Quali modelli utilizzare per la valutazione del rischio fratturativo?

Data 20 febbraio 2010
Categoria reumatologia

Mentre in Inghilterra si producono e si validano due nuovi algoritmi di rischio di frattura (QFracture Scores) per stimare il rischio individuale di frattura osteoporotica o di frattura d'anca a 10 anni, negli USA si discute della validità dello strumento FRAX.

Il primo lavoro è uno studio prospettico di Coorte con dati raccolti routinariamente da 357 medici generalisti per sviluppare gli score e da 178 practices per validare gli score, effettuato nel setting di Medicina Generale in Inghilterra e in Wales. Hanno partecipato 1.183.663 donne e 1.174.232 uomini di età dai 30 agli 85 anni, che hanno fornito 7.898.208 e 8.049.306 persone l'anno di osservazione, rispettivamente. Sono stati riportati 24.350 diagnosi incidenti di fratture osteoporotiche in donne e 7934 in uomini, e 9302 diagnosi incidenti di frattura d'anca in donne e 5424 in uomini. Le principali misure di esito sono state la prima diagnosi incidente di frattura osteoporotica (vertebrale, radio distale o anca) e quella di frattura incidente d'anca registrate nelle cartelle dei medici di medicina generale.

Risultati

Uso della terapia ormonale sostitutiva (HRT), età, body mass index (BMI), stato di fumatore, uso di alcool registrato, storia familiare di osteoporosi, artrite reumatoide, malattia cardiovascolare, diabete di tipo 2, asma, antidepressivi triciclici, corticosteroidi, storia di cadute, sintomi menopausali, epatopatia cronica, malassorbimento intestinale ed altri disordini endocrini sono stati associati in maniera significativa ed indipendente al rischio di fratture osteoporotiche nelle donne. Alcune variabili sono state associate in maniera significativa al rischio di fratture osteoporotiche, ma non al rischio di frattura d'anca. I predittori per l'uomo di fratture osteoporotiche e d'anca sono risultati: età, BMI, stato di fumatore, uso di alcool registrato, artrite reumatoide, malattia cardiovascolare, diabete di tipo 2, asma, antidepressivi triciclici, corticosteroidi, storia di cadute e epatopatia cronica. L'algoritmo di frattura d'anca ha avuto la migliore performance tra uomini e donne ed ha "spiegato" il 63.94% della varianza nelle donne e il 63.19% negli uomini. I valori statistici D per la discriminazione sono stati i più alti per frattura d'anca nelle donne (2.73) e negli uomini (2.68) ed avevano un'ampiezza di due volte maggiore dei corrispondenti valori per fratture osteoporotiche. Le curve statistiche ROC per frattura d'anca sono risultate elevate: 0.89 per le donne e 0.86 per gli uomini versus 0.79 e 0.69, rispettivamente, per l'esito di frattura osteoporotica. Gli algoritmi sono stati ben calibrati con rischi predetti confrontati a rischi osservati. Il QFractureScore per frattura d'anca ha avuto anche una buona performance per discriminazione e calibratura a paragone con l'algoritmo FRAX (fracture risk assessment).

Gli autori concludono che questi nuovi algoritmi possono predire il rischio di frattura in popolazioni di assistenza primaria in UK senza misure di laboratorio e il loro uso è adatto sia a setting clinici sia alla autovalutazione ([url]www.qfracture.org[/url]). Il QFractureScores potrebbe essere usato per identificare pazienti ad alto rischio di frattura che potrebbero beneficiare di interventi tesi a ridurre il loro rischio (1).

Nel secondo lavoro, Ensrud e coll., partendo dalla premessa che negli USA si sta assistendo al sempre più diffuso dilagare di raccomandazioni ad incorporare le probabilità di frattura calcolate dal modello FRAX nel processo di decisione clinica (International Osteoporosis Foundation e National Osteoporosis Foundation-NOF) e che è incerto se la predizione delle fratture con i modelli FRAX sia superiore a quella basata su modelli più semplici, hanno usato i dati raccolti nello Study of Osteoporotic Fractures per paragonare il valore dei modelli FRAX con BMD con i modelli più semplici basati solo su età e BMD per predire le fratture in donne anziane. Inoltre, poiché il dato della BMD non è disponibile in tutti i setting clinici, hanno praticato un'analisi secondaria nella quale hanno paragonato i modelli FRAX senza BMD con modelli semplici basati sull'età e sulla storia di fratture da sole.
Gli autori hanno condotto uno studio prospettico di coorte su 6252 donne di 65 anni o più per paragonare il valore dei modelli FRAX che comprendono la BMD con quelli più semplici basati sull'età e la BMD da sole per la predizione delle fratture. Hanno anche paragonato i modelli FRAX senza BMD con modelli semplici basati su età e storia di fratture da sole. Sono state accertate le fratture durante i 10 anni di follow-up (anca, fratture osteoporotiche maggiori-femore, vertebrali cliniche, polso e omero- e qualunque frattura clinica). Sono state paragonate tra modelli FRAX e modelli semplici le aree statistiche sotto la curva (AUC).

Risultati

Le AUC (**Area Under the Curve** per il significato vedi: http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3361) paragonate non hanno mostrato differenze tra i modelli FRAX con BMD e modelli semplici solo con età e BMD nella discriminazione del rischio di frattura d'anca (AUC, 0.75 per il modello FRAX e 0.76 per il modello semplice; P =.26), fratture osteoporotiche maggiori (AUC, 0.68 per il modello FRAX e 0.69 per il modello semplice; P =.51), e frattura

clinica (AUC, 0.64 per il modello FRAX e 0.63 per il modello semplice; P =.16). In maniera simile, la performance di modelli economici contenenti solo età e pregressa storia di frattura era quasi identica a quella dei modelli FRAX senza BMD. La proporzione di donne in ciascun quartile di rischio predetto che ha realmente sperimentato un esito di frattura non differiva tra i modelli FRAX ed i modelli semplici (P > o =.16). Gli stessi autori hanno riconosciuto limitazioni nel loro lavoro (i risultati sono basati su di una singola coorte di donne anziane bianche; sebbene siano stati cross-validati i risultati circa la performance dei modelli, quelli riguardanti la validità predittiva del FRAX e dei modelli semplici richiedono conferme in altre coorti; in particolare, questi risultati non possono essere generalizzabili a donne ed uomini più giovani).

Pur con i limiti sopramenzionati gli Autori concludono che un modello semplice basato solo su età e BMD ha predetto il rischio a 10-anni di frattura d'anca, di frattura osteoporotica maggiore e di ogni frattura clinica nello stesso modo dei più complessi modelli FRAX con BMD. In maniera simile, un modello economico basato solo su età e storia di frattura ha predetto il rischio di queste fratture nello stesso modo dei più complessi modelli FRAX senza BMD. Questi risultati suggeriscono che l'uso dello strumento di valutazione del rischio FRAX non migliora la predizione delle fratture in donne anziane rispetto a quella fornita da modelli semplici basati solo su età e BMD o solo su età e precedenti fratture (2).

Commento

A commento di entrambi i lavori, testimonianza dell'interesse vivo del mondo scientifico su questi temi, ci è sembrato interessante riportare la discussione che viene aperta dall'editoriale di accompagnamento del lavoro di Ensrud di Cathleen S. Colo´n-Emeric e Kenneth W. Lyles:

"Noi medici crediamo che non ci dovrebbe essere accesa discussione su quale modello di predizione delle fratture utilizzare, ma piuttosto su come il concetto di rischio di frattura a 10 anni dovrebbe essere usato nella pratica clinica. C'è da considerare che il rischio fratturativo a 10 anni non è valutabile quando ci si trova a consigliare pazienti singoli, e, come sottolineano Ensrud ed altri, modelli differenti danno talvolta stime molto varie di rischio fratturativo. Per esempio, una donna bianca di 70 anni negli Stati Uniti con uno score di −1.5 ha un rischio fratturativo d'anca a 10 anni dell'1,5% approssimativamente, senza considerare altri fattori di rischio. Aggiungendo una precedente frattura vertebrale ed una storia familiare di frattura il suo rischio si sposta al 5%. Mentre ad un livello di popolazione sia il FRAX che i modelli semplici classificheranno correttamente una proporzione simile di individui che subiranno o meno una frattura, i medici probabilmente preferiranno usare le stime più specifiche del FRAX per consigliare queste persone. E' stato chiaramente dimostrato che pazienti con T score più basso di -2,5 o con precedente frattura da piccolo trauma beneficiano del trattamento, mentre solo il 21,8% delle donne anziane con una precedente frattura sono state testate o trattate per osteoporosi. Forse è necessaria una discussione per convincere medici e pazienti ad utilizzare queste terapie provate. Utilizzare modelli validati di rischio fratturativo per raggiungere questo tipo di consapevolezza è un progresso auspicabile. E' meno chiaro come utilizzare il rischio fratturativo a 10 anni per selezionare pazienti per testare la BMD o per il trattamento. Mancano attualmente studi prospetttici che dimostrino che questo approccio influenza gli esiti dei pazienti. Soglie di test e di trattamento sono state selezionate sulla base di accurate analisi di costo-efficacia, ma esse dipendono dall'assunto, non dimostrato, che i trattamenti disponibili sono egualmente efficaci a tutti i livelli di BMD. Particolarmente dibattuto è l'uso delle soglie di rischio fratturativo a 10 anni delle linee guida della National Osteoporosis Foundation (3% rischio di frattura d'anca o 20% di rischio di frattura maggiore) per selezionare pazienti con osteopenia per il trattamento. Alcune analisi post hoc di trials clinici hanno riportato riduzioni significative del rischio fratturativo per questi gruppi; tuttavia, queste analisi sono suscettibili di bias di selezione e non tutte hanno dimostrato benefici. I dati prospettici sono conflittuali. Un trial clinico di clodronato in donne anziane bianche non selezionate era efficace nel ridurre le fratture cliniche senza riguardo alla BMD o al rischio fratturativo a 10 anni, mentre un trial di risedronato in donne anziane selezionate sulla base dei fattori di rischio di frattura era efficace solo in quelle con T score osteoporotico. Questo problema ha enormi implicazioni cliniche. E' stato stimato che il 93% delle donne bianche in USA >75 anni dovrebbero essere eleggibili al trattamento secondo le correnti linee guida della National Osteoporosis Foundation , una situazione apparentemente irrealistica, dato il nostro attuale basso trattamento di una più piccola popolazione di pazienti con osteoporosi o precedente frattura.
Poichè gli organi regolatori stanno attualmente chiedendo alle compagnie farmaceutiche di usare il rischio fratturativo a 10 anni nella selezione di soggetti per nuovi trials sulla osteoporosi, è necessario che si faccia chiarezza su questo "fracasso" nei prossimi anni. Sarà poi possibile determinare quanto bene il FRAX riclassifichi con successo i pazienti secondo un'efficace soglia di trattamento rispetto ai modelli semplici proposti da Ensrud e coll e da altri. Finchè non avverrà questo, crediamo che i medici dovrebbero innanzitutto migliorare la cura dei pazienti per i quali si conosce il beneficio derivante dalla cura dell'osteoporosi ed usare i modelli di rischio fratturativo per selezionare altri pazienti con attento giudizio clinico".

Fonti

1. Julia Hippisley-Cox, Carol Coupland : Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores BMJ 2009;339:b422

2. Kristine E. Ensrud, MD, MPH; Li-Yung Lui, MA, MS; Brent C. Taylor, PhD, MPH; John T. Schousboe, MD, MS; Meghan G. Donaldson, PhD; Howard A. Fink, MD, MPH; Jane A. Cauley, DrPH; Teresa A. Hillier, MD, MS; Warren S. Browner, MD, MPH; Steven R. Cummings, MD; for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group: A Comparison of Prediction Models for Fractures in Older Women. Is More Better? Arch Intern Med. 2009;169(22):2087-2094

Commento di Patrizia Iaccarino

Al di là del trattamento dell'osteoporosi (fattore di rischio di frattura), non dimentichiamo che spesso per fratturarsi bisogna cadere e che la prevenzione delle cadute dovrebbe restare l'obiettivo cardine di ogni intervento sanitario teso a ridurre le fratture, che rappresentano il vero problema per i pazienti e per la comunità.

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4157
2. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3737
3. http://www.pillole.org/public/manuale/pdf.asp?print=article&pID=114