

5. RELAZIONE TRA BMD E INCIDENZA DI FRATTURE *Up-to-date 2006*

Ombretta Viapiana, Silvano Adami

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

Introduzione

Il ruolo della BMD è cruciale per la diagnosi di osteoporosi e, quindi, per la valutazione del rischio di frattura, ma rappresenta anche il criterio fondamentale per la definizione della soglia d'intervento farmacologico come dimostra lo studio HIP [1], disegnato per valutare gli effetti di risedronato sul rischio di frattura di femore in donne anziane e che ha coinvolto oltre 9.000 donne. In questo studio solo le donne con una bassa massa ossea a livello del collo femorale (affette cioè da osteoporosi) hanno avuto una riduzione significativa del rischio di frattura di femore, mentre nelle donne in cui il rischio dipendeva da fattori 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.) e che non erano necessariamente osteoporotiche la terapia non ha assicurato alcuna protezione.

Il vero razionale per avviare un trattamento farmacologico per l'osteoporosi deve essere quindi legato al dato densitometrico, visto che proprio questo è il presupposto fondamentale per il successo della terapia.

Ma una volta diagnosticata l'osteoporosi e avviato il trattamento farmacologico, possiamo considerare la stessa BMD, o meglio le sue variazioni, in grado di predire il successivo effetto della terapia medica sulle fratture?

Sappiamo che per la registrazione di nuove terapie per l'osteoporosi è necessario che il farmaco, sulla base di studi clinici controllati della durata di diversi anni, risulti in grado di assicurare un significativo effetto protettivo sugli eventi fratturativi. Indicatori surrogate, come la BMD, non vengono infatti più considerati sufficienti da soli, e questo per vari motivi:

- esistono in letteratura esperienze di trattamenti che, pur assicurando importanti aumenti di massa ossea, sono poi risultati del tutto inutili in termini di prevenzione delle fratture (ad esempio, i sali di fluoro)

- la riduzione del rischio di frattura indotto dai farmaci anti-riassorbitivi si realizza in pochi mesi e quindi, almeno apparentemente, ben prima che divenga rilevabile un significativo aumento della densità ossea

- in vari studi longitudinali è stato dimostrato come il rischio di frattura raddoppi per cali densitometrici pari al 10-12% (pari a 1 DS). Nei trial clinici con bisfosfonati (BF), malgrado la relativa modesta entità dell'aumento densitometrico registrato dopo 1 anno di terapia (circa 4-5%) si registra un effetto protettivo sulle fratture (ridotte spesso del 50%) che appare superiore rispetto a quello predetto

- trattamenti con farmaci differenti (ad esempio, raloxifene *vs* alendronato-risedronato), pur accompagnandosi a variazioni densitometriche molto diverse, sembrano in grado di ridurre il rischio di frattura vertebrale in maniera sostanzialmente sovrapponibile.

Queste considerazioni rendono evidente che la variazione densitometrica indotta dalla terapia non può essere considerata l'unico determinante della riduzione del rischio di frattura, 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.

Che il dato densitometrico abbia comunque una grande importanza appare particolarmente evidente se consideriamo le fratture non vertebrali e, in particolare, quelle femorali. Da un'analisi condotta su 18 trial clinici (studi su alendronato, 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 rilevanti aumenti della massa ossea e una sensibile riduzione del turnover osseo [2].

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.

Ma siamo veramente sicuri che anche a livello vertebrale non sia in realtà importante il dato densitometrico?

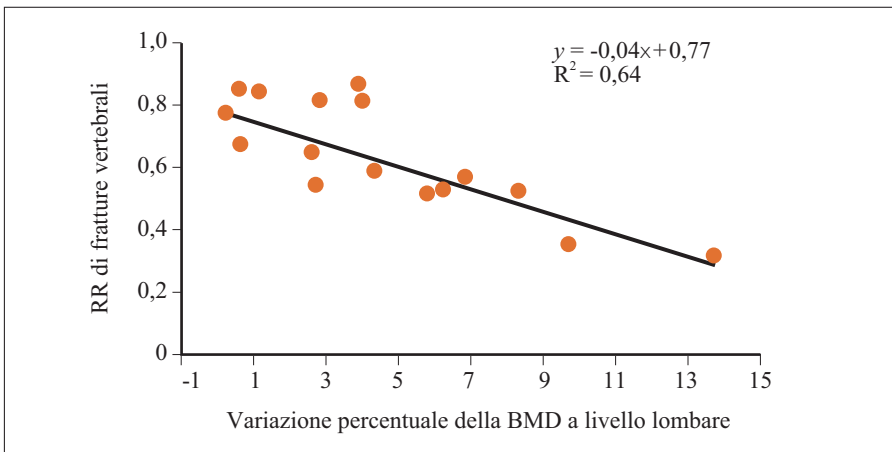


Figura 1. Analisi del rapporto tra variazioni densitometriche a livello lombare e riduzione del rischio di frattura vertebrale. Sono stati considerati i seguenti studi: etidronato [11], FIT1 & 2 [12, 13]; VERTs [14, 15]; MORE [16]; NS CTs [18]; ibandronato [5]; tiludronato [17]; PTH [6]. Il "peso" relativo dei singoli studi è stato corretto sulla base del numero di "eventi"

Partendo da metodologie differenti due Autori (Wasnich e Cummings) sono arrivati a risultati simili: la variazione densitometrica spiega almeno il 50% dell'effetto sulle fratture [3, 4].

Se prendiamo in considerazione anche gli ultimi dati relativi a ibandronato [5] e a teriparatide [6] (Figura 1) la correlazione tra variazioni densitometriche e rischio relativo di frattura descrive una funzione lineare con una percentuale di varianza spiegata (R^2) che è risultata pari al 64%. In altre parole, con la relazione trovata il 64% dell'effetto anti-fratturativo sarebbe spiegato dalla variazione densitometrica.

L'importanza della variazione densitometrica nel giustificare l'effetto positivo di un trattamento sulle fratture vertebrali trova comunque una dimostrazione pratica nelle esperienze emerse con gli studi su ibandronato.

Rassegna bibliografica

■ Ibandronato nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale: risultati a 1 anno dello studio MOBILE

Premesse

Il primo studio eseguito con ibandronato ha coinvolto 2.862 pazienti con almeno una frattura vertebrale e un T -score vertebrale inferiore a -2,0 DS e prevedeva il confronto in doppio cieco contro placebo di 2 dosaggi differenti: 0,5 o 1,0 mg somministrati per via endovenosa ogni 3 mesi per 3 anni. I due trattamenti si sono alla fine dimostrati incapaci di produrre una soppressione del turnover osseo e un incremento della BMD ottimali e non sono quindi risultati in grado di assicurare una protezione significativa da nuovi eventi fratturativi vertebrali [7].

Un altro studio eseguito su 2.946 pazienti sempre con pregresse fratture e con ridotta BMD spinale (T -score < -2,0 DS) ha invece dimostrato come il trattamento quotidiano orale con 2,5 mg di ibandronato (o con analogo dosaggio cumulativo intermittente orale: 12 dosi di 20 mg/die ogni 3 mesi) fosse in grado di ridurre (di oltre il 50%) in maniera statisticamente significativa l'incidenza di nuovi eventi fratturativi vertebrali [5].

Descrizione dello studio

L'obiettivo dello studio MOBILE [8] condotto da Miller e coll. è stato quello di confrontare l'efficacia (sugli indicatori surrogati di BMD e di marker del turnover osseo) e la tollerabilità di ibandronato somministrato *per os* in maniera intermittente rispetto al trattamento quotidiano già riconosciuto efficace nel ridurre le fratture vertebrali [5].

Si tratta di uno studio della durata prevista di 2 anni, randomizzato, in doppio cieco, di confronto (non inferiorità) tra dosaggi differenti di ibandronato.

Sono state arruolate 1.609 donne affette da osteoporosi post-menopausale e randomizzate in quattro bracci che prevedevano l'assunzione di ibandronato con i seguenti regimi terapeutici:

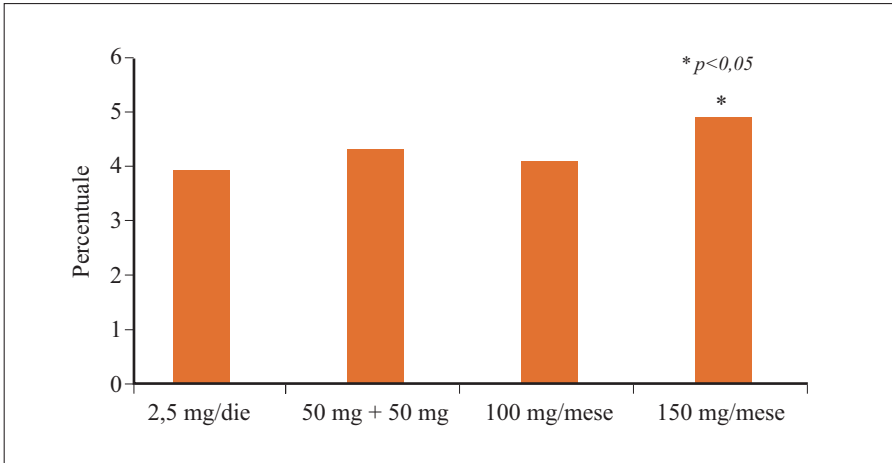


Figura 2. Studio MOBILE [8]: variazione densitometrica a livello lombare dei diversi regimi posologici di ibandronato

- 2,5 mg/die
- 50 mg in due giorni consecutivi ogni mese
- 100 mg al mese
- 150 mg al mese.

L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione percentuale del dato densitometrico lombare valutato dopo 1 anno; l'endpoint secondario era la variazione ottenuta a livello delle diverse sottoregioni del femore.

Dopo un anno gli aumenti densitometrici rilevati a livello lombare sono risultati pari a:

- +3,9% nel gruppo in ibandronato 2,5 mg/die
- +4,3% nel gruppo in ibandronato 50 × 2/mese
- +4,1% nel gruppo in ibandronato 100 mg/mese
- +4,9% nel gruppo in ibandronato 150 mg/mese.

Tutti i dosaggi hanno soddisfatto i criteri di “non inferiorità”, ma in particolare il dosaggio più alto (150 mg/mese) ha garantito aumenti densitometrici significativamente superiori ($p < 0,05$) rispetto al trattamento quotidiano (Figura 2). Le variazioni densitometriche a livello femorale sono risultate sovrapponibili nei differenti gruppi di trattamento.

Commento

Nei trial in cui sono stati testati gli effetti di ibandronato orale a dosaggi sovrapponibili o superiori a 2,5 mg/die, le variazioni densitometriche registrate rispetto al placebo dopo 1 anno sono risultate ben superiori a quelle emerse nello studio precedente con ibandronato endovena a dosaggi pari o inferiori a 1 mg ogni 3 mesi. Tutti i dosaggi con effetti densitometrici inferiori a quelli di 2,5 mg/die sono risultati inefficaci sulle fratture. Quest'ultimo dosaggio a sua volta ha determinato aumenti della BMD del tutto sovrap-

ponibili a quelli prodotti negli studi clinici da risedronato [9]. Questa osservazione conferma ancora una volta che, per avere un'efficacia antifratturativa, qualsiasi terapia con inibitori del riassorbimento deve produrre adeguati guadagni densitometrici. Nello studio MOBILE l'effetto della formulazione mensile di ibandronato da 150 mg ha determinato guadagni densitometrici simili, o addirittura superiori, a quelli dati da alendronato e ciò fa supporre che le due terapie possano essere molto simili anche in termini di effetto protettivo sulle fratture (Figura 3).

Va comunque ricordato che numerosi sono i fattori che possono influenzare l'analisi del rapporto tra recupero di massa ossea e riduzione delle fratture proprio perché i meccanismi che sono alla base della capacità dei farmaci di ridurre l'incidenza di fratture sono molto più complessi di quanto inizialmente pensato [10]. Inoltre, non sempre i trial "riuniti" nelle metanalisi sono "combinabili", ad esempio perché la stessa molecola è stata utilizzata a dosaggi differenti o perché i risultati sono stati ottenuti dopo intervalli di trattamento molto diversi.

Ricordiamo anche che non tutte le fratture sono "evitabili" grazie al trattamento farmacologico (si veda lo studio HIP, già citato [1]). Queste fratture rappresentano quindi uno "zoccolo duro" sulle quali il trattamento farmacologico non potrà incidere in maniera significativa, ma che produrranno conseguenze non indifferenti sulla lettura dei risultati dei vari studi. Infatti, negli studi nei quali si verifica un numero ridotto di eventi questo tipo di fratture non potrà che incidere pesantemente sull'evidenza dei risultati finali.

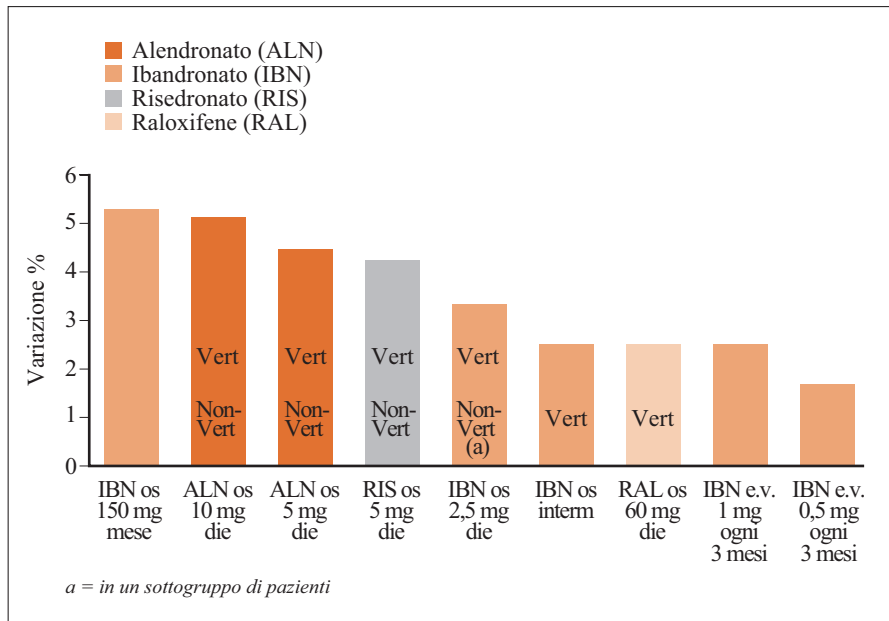


Figura 3. Variazione della BMD lombare rispetto al placebo dopo 1 anno di terapia [5, 7, 8, 12-16]. Solo la dose di ibandronato in grado di dare la variazione densitometrica sovrapponibile o superiore a quella ottenibile con risedronato 5 mg/die assicura un'adeguata protezione dalle fratture vertebrali. All'interno dell'area colorata relativa a ciascun farmaco o dosaggio di farmaco viene riportato se lo studio ha documentato l'efficacia anti-fratturativa

Malgrado tutte queste considerazioni, lo studio del rapporto tra densità e fratture non può essere considerato una semplice speculazione scientifica e semplice oggetto di grandi discussioni tra esperti. È estremamente pericoloso, oltre che scorretto, enfatizzare o sminuire i risultati densitometrici perché si finisce per mettere in dubbio l'utilità dell'indagine densitometrica che, al momento, rappresenta non solo 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. Le informazioni sull'efficacia dell'intervento terapeutico che la BMD fornisce saranno pur surrogate, ma attualmente sono le uniche disponibili per garantire la motivazione e la compliance al trattamento.

Bibliografia

1. McClung M, Geusens P, Miller P et al (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 344:333-340
2. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD et al (2002) Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1586-1592
3. Wasnich RD, Miller PD (2000) Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 85:231-236
4. Cummings SR, Karpf DB, Harris F et al (2002) Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 112:281-289
5. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C et al, Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE) (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-1249
6. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441
7. Recker RR, Stakkestad JA, Felsenberg D et al (2000) A new treatment paradigm: quarterly injections of ibandronate reduce the risk of fractures in women with postmenopausal osteoporosis (PMO): results of a 3-year trial. *Osteoporos Int* 11: S209
8. Miller PD, McClung MR, Macovei L et al (2005) Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 20:1315-1322
9. Adami S, Viapiana O (2003) Ibandronate: new options in the treatment of osteoporosis. *Drugs of today* 39: 877-886
10. Delmas PD, Zhengqing LI, Cooper C (2004) Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses. *J Bone Miner Res* 19: 330-337
11. Harris ST, Watts NB, Jackson RD et al (1993) Four year-study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 95: 557-567
12. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomized trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-1541
13. Cummings SR, Black DM, Desmond E et al (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280: 2077-2082
14. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 11:83-91
15. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282:1344-1352
16. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 282:637-645
17. Reginster JY, Deroisy R, Denis D et al (1989) Prevention of postmenopausal bone loss by tiludronate. *Lancet* 2(8678-8679)
18. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K et al (2000) A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fracture study. PROOF Study Group. *Am J Med* 109:267-276