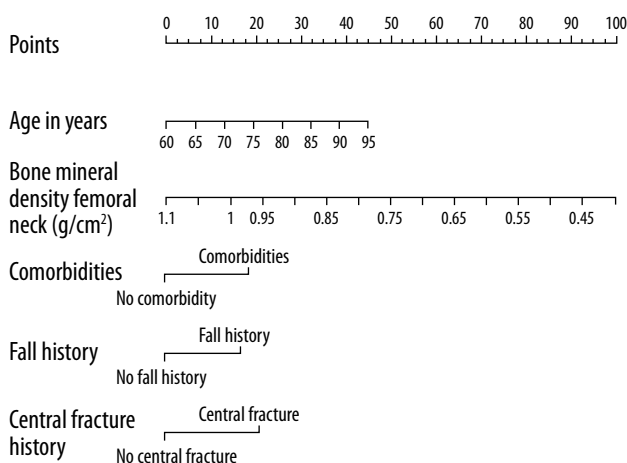


Op basis van de multivariate analyse met behulp van het regressiemodel van Fine and Gray, dat rekening houdt met het concurrerende risico op sterfte, werden de volgende significante variabelen opgenomen in het uiteindelijke model voor “alle fracturen”: BMD volledige heup ($p < 0,001$), voorgeschiedenis van vallen in het jaar voor de initiële fractuur ($p < 0,001$) en aanwezigheid van comorbiditeit ($p = 0,03$). In de multivariate analyses waren dezelfde klinische risicofactoren significant voor MOF's en voor centrale fracturen. Daarnaast werden een centrale fractuur als initiële fractuur (respectievelijk $p = 0,04$ en $p = 0,005$) en leeftijd ($p < 0,05$) ook geïdentificeerd als voorspellende factoren voor deze fracturen. Met deze gegevens creëerden we drie voorspellende modellen: voor “alle fracturen”, voor een centrale fractuur en voor een MOF, telkens praktisch voorgesteld in de vorm van een nomogram (**Figuren 1 tot 3**). Elke risicofactor krijgt een score die kan worden afgelezen op de bovenste schaal. Alle scores optellen geeft een totaalscore die wordt gerapporteerd op de onderste schaal (as met totale punten). Door een verticale lijn te trekken tot aan de risicolijn van twee jaar verkrijgen we de kans op fractuur na twee jaar voor de patiënt in kwestie.

Botmineraaldichtheid, een recente fractuur, leeftijd, comorbiditeit, vallen en een centrale fractuur als initiële fractuur voorspellen het fractuurrisico.

In het model voor centrale fracturen bijvoorbeeld behaalt een 76-jarige vrouw (20 punten op de bovenste schaal) met densitometrische osteoporose (BMD femurhals $0,75\text{g/cm}^2$, 50 punten), comorbiditeit (18 punten), een voorgeschiedenis van vallen (17 punten) en een eerdere centrale fractuur (21 punten) een totaalscore van 126. Als we vervolgens een verticale lijn naar beneden trekken naar de risicolijn van twee jaar, geven die 126 punten volgens het nomogram een voorspelde kans op een fractuur in de komende twee jaar aan van 19%. Op basis van de gevoeligheids- en specificiteitsanalyse geldt een score van meer dan 15% in het model voor “alle fracturen” en een score van meer dan 10% in het model voor centrale fracturen en MOF's als een teken van een zeer hoog risico op een nieuwe fractuur. De kalibratiecurven en Brier-scores toonden een aannemelijke kalibratie voor de drie fractuurplaatsen, respectievelijk 0,087 voor MOF's, 0,091 voor centrale fracturen en 0,127 voor “alle fracturen”. De AUROC bedroeg respectievelijk 0,74 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,68-0,79) voor centrale fracturen, 0,72 (95%-BI: 0,66-0,78) voor MOF's en 0,66 (95%-BI: 0,60-0,71) voor “alle fracturen”, wat volgens de literatuur als voldoende wordt beschouwd.

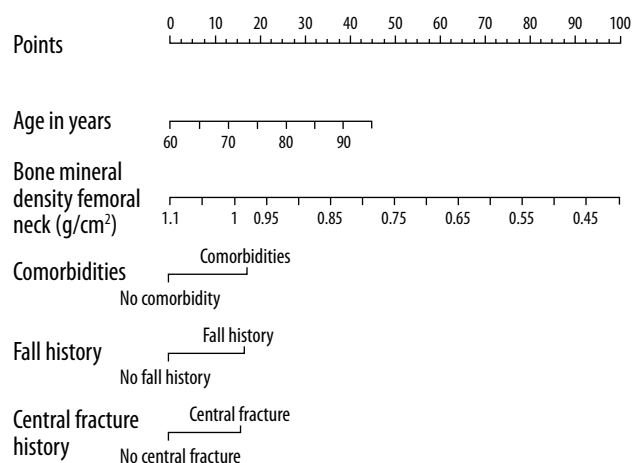
Figuur 2: Nomogram van het voorspellende model voor risico op centrale fractuur.



Total-points-to-outcome nomogram:



Figuur 3: Nomogram van het voorspellende model voor risico op ernstige osteoporotische fractuur.



Total-points-to-outcome nomogram:



Voorspellende modellen zoals FRAX® en Garvan worden tegenwoordig op grote schaal gebruikt om het fractuurrisico na vijf of tien jaar te beoordelen. Maar die algoritmen houden geen rekening met de tijd kort na een fractuur, ondanks de significante invloed ervan op het fractuurrisico. Patiënten die een fractuur oplopen, lopen echter een groter risico op een terugkerende fractuur op de korte termijn. Het risico is met name het hoogst in de eerste twee jaar na de initiële fractuur (5). Personen met een zeer groot fractuurrisico moeten worden geïdentificeerd, aangezien krachtigere, zij het duurere middelen tegen osteoporose werden voorgesteld als eerstelijnsbehandeling in die gevallen (12). Bovendien zijn onze modellen gebaseerd op Belgische epidemiologische gegevens over fracturen, wat niet het geval is voor het “Belgische” FRAX-model of het Garvan-model (13, 14).

BESLUIT

De nieuwe analyse bevestigde de significante voorspellende waarde van bepaalde klinische risicofactoren waarvan eerder bekend was dat ze het risico op fracturen voorspellen, zoals BMD, leeftijd en de aanwezigheid van comorbiditeit (15-17). Ook andere klinische risicofactoren zijn van belang, zoals een voorgeschiedenis van vallen, die significant geassocieerd is met een risico op fracturen. Naast de klassieke voorspellers stelden we vast dat het fractuurrisico ook afhangt van de fractuurplaats. Op basis van de voorspellende waarde van de significante klinische risicofactoren creëerden we drie voorspellende modellen in de vorm van nomogrammen om de geschatte kans op een fractuur te berekenen. De modellen gebruiken slechts vijf variabelen (leeftijd, BMD, comorbiditeit, vallen en centrale fractuur als initiële fractuur) en de risicoscore is eenvoudig te berekenen tijdens een medisch routineonderzoek. Bovendien zijn onze modellen voor het voorspellen van het fractuurrisico gericht op oudere patiënten. Voor hen is een dergelijke voorspelling op korte termijn relevanter dan op vijf of tien jaar. Onze modellen worden momenteel getest in een extern cohort en zijn binnenkort online beschikbaar.

Samengevat voorspellen botmineraaldichtheid, een recente fractuur, leeftijd, comorbiditeit, vallen en een centrale fractuur als initiële fractuur het fractuurrisico. Door die klinische risicofactoren met elkaar te combineren creëerden we het eerste model dat het fractuurrisico op korte termijn voorspelt, afhankelijk van de plaats van de initiële fractuur. De modellen maken het mogelijk om patiënten met een hoog fractuurrisico te identificeren. Zij hebben namelijk het meest nood aan een onmiddellijke interventie en aan de meest doeltreffende behandeling voor een ziekte met ernstige gevolgen voor het individu en de samenleving.

Referenties

- Alarkawi D, Bliuc D, Tran T, et al. Impact of osteoporotic fracture type and subsequent fracture on mortality: the Tromsø Study. *Osteoporos Int* 2020;31(1):119-30.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2):136.
- Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *J Bone Miner Res* 2013;28(11):2317-24.
- Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res* 2020;32(2):187-96.
- Compston JE, Drake MT. Defining very high fracture risk: is FRAX fit for purpose? *J Bone Miner Res* 2020;35(8):1399-403.
- Axelsson KF, Johansson H, Lundh D, Möller M, Lorentzon M. Association between recurrent fracture risk and implementation of fracture liaison services in four Swedish hospitals: a cohort study. *J Bone Miner Res* 2020;35(7):1216-23.
- Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med* 2019;285(4):381-94.
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1595-622.
- Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, et al. Subsequent fracture rates in a nationwide population-based cohort study with a 10-year perspective. *Osteoporos Int* 2015;26(2):513-9.
- Cappelle SI, Ramon I, Dekelver C, et al. Distribution of clinical risk factors for fracture in a Brussels cohort of postmenopausal women: The FRISBEE study and comparison with other major cohort studies. *Maturitas* 2017;106:1-7.
- Iconaru L, Charles A, Baleanu F, et al. Prediction of an imminent fracture after an index fracture – models derived from the FRISBEE cohort. *J Bone Miner Res* 2022;37(1):59-67.
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31(1):1-12.
- Mugisha A, Bergmann P, Kinnard V, et al. MOF/Hip Fracture ratio in a Belgian cohort of post-menopausal women (FRISBEE): potential impact on the FRAX® score. *Calcif Tissue Int* 2021;109(6):600-4.
- Leslie WD, Kanis JA. Calibration of FRAX: a journey, not a destination. *Calcif Tissue Int* 2021;109:597-9.
- Banefelt J, Åkesson KE, Spångéus A, et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int* 2019;30(3):601-9.
- Toth E, Banefelt J, Åkesson K, Spångéus A, Ortsäter G, Libanati C. History of previous fracture and imminent fracture risk in Swedish women aged 55 to 90 years presenting with a fragility fracture. *J Bone Miner Res* 2020;35(5):861-8.
- Iconaru L, Moreau M, Kinnard V, et al. Does the prediction accuracy of osteoporotic fractures by BMD and clinical risk factors vary with fracture site? *JBM Plus* 2019;3(12).