

PRIMO PIANO



**Davide Gatti,
Silvano Adami**

*Centro Ospedaliero
Clinicizzato,
Università di Verona
Valeggio sul Mincio (VR)*

BMD E RISCHIO DI FRATTURA NEI TRIAL CLINICI

Una bassa massa ossea all'indagine densitometrica viene correntemente riconosciuta come il più importante fattore predittivo del rischio di frattura.¹

Il ruolo centrale della densitometria ossea è dimostrato dal fatto che per l'OMS è possibile la diagnosi di osteoporosi anche in assenza di fratture da fragilità sulla base di un dato densitometrico. Il valore diagnostico soglia è di un *T-score* (confronto del valore misurato con quello medio di soggetti adulti sani dello stesso sesso) inferiore a -2,5 DS. La densitometria ossea valuta, quindi, il rischio di frattura e rappresenta il test diagnostico dell'osteoporosi proprio come la misurazione della pressione arteriosa serve per diagnosticare la presenza di ipertensione e predire così il rischio di ictus. Il valore densitometrico "di soglia diagnostica" (*T-score* <-2,5) non identifica tuttavia una "soglia per le fratture" dal momento che esiste un gradiente continuo fra aumento del rischio di frattura e decremento della massa ossea. Questa relazione non è rettilinea, ma bensì esponenziale.² In particolare, quando la massa ossea scende a valori vicini al limite di -2,5 DS ogni ulteriore piccolo calo densitometrico si accompagna a sensibili incrementi del rischio di frattura verosimilmente per il verificarsi di alterazioni architetturali e qualitative dell'osso (perforazione delle trabecole).

Anche per questo motivo, nella più recente definizione di osteoporosi la massa ossea misurata con la densitometria viene considerata il determinante prevalente (60-80%) ma non unico della resistenza meccanica dell'osso. Il rimanente 40-20% è correlato ad altre caratteristiche dell'osso (spesso definite qualitative) quali la microarchitettura, il metabolismo e la conformazione geometrica (Tabella 1). Tale de-

TABELLA 1. OSTEOPOROSI: DEFINIZIONE

- **PATOLOGIA SCHELETRICA CARATTERIZZATA DA COMPROMISSIONE DELLA RESISTENZA OSSEA CON CONSEGUENTE AUMENTO DELLA FRAGILITÀ OSSEA E PREDISPOSIZIONE ALLE FRATTURE.**
- LA RESISTENZA OSSEA È IL RISULTATO DELL'INTEGRAZIONE FRA QUANTITÀ E QUALITÀ OSSEA.**

Consensus Conference, 2001

finizione, proposta nel 2001, non ha portato alcuna novità riguardo gli aspetti clinici (aumento della fragilità scheletrica e fratture), ma ha introdotto un nuovo importante concetto di tipo fisiopatologico e cioè che la resistenza ossea deriva dalla somma di densità e qualità ossea.

La bassa BMD rimane, comunque, il criterio indispensabile per la diagnosi di osteoporosi ed è per questo anche il parametro fondamentale su cui basare l'indicazione al trattamento farmacologico. Ma una volta avviato il trattamento possiamo considerare la stessa BMD o, meglio, le variazioni di BMD indotte, come predittore del successivo effetto della terapia medica sulle fratture?

La valutazione dell'effetto antifratturativo di nuovi farmaci necessita di studi clinici controllati della durata di diversi anni. Indicatori surrogati, come la BMD, in grado di dare informazioni individuali sulle variazioni del rischio di frattura sono ovviamente di grande importanza.

Il valore della BMD non può, tuttavia, essere considerato assoluto: esistono infatti in letteratura esperienze di farmaci che pur assicurando importanti aumenti di massa ossea sono poi risultati del tutto inutili in termini di prevenzione delle fratture (per esempio, i floruri).

È pertanto di cruciale importanza verificare sia in singoli trial che tra trial diversi se le variazioni densitometriche sono in grado di giustificare la riduzione del rischio di frattura.

Anche in questo caso le cose appaiono molto più complicate del previsto. Per esempio, la riduzione del rischio di frattura indotta dai farmaci anti-riassorbitivi si realizza in pochi mesi e quindi, almeno apparentemente, ben prima che divenga rilevabile un significativo aumento di densità.

In vari studi longitudinali è stato dimostrato come il rischio di frattura raddoppi per cali densitometrici pari al 10-12% (pari a una DS). Negli studi clinici l'entità dell'effetto protettivo sulle fratture a un anno (ridotte spesso del 50%) appare superiore rispetto a quello predetto dall'aumento densitometrico registrato (circa 4-5%).

Trattamenti con farmaci differenti, pur accompagnandosi a variazioni densitometriche molto diverse, sembrano in grado di ridurre il rischio di frattura (in particolare di quelle vertebrali) in maniera sostanzialmente sovrapponibile. Queste, e altre considerazioni, hanno condotto diversi studiosi ad affermare che l'efficacia farmacologica debba per forza dipendere da qualcosa di diverso dalla semplice densità ossea.

La pubblicazione di un sempre maggior numero di studi su farmaci efficaci nel ridurre le fratture ha aperto nuove possibilità per studiare questo interessante e ancora non completamente chiarito rapporto che esiste tra variazione densitometrica e riduzione del rischio di frattura.

Per le considerazioni fatte prima, ritenere la variazione densitometrica indotta dalla terapia come l'unico determinante della riduzione del rischio di frattura è probabilmente sbagliato, ma non si può neppure dimenticare che, sia all'interno dei singoli studi che tra trial diversi, i soggetti che ottengono aumenti densitometrici maggiori sembrano essere quelli che più risultano protetti dalle fratture. Questo appare molto evidente se, invece delle fratture vertebrali, consideriamo quelle femorali. In questo caso solo le molecole che inducono effetti densitometrici di una certa entità (alendronato, risedronato, teriparatide) sono in grado di vantare effetti protettivi significativi. Da un'analisi condotta su 18 trial clinici (studi su alendro-

nato, risedronato, raloxifene, calcitonina, etidronato, tiludronato) è emerso che non vi può essere riduzione del rischio di fratture non-vertebrali per trattamenti che non siano in grado di assicurare netti aumenti della massa ossea e sensibile riduzione del turnover osseo.³ La spiegazione deriverebbe dal fatto che circa il 30% dell'osso trabecolare viene sottoposto a rimodellamento ogni anno, contro una quota 10 volte inferiore (circa il 3%) di tessuto corticale. In quest'ottica appare verosimile che un trattamento in grado di ridurre anche modestamente il *turnover* osseo pur senza dare aumenti di BMD possa accompagnarsi a riduzione del rischio di fratture vertebrali proprio perché le vertebre sono prevalentemente sede di osso trabecolare. Nel caso invece delle fratture non vertebrali che coinvolgono in genere strutture a prevalente contenuto corticale sono necessari farmaci in grado di provocare effetti più rilevanti sul turnover osseo e, conseguentemente, sulla BMD.

La metanalisi di più trial al fine di studiare la relazione tra variazioni densitometriche e fratture vertebrali rappresenta l'oggetto di numerose pubblicazioni. In tutti questi studi l'analisi è stata eseguita rappresentando la relazione tra aumento densitometrico e riduzione dell'incidenza di frattura secondo una **funzione di tipo lineare**:

$$RR\ fx = m (\Delta\ BMD) + q$$

dove RR fx = rischio relativo di frattura
 Δ BMD = variazione densitometrica

Utilizzando questa funzione lineare, per spiegare l'importanza della variazione della BMD nella protezione dalle fratture, si può seguire due approcci diversi.

Per esempio, Wasnich⁴ focalizza l'attenzione sul valore della "intercetta" (l'ordinata all'origine della funzione: = q) (Figura 1, grafico I). L'intercetta rappresenta infatti il valore della funzione estrapolata a incrementi di densità ossea pari a zero, quando l'effetto protettivo sulle fratture non può essere considerato legato alla

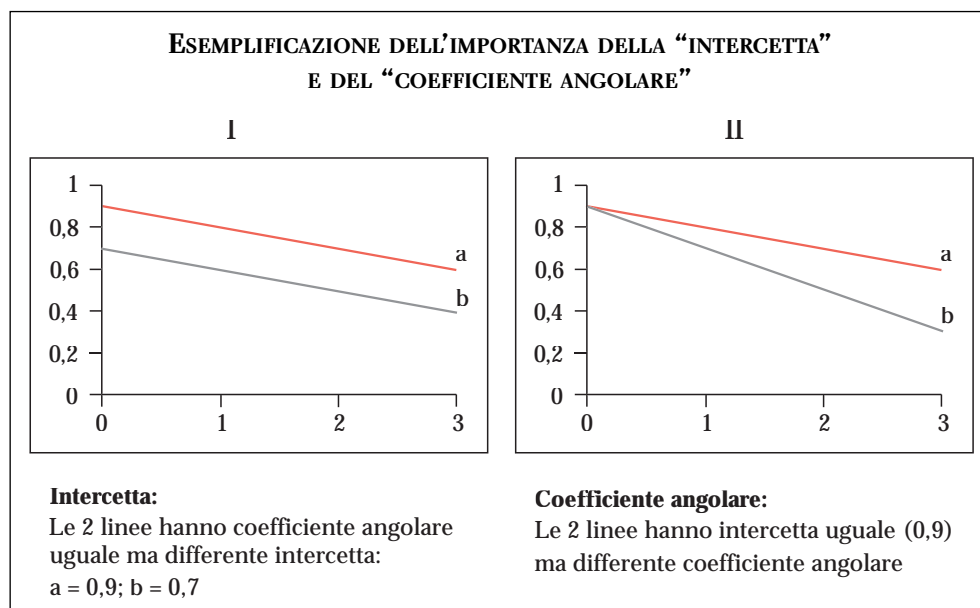


Figura 1.
Esemplificazione dell'importanza del concetto di intercetta e coefficiente angolare di una funzione lineare

BMD. Il rapporto tra la riduzione del rischio di frattura assicurata dal farmaco e il valore dell'intercetta viene quindi a valutare l'entità dei due contributi sull'effetto finale: quello legato all'aumento della BMD e quello legato a fattori indipendenti dalla BMD.

Il valore dell'intercetta nella relazione lineare identificata da Wasnich analizzando 13 trial clinici differenti (alendronato, risedronato, etidronato, HRT, raloxifene, calcitonina, tiludronato) è pari a -22%, il che significherebbe che un trattamento con uno dei farmaci citati anche se non modificasse la densità ossea assicurerebbe una riduzione del rischio di frattura del 22%. In questo modo se consideriamo, per esempio, alendronato, della sua efficacia protettiva sulle fratture vertebrali almeno il 50 % deriverebbe da un effetto non mediato dalla BMD.

Un altro ragionamento è invece quello seguito da Cummings,⁵ il quale pone l'attenzione sul "coefficiente angolare" (Figura 1, grafico II). L'Autore sulla base della funzione trovata analizzando i risultati di 12 trial clinici (alendronato, risedronato, etidronato, HRT, raloxifene, calcitonina, tiludronato) ha stimato che per ogni aumento della BMD dell'1% il rischio di fratture vertebrali si riduce del 3%. Sulla base di questa stima, per esempio, il trattamento con alendronato, in grado di aumentare la massa ossea dell'8% dovrebbe associarsi a una riduzione del rischio del (8x3=) 24%. Poiché negli studi clinici in realtà il rischio è ridotto di circa il 45-50%, la conclusione dell'Autore è che l'incremento densitometrico spiega l'efficacia del farmaco solo per il 50% e il restante 50% deriva da fattori non densitometrici.

Partendo da metodologie differenti i due Autori sono arrivati a risultati simili: la variazione densitometrica può spiegare non più del 50% dell'effetto sulle fratture.

Figura 2.
Analisi del rapporto tra variazioni densitometriche a livello lombare e riduzione del rischio di frattura vertebrale. Sono stati considerati i seguenti studi: Etidronato, FIT1 & 2; VERTs; MORE; NS CTs; ibandronato; tiludronato; PTH (il "peso" relativo dei singoli studi è stato corretto sulla base del numero di "eventi")

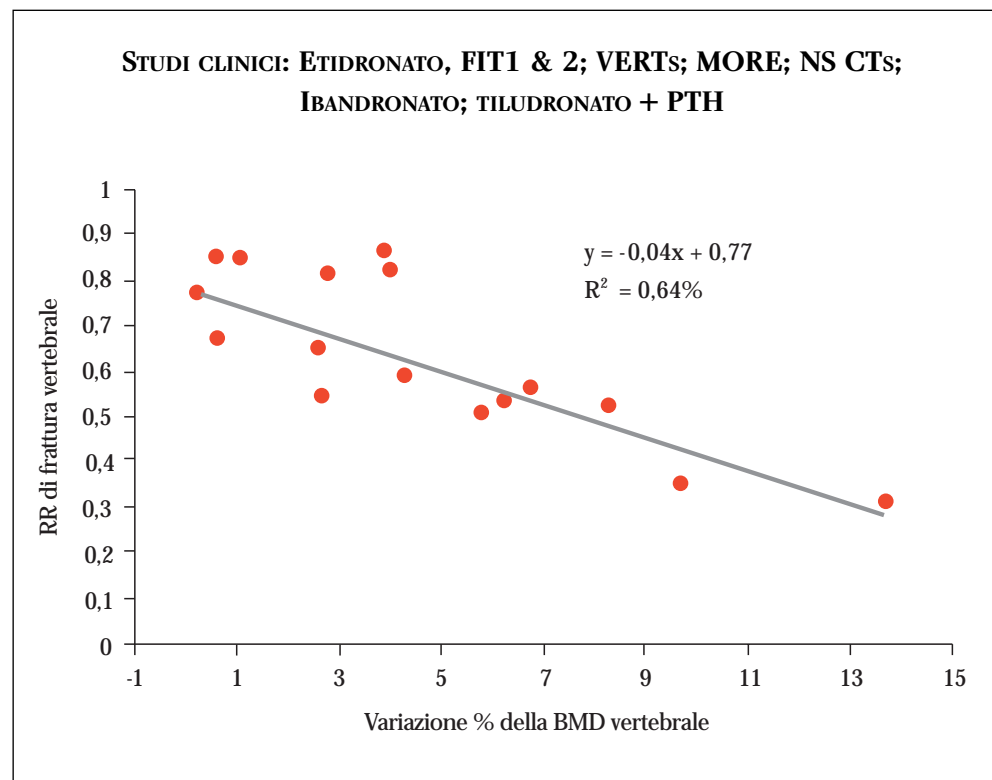


TABELLA 2. CAPACITÀ DI PREDIRE LE FRATTURE DEI DIVERSI SITI DXA

SITI DXA	RR frattura femore	RR frattura vertebre	RR qualsiasi frattura
-1 DS BMD Femore	2,6	1,8	1,7
-1 DS BMD Vertebre	1,6	2,3	1,5
-1 DS BMD Radio prox	1,8	1,7	1,5

Metanalisi di diversi studi prospettici

Il completamento di grandi studi epidemiologici ha permesso di stimare l'entità dell'aumento del rischio di frattura (sia generico che specifico per sito) cui si va incontro a fronte di un calo della BMD di una DS. Per esempio, a un calo della BMD lombare di una DS, il RR di frattura vertebrale aumenta di 2,3 volte.

Nella Figura 2 viene rianalizzata la correlazione tra variazioni densitometriche e rischio relativo di frattura prendendo in considerazione anche gli ultimi dati relativi a ibandronato e a teriparatide.

La funzione lineare che ne deriva presenta una percentuale di varianza spiegata (R quadrato) che è risultata pari al 64%. In altre parole con la relazione da noi trovata, il 64% dell'effetto antifratturativo sarebbe spiegato dalla variazione densitometrica.

Uno dei presupposti su cui si basano tutte queste analisi è che il rapporto tra densità e frattura sia lineare. Studi epidemiologici di vaste dimensioni hanno permesso di calcolare quanto aumenta il rischio relativo di frattura quando la massa ossea cala di una unità (deviazione standard) a livello di ciascun sito e per ogni tipo di frattura (Tabella 2).

Questi studi hanno chiaramente dimostrato che il gradiente continuo fra aumento del rischio di frattura e decremento della massa ossea è spiegato da **una relazione che non è rettilinea bensì esponenziale**.² Se la perdita di massa ossea induce un aumento del rischio di frattura secondo una curva esponenziale, per quale motivo il fenomeno opposto: cioè il recupero di massa ossea, dovrebbe essere correlato in maniera lineare e non esponenziale con la riduzione del rischio di fratture? Non vi sono motivi validi per aspettarci un andamento differente tra i due fenomeni anche se è verosimile attenderci una non perfetta corrispondenza tra l'aumento del rischio associato al calo e l'effetto protettivo indotto dal recupero della BMD. Infatti, il calo della densità a valori estremamente ridotti è alla base di alterazioni strutturali (perforazioni trabecolari, ecc) che un eventuale recupero di massa ossea non potrebbe in alcun modo correggere.

Partendo da questi dati è possibile determinare la funzione con cui la BMD vertebrale si correla col rischio relativo (RR) di frattura (Figura 3).

Proviamo a considerare che questa funzione venga soddisfatta in entrambe le direzioni e che cioè uguali variazioni della BMD (positive o negative) inducano sovrapponibili variazioni (riduzione o aumento rispettivamente) del rischio di frattura. In questo modo diventa possibile calcolare per ogni studio considerato (ma potenzialmente anche per ciascun paziente) la riduzione del rischio di frattura “predetto” sulla base della variazione densitometrica registrata.

Calcolando la differenza percentuale tra valore osservato (sulla base dell'incidenza delle fratture verificatesi nel gruppo trattato) e quello “predetto” (secondo la funzione $RR = 2,3^{[T-score]}$) sarà possibile evidenziare la potenza predittiva della BMD (Figura 4).

Secondo quest'analisi la BMD emerge come il principale parametro in grado di predire l'efficacia dei diversi farmaci. Le variazioni densitometriche sono infatti in grado di “giustificare” da sole la maggior parte dell'effetto antifratturativo e questo si realizza non solo con molecole che inducono i maggiori effetti densitometrici ma anche in quelle (raloxifene) in cui l'effetto densitometrico è meno rilevante.

Va tuttavia sottolineato⁶ che i meccanismi che sono alla base della capacità dei farmaci di ridurre l'incidenza di fratture sono molto più complessi di quanto inizialmente pensato e che nello studio dell'analisi del rapporto tra variazioni densitometriche ed effetto antifratturativo molti fattori possono interferire in maniera pesante sulle interpretazioni finali. Il riunire trial differenti nelle metanalisi significa certamente considerarli “combinabili”, anche se non sempre questo è vero. Spesso si “mescolano” studi in cui i farmaci sono stati utilizzati a dosaggi differenti e si considerano i risultati ottenuti in tempi diversi. A volte si specula su risultati nel breve termine quando è noto

Figura 3.
La correlazione tra BMD lombare (espressa in T-score) e il rischio relativo (RR) di frattura (fx) è espresso dalla funzione esponenziale riportata. Le due parentesi significano che il T-score è considerato come “valore assoluto”, cioè positivo

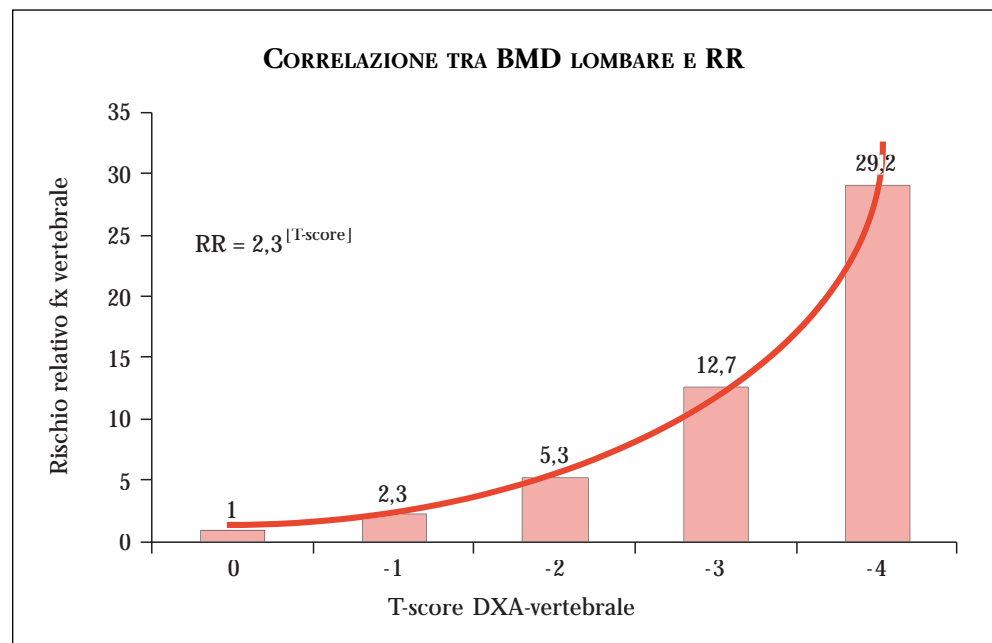
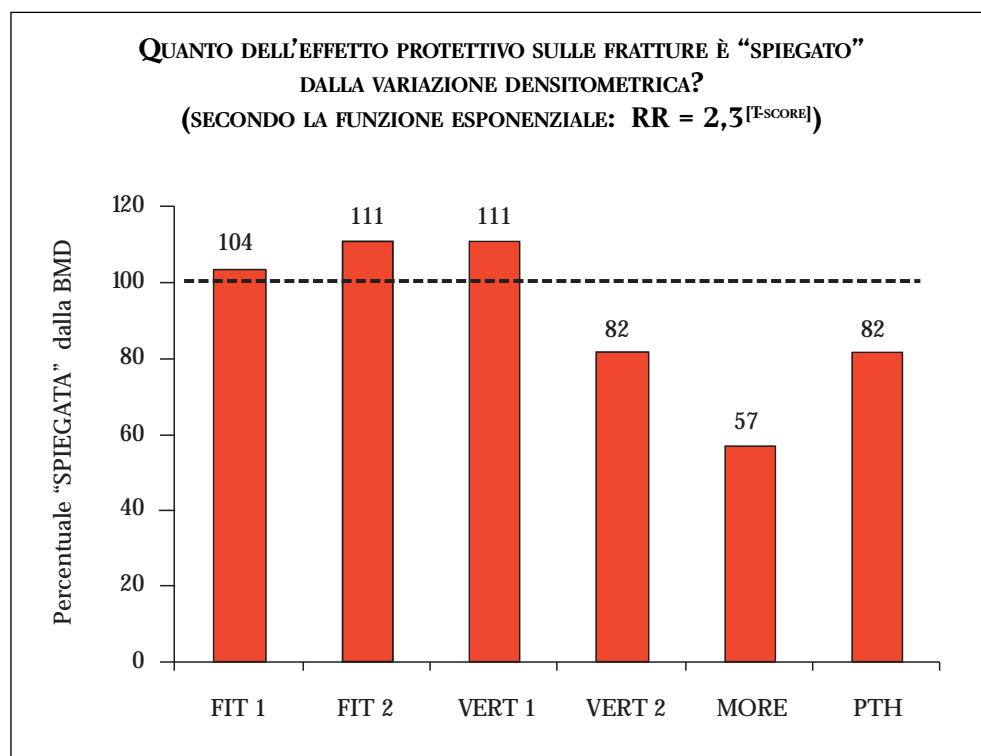


Figura 4. Se confrontiamo l'effetto "predetto" dalla variazione densitometrica e quello registrato nei diversi studi, emerge come la variazione della BMD sia in grado di spiegare ben oltre il 50% dell'effetto antifratturativo ottenuto. Se ci soffermiamo sui bisfosfonati questa percentuale sale al di sopra dell'80% e lo stesso se consideriamo il PTH



che l'effetto a un anno non sempre è rappresentativo di quello che si realizza nel lungo termine. Numerosi sono quindi i fattori che possono influenzare l'analisi del rapporto tra recupero di massa ossea e riduzione delle fratture. Non possiamo a questo proposito dimenticare che non tutte le fratture sono "evitabili" grazie al trattamento farmacologico.

Per esempio, nello studio HIP,⁷ che ha dimostrato l'efficacia protettiva di risedronato sulle fratture femorali, nelle donne selezionate sulla base di fattori di rischio definiti non scheletrici (difficoltà nei cambiamenti di postura a partire dalla posizione seduta a quella eretta, riscontro anamnestico di cadute nell'ultimo anno, ridotta capacità psicomotoria, ecc) il farmaco non ha sortito alcun effetto.

Queste fratture rappresentano quindi uno "zoccolo duro" sulle quali il trattamento farmacologico non potrà incidere. Le considerazioni che ne derivano sono duplici: negli studi nei quali si verifica un numero ridotto di eventi questo tipo di fratture potrà certamente incidere pesantemente sui risultati e il vero razionale per avviare un trattamento farmacologico per l'osteoporosi deve essere proprio la bassa massa ossea che al momento rimane ancora il principale determinante dell'effetto antifratturativo.

Conclusione

Lo studio del rapporto tra densità e fratture non può essere considerato una semplice speculazione scientifica e la discussione a volte accesa su questo tema non può rientrare nella ristretta dialettica tra esperti. Enfatizzare i risultati densitometrici o sminuirli per motivi "commerciali" è estremamente pericoloso perché si finisce per mettere in dubbio l'utilità dell'indagine densitome-

trica. Non possiamo dimenticare che al momento la BMD rappresenta certamente la metodica fondamentale per la diagnosi di osteoporosi ma anche l'unico parametro facilmente misurabile che, nella pratica clinica di tutti i giorni, può permettere al clinico di monitorare il paziente nel tempo fornendo informazioni, surrogate, di efficacia dell'intervento terapeutico in atto indispensabili per garantire la *compliance* al trattamento.

Bibliografia

1. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C *et al.* **The diagnosis of osteoporosis.** *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41
2. Melton LJ, Kan SH, Wahner HW *et al.* **Lifetime fracture risk: an approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age.** *J Clin Epidemiol* 1988;41:1804-09
3. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich Rp *et al.* **Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non-vertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586-92
4. Wasnich RD, Miller PD. **Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:231-36
5. Cummings SR, Karpf DB, Harris F *et al.* **Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs.** *Am J Med* 2002;112:281-89
6. Delmas PD, Zhengqing LI, Cooper C. **Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses.** *J Bone Miner Res* 2004;19 (2):330-37
7. McClung M, Geusens P, Miller P *et al.* **Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women.** *N Engl J Med* 2001;344:333-40