



International
Osteoporosis
Foundation

FRAX[®] Identificare i soggetti ad alto rischio di frattura

La carta del rischio di frattura dell'OMS, un nuovo strumento clinico per scegliere una terapia consapevole.

Con l'autorizzazione del **Dr. Eugene McCloskey**



Presentazione

La Giornata Mondiale dell'Osteoporosi (World Osteoporosis Day: WOD), celebrata il 20 Ottobre di ogni anno, vede ancora il nostro Paese in prima linea per comunicare agli Italiani il tema del 2009, il riconoscimento del paziente a rischio. La parola d'ordine quest'anno è "Identificare i Soggetti ad Alto Rischio di Frattura", uno slogan che vuole essere un messaggio di stimolo a individuare per tempo chi è più a rischio di sviluppare una frattura da fragilità.

Quest'anno la International Osteoporosis Foundation (IOF) ha voluto sottolineare l'importanza della prevenzione nel ridurre le fratture osteoporotiche. Il nostro scheletro rappresenta con la cute il secondo più rappresentato tessuto connettivo e come la nostra pelle è sensibile ad ogni influenza esterna o interna al nostro corpo che intacchi il nostro stato di salute. Ma a differenza della pelle le nostre ossa sono paludate e non danno segno di scompenso, se non quando è ormai già avanzato lo stato di deterioramento. Così, se anche un'imperfezione cutanea può allarmarci, nessuno si preoccupa di aver perso una percentuale del 10% di massa ossea, se questa perdita non ha dato segno di sé.



Peraltro, i costi sociali ed economici di questa malattia sono tali che non correre ai ripari oggi esporrà le generazioni future a difficili, se non impossibili, pandemie da affrontare. Siamo pertanto responsabili per l'oggi, ma anche per programmare un domani che offra soluzioni cui ogni individuo possa singolarmente contribuire.

È comune convincimento che programmi informativi in questo importante settore della salute pubblica permetteranno di educare la popolazione e di conseguenza di prevenire. Forse non è a tutti chiaro che la frattura di femore, grave causa di disabilità e anche di morte nell'anziano, è anche la causa di perdita di indipendenza dell'età avanzata più facilmente prevenibile. Ma stiamo adoperandoci a sufficienza? La risposta è purtroppo negativa.

Eppure oggi abbiamo farmaci efficaci nel prevenire le fratture da fragilità, ma non stiamo usandoli in tutti i pazienti a rischio. Per questo la carta di rischio di fratture da fragilità (FRAX®), emanata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2009, vuole rappresentare un nuovo mezzo di valutazione del paziente a rischio basato non soltanto sulla misura densitometrica.

Con la presuntuosa idea di sconfiggere le fratture da fragilità abbiamo accettato di presentare per l'Italia la informativa brochure predisposta da IOF sulla carta di rischio FRAX®. La buona notizia è che possono essere prese delle misure per abbassare il rischio di fratturarsi. Una regolare attività fisica, una dieta ricca di minerali e vitamine, consultazioni periodiche con il proprio medico curante sono armi straordinarie nella lotta contro il deterioramento del nostro scheletro. E per chi è già malato esistono farmaci efficaci a prevenire le fratture.

Conosciamo allora il nostro rischio di fratturarci attraverso il questionario FRAX®. E correggiamo quanto è modificabile. È dall'impegno soggettivo che arriveremo collettivamente ad avere un mondo senza fratture!

Maria Luisa Brandi
 Presidente di F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli
 Membro del Comitato Scientifico di IOF



**International
Osteoporosis
Foundation**

Fondazione Internazionale dell'Osteoporosi (IOF)

La IOF è un'organizzazione internazionale non governativa che nasce dall'alleanza tra pazienti, società mediche e di ricerca, scienziati, professionisti e industrie della salute. IOF collabora con altre organizzazioni nel mondo per promuovere la consapevolezza e migliorare la prevenzione, la diagnosi precoce e il trattamento dell'osteoporosi.

Nonostante l'osteoporosi colpisca milioni di persone in tutto il mondo, la consapevolezza della malattia è ancora scarsa, i medici non la riconoscono, gli strumenti diagnostici sono insufficienti o non utilizzati adeguatamente e il trattamento non sempre è accessibile a coloro che ne necessitano per prevenire la prima frattura. I membri della IOF sono più che raddoppiati dal 1999: questo riflette il crescente interesse internazionale per questo serio problema sanitario. Sono membri IOF 193 società in 92 diverse sedi nel mondo (luglio 2009). Le società che fanno capo all'IOF rappresentano 5,33 miliardi di individui, ossia l'82% della popolazione mondiale.

Per maggiori informazioni sulla IOF e per contattare la società IOF del tuo Paese, puoi visitare il sito:
<http://www.iofbonehealth.org>

Cos'è l'osteoporosi?

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una riduzione della densità e della qualità dell'osso, che diventa fragile e soggetto al rischio di frattura, in particolare a livello della colonna vertebrale, del polso, dell'anca, della pelvi e dell'omero. L'osteoporosi e le fratture ad essa associate sono un'importante causa di mortalità e morbilità.

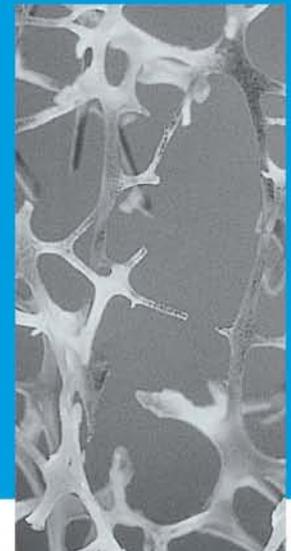
- Nelle donne sopra i 45 anni, l'osteoporosi comporta più giorni di ricovero in ospedale rispetto a molte altre malattie, incluso il diabete, l'infarto cardiaco e il tumore alla mammella¹.
- Si stima che soltanto una frattura vertebrale su tre giunge all'attenzione dei medici².

1. Kanis JA, Del mas P, Burckhardt P, et al. (1997) Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 7:390-406.

2. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. (1992). Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 7:221-227.



Osso normale



Osso osteoporotico

International Osteoporosis Foundation

Rue Juste-Oliver 9
CH-1260 Nyon

Switzerland
T +41 22 994 01 00
F +41 22 994 01 01
Info@iofbonehealth.org
www.iofbonehealth.org

Giornata mondiale dell'Osteoporosi
20 ottobre 2009



Dr. Eugene McCloskey

Assistente di malattie ossee nell'adulto,
Università di Sheffield
(UK)

Membro del Comitato
scientifico consultivo di
IOF

In futuro

L'osteoporosi è spesso descritta come un'epidemia silenziosa, in quanto è una condizione in cui in assenza di segni o sintomi l'osso diventa progressivamente poroso, fragile e debole. La conseguenza di questa perdita di forza è la tendenza alla frattura, anche in seguito a traumi lievi o a caduta. A differenza della malattia che sottendono, le fratture sono certamente non silenti, essendo una tra le maggiori cause di sofferenza, disabilità, bassa qualità della vita e morte prematura nella popolazione anziana. Esiste infatti un incremento significativo della mortalità, soprattutto in seguito a frattura da fragilità del femore.

Nel mondo, una donna su tre e un uomo su cinque sopra i 50 anni di età va incontro a frattura da osteoporosi, con notevoli costi sia sul piano personale sia per la sanità pubblica, superiore a quello di molte altre malattie importanti quali l'infarto cardiaco, l'ictus e il cancro della mammella. Nel 2000 si stima che ci siano stati 9 milioni di nuove fratture osteoporotiche nel mondo, di cui 1,6 milioni all'anca, 1,7 all'avambraccio e 1,4 a livello della colonna vertebrale. Il 51% delle fratture si è verificato in Europa e in America, mentre la maggior parte delle rimanenti fratture si è verificata nel Sud Est asiatico e nelle regioni del Pacifico occidentale. Con il progressivo invecchiamento della popolazione, il numero delle fratture aumenterà di 2-3 volte nelle prossime decadi.

La buona notizia è che si può fare molto per mantenere l'osso in salute e ridurre il rischio di sviluppare osteoporosi e incorrere in fratture. Modificare lo stile di vita può migliorare la salute dello scheletro, per esempio attraverso un regolare esercizio fisico, una dieta bilanciata con sufficiente apporto di calcio, un'adeguata sintesi di vitamina D derivante dall'occasionale esposizione al sole, così come evitare di fumare e di assumere eccessive quantità di alcol.

Inoltre, esistono oggi numerose terapie efficaci che riducono il rischio di frattura nei soggetti ad alto rischio. L'identificazione dei soggetti ad alto rischio è stata uno dei principali temi di ricerca negli ultimi 20 anni, dato che i medici specialisti del settore sono in grado di gestire adeguatamente i pazienti che giungono alla loro attenzione.

Tuttavia, la realtà attuale è che solo una piccola percentuale di casi a rischio ha accesso ad una diagnosi tempestiva e alla terapia appropriata. Ne consegue che, nonostante i grandi progressi nelle tecniche diagnostiche e nelle terapie, l'impatto degli eventi fratturativi sulla società è rimasto pressoché invariato. Anche nei Paesi con servizi sanitari relativamente sofisticati, la diagnosi e il trattamento dell'osteoporosi sono spesso negati anche ai soggetti che hanno già subito una frattura da fragilità o da trauma minore.

Tale negligenza deriva dall'incapacità di molti governi nazionali di considerare l'osteoporosi e le fratture da fragilità come una priorità, con conseguente mancanza di conoscenza del proprio rischio di frattura tra i pazienti e di esperienza tra i medici e gli altri professionisti della salute.

Oggi, con lo sviluppo della carta del rischio di frattura dell'OMS (FRAX®) i medici di tutto il mondo sono in grado di identificare più facilmente coloro che sono maggiormente a rischio di frattura. FRAX® sarà utile soprattutto nelle regioni dove gli esami densitometrici sono scarsamente disponibili.

FRAX® è accessibile gratuitamente online a tutti i medici e i professionisti sanitari. La IOF ne promuove l'utilizzo su larga scala e l'ulteriore sviluppo in quanto step importante per rendere la prevenzione delle fratture una priorità nel mondo. Ci auguriamo che questo report, che fornisce un'esauriente panoramica e delinea le possibili strategie da attuare, contribuisca a favorire la diffusione su scala mondiale di tale importante nuovo strumento.

Background

Viste le serie conseguenze che comporta, la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture ad essa associate è considerata essenziale al mantenimento dello stato di salute, della qualità della vita, e dell'indipendenza nella popolazione anziana. Nel maggio 1998, la 51^a Assemblea Mondiale della Salute ha preso una decisione richiedendo al Direttore Generale di formulare una strategia globale per la prevenzione e il controllo di malattie non-trasmissibili, inclusa l'osteoporosi.

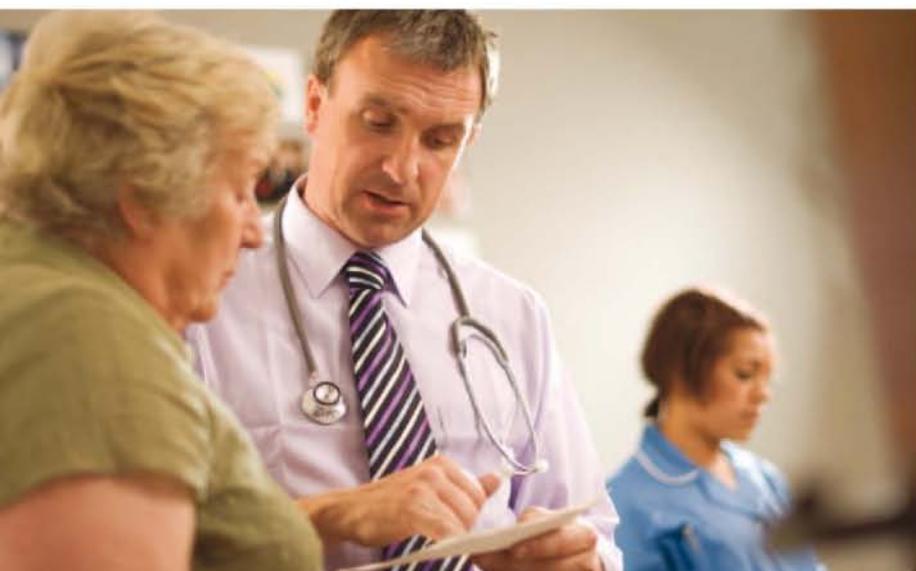
Sullo sfondo di questo background, l'OMS ha approvato un programma di lavoro che rientra nelle competenze del Centro di Collaborazione OMS di Sheffield. Il progetto ha avuto l'approvazione della Fondazione Internazionale per l'Osteoporosi (IOF), della Fondazione Americana per l'Osteoporosi (USA), della Società Internazionale per la Densitometria Clinica (ISCD) e della Società Americana di ricerca sul metabolismo minerale e osseo (ASBMR). Scopo del programma era identificare e validare (con metodo scientifico) i fattori di rischio clinici da utilizzare a livello internazionale nella valutazione del rischio di frattura, da soli o in combinazione con la densità minerale ossea (BMD).

L'osteoporosi è una malattia così diffusa da dover essere gestita su larga scala con la prevenzione primaria. Per questo, un ulteriore obiettivo era lo sviluppo di algoritmi di valutazione del rischio sufficientemente flessibili da essere utilizzati in molti contesti di medicina di base, inclusi quelli in cui la misurazione della densità minerale ossea non è disponibile. La carta del rischio di frattura dell'OMS, nota come FRAX[®] (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), è il prodotto di questo programma.

Tabella 1

Obiettivi del medico nella gestione dell'osteoporosi

- Ridurre il rischio di frattura
- Identificare i pazienti ad aumentato rischio di frattura
- Quantificare accuratamente il rischio
- Migliorare la percezione del paziente del proprio rischio
- Dare consigli al paziente per aiutarlo a capire la malattia, gli scopi della terapia e la scelta della terapia stessa
- Curarlo attraverso
 - stile di vita
 - farmaci



Uno degli obiettivi principali del medico è quello di ridurre il rischio di frattura attraverso l'identificazione e la valutazione dei pazienti ad alto rischio.

Predire il rischio di frattura : lo sviluppo di FRAX®

Predire il rischio di frattura: lo sviluppo di FRAX®
La possibilità di valutare la resistenza ossea attraverso tecniche che prevedono l'utilizzo di raggi X come la Assorbimetria a Doppia emissione di raggi X (DXA) ha portato l'OMS a definire l'osteoporosi nel 1994 in termini di densità minerale ossea. Il T-score $\leq 2,5$ deviazioni standard (DS) stabilito dall'OMS è spesso utilizzato come soglia sia per la diagnosi sia per la terapia, e la misura della densità minerale ossea (BMD) rappresenta il miglior approccio per stabilire il rischio di frattura. Nonostante la tecnica sia di provata efficacia, utilizzare la sola densitometria per calcolare il rischio di frattura presenta numerosi problemi. La principale difficoltà è data dalla bassa sensibilità, così che la maggior parte delle fratture da fragilità avvengono in individui con valori di BMD al di sopra della soglia per l'osteoporosi, tipicamente nel range dell'osteopenia (T-score compreso tra -1 e $-2,5$) (vedi figura 1).

Negli ultimi 15 anni, la ricerca ha compiuto molti passi avanti nell'identificazione dei fattori che insieme alla BMD contribuiscono al rischio di frattura. Questi sono ad esempio l'età, il sesso, una frattura pregressa, la storia familiare positiva per fratture, fattori correlati allo stile di vita come la sedentarietà e il fumo. Alcuni sono in parte o del tutto indipendenti dalla BMD (cioè correlano con il rischio di frattura al di là della BMD da sola) e il loro uso combinato fornisce maggiori informazioni rispetto alla sola BMD. Al contrario, altri fattori, fortemente dipendenti dalla BMD,

Identificare i pazienti ad aumentato rischio di frattura*

Normale

BMD tra $+1$ e -1 DS rispetto al valore medio di un giovane adulto;

Osteopenia (bassa massa ossea)

BMD tra -1 e $-2,5$ DS rispetto al valore medio di un giovane adulto;

Osteoporosi

BMD $-2,5$ DS rispetto al valore medio di un giovane adulto

Osteoporosi severa (avanzata)

BMD $-2,5$ DS rispetto al valore medio di un giovane adulto e presenza di almeno una frattura da fragilità

*In base alle misurazioni DXA all'anca, alla colonna vertebrale o all'avambraccio

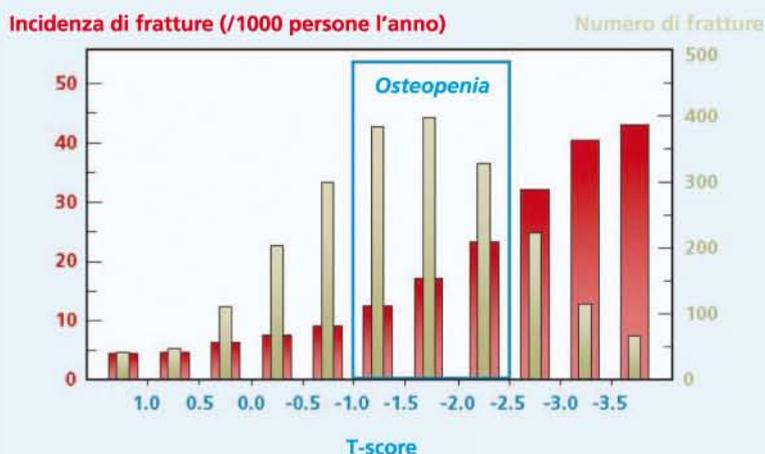
Nota: per ogni deviazione standard al di sotto del picco di BMD, il rischio di frattura aumenta del 50-100%. Per l'uomo si utilizzano provvisoriamente gli stessi valori di BMD, perché attualmente vi sono pochi dati sulla densità ossea e la frattura nell'uomo.

possono essere usati per stabilire il rischio di frattura in assenza di valutazione densitometrica. Per questa ragione considerare fattori di rischio validati con o senza BMD può migliorare la predizione di frattura e la selezione dei soggetti candidabili al trattamento.

Attraverso il lavoro di molti ricercatori di tutto il mondo, il Centro di Collaborazione OMS ha raccolto dati sul rischio di frattura mediante lo studio prospettico su 12 coorti di popolazione in diversi Paesi. Le coorti includevano centri in Europa (gli studi multicentrici EVOS ed EPIDOS e i monocentrici di Rotterdam, Kuopio, Lion, Gothenburg, Sheffield), Nord America (gli studi CaMos e Rochester), Australia (lo studio DOES) e Giappone (Hiroshima). I partecipanti ricevevano una valutazione basale dei fattori di rischio e frattura e nel 75% dei casi la densitometria all'anca. Nel follow up di 250.000 pazienti-anni eseguito su 60.000 uomini e donne sono state registrate oltre 5.000 fratture. Questa analisi ha consentito l'esame di diversi fattori di rischio di frattura individuali e le loro inter-relazioni con altre variabili quali l'età e la BMD.

Figura 1

Fratture da osteoporosi e densità minerale ossea (BMD)



La BMD è un forte predittore del rischio di frattura, comunque la maggior parte delle fratture avviene in donne con BMD superiore alla soglia osteoporotica, tipicamente nel range dell'osteopenia (Siris et al., 2001).

Qual è il rischio e come si misura

Per molti fattori di rischio clinici, gli studi epidemiologici riportano in genere il rischio relativo (RR). Esso esprime semplicemente il rischio di un evento quale la frattura in individui che hanno un certo fattore di rischio rispetto a coloro che non lo hanno. I medici che lavorano in un particolare settore della medicina trovano questo sistema di facile impiego, per esempio sanno bene che una pregressa frattura raddoppia il rischio di un'ulteriore frattura rispetto a chi non ha storia di fratture. Ma raddoppia a partire da quanto? Dovremmo conoscere il rischio assoluto di frattura in coloro che non hanno fratture pregresse.

Quest'ultimo punto è molto difficile da chiarire a livello di popolazione, mentre il rischio medio di frattura di un'intera popolazione per fascia d'età è più facile da ottenere in molti paesi, almeno per la frattura dell'anca. Lo stesso vale per altre conseguenze, come la mortalità. Mentre è difficile ottenere dati attendibili di mortalità in sottogruppi di popolazione, ad esempio i fumatori, è relativamente semplice

ricavare statistiche di mortalità media dell'intera popolazione. Il fattore da considerare non è pertanto il rischio relativo, ma il rischio relativo di popolazione (PRR), dove il rischio dell'individuo è comparato con quello dell'intera popolazione di pari età e sesso.

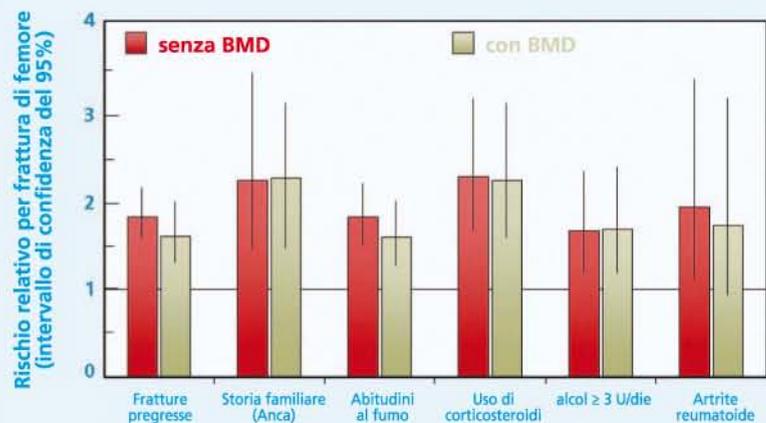
Il fattore da considerare non è il rischio relativo, ma il rischio relativo di popolazione (PRR), dove il rischio dell'individuo è comparato con quello dell'intera popolazione di pari età e sesso.

Un approccio simile può essere applicato ai fattori continui come la BMD. L'uso di un singolo parametro come il PRR consente la combinazione di fattori di rischio con gli opportuni aggiustamenti per le loro interazioni reciproche. Se i fattori di rischio scelti sono totalmente indipendenti l'uno dall'altro, la combinazione è particolarmente attendibile nel predire il rischio.

I fattori di rischio mostrati nella figura e utilizzati da FRAX® contribuiscono al rischio di frattura osteoporotica in maniera più significativa rispetto a BMD ed età. Il diverso contributo di questi fattori di rischio è considerato nel FRAX® in termini di probabilità di frattura entro 10 anni.

Figura 2

FRAX® utilizza fattori di rischio indipendenti



Accesso a FRAX®

FRAX® è accessibile gratuitamente a tutti tramite il sito dell'università di Sheffield (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Disponibile per i Paesi precedentemente citati, il sito è consultabile in diverse lingue (cinese, francese, giapponese, inglese, italiano, spagnolo e tedesco). Varie versioni in altre lingue saranno disponibili in un prossimo futuro. Il sito fornisce ulteriori dettagli sul rischio di frattura e include una sezione di domande frequenti con la possibilità di scaricare documenti che descrivono il background e lo

sviluppo di FRAX®.

Oltre alla versione online, si stanno sviluppando diversi calcolatori palmari sia manuali che elettronici. Importante sarà l'incorporazione di FRAX® nel software dei diversi scanner DXA cosicché sarà possibile eseguire un calcolo in contemporanea alla misurazione della BMD del collo femore. Un ulteriore passo avanti sarà rendere FRAX® un'applicazione informatica offline. E' in corso l'inserimento di FRAX® in programmi di gestione dei pazienti per la medicina di base.

I fattori di rischio che rientrano nel modello FRAX®

Nella versione finale di FRAX®, il rischio di frattura è stimato negli uomini e nelle donne in base a: età, indice di massa corporea (BMI) calcolato mediante peso e altezza, e variabili indipendenti di rischio tra cui una pregressa frattura da fragilità, storia familiare di frattura di femore, attuale abitudine al fumo di tabacco, assunzione prolungata di glucocorticoidi orali, artrite reumatoide, altre cause di osteoporosi secondaria e consumo di 3 o più unità di bevande alcoliche giornaliere.

La BMD del collo femorale (anca) può essere inserita in aggiunta, preferibilmente come T-score. E' importante notare come nei pazienti di sesso maschile e femminile il T-score dovrebbe essere riferito al database NHANES III di donne caucasiche di età compresa tra 20 e 29 anni.

Nella versione finale di FRAX® il rischio di frattura è stimato negli uomini e nelle donne in base a: età, indice di massa corporea (BMI) calcolato mediante peso e altezza, e variabili indipendenti di rischio.

L'ampiezza del campione utilizzato per lo sviluppo del modello FRAX® ha permesso di esaminare il rapporto di ciascun fattore di rischio con l'età, il sesso, la durata del follow up e, per le variabili continue (BMD e BMI), il rapporto del rischio con la variabile stessa, in una maniera che in precedenza non era possibile. Per esempio, in una meta-analisi di BMD

Tabella 1

Informazioni richieste per calcolare la probabilità di frattura a 10 anni di un paziente

- Paese
- BMD
- Età
- Sesso
- Fattori di rischio clinici
 - basso indice di massa corporea
 - pregressa frattura da fragilità
 - storia di frattura dell'anca nei genitori
 - trattamento con glucocorticoidi
 - attuale abitudine al fumo
 - consumo di ≥ 3 unità giornaliere di alcol
 - artrite reumatoide
 - altre cause di osteoporosi secondaria



Figura 3

Calcolo del rischio di frattura

Country : **UK** Name / ID : [About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
 Age: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
 Select DXA

BMI 23.9
 The ten year probability of fracture (%)

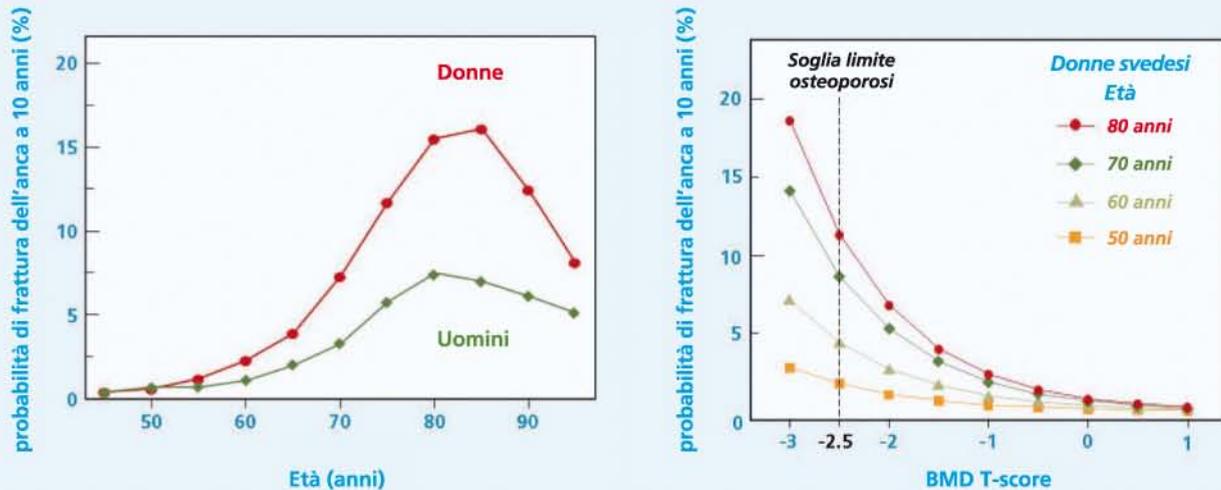
without BMD	
Major osteoporotic	9.5
Hip fracture	1.5

FRAX® consente il calcolo immediato della probabilità a 10 anni di una frattura maggiore (fratture vertebrali sintomatiche, di polso, omero prossimale e anca) o frattura dell'anca da sola con o senza il valore di BMD del collo del femore.

Figura 4

La probabilità di frattura è specifica per età, BMD e sesso.

Anziché applicare lo stesso rischio relativo per una riduzione di BMD ad ogni età, FRAX® consente un calcolo personalizzato che tiene conto della BMD e della sua relazione con l'età.



del collo femorale pubblicata da Marshall e colleghi nel 1996, per ogni DS di decremento della BMD, il rischio di frattura del collo femorale aumentava di 2,6 volte. Questo è un gradiente di rischio medio, e vi è una forte interazione tra età e rischio, con una tendenza all'aumento del rischio maggiore nelle età più giovani. Questo fa sì che l'impatto della densità misurata si adatti al singolo individuo con gradienti diversi tra pazienti di 50 e di 85 anni.

La validità di FRAX® è stata testata in 11 coorti indipendenti dall'Europa, Nord America, Australia e Giappone, che non hanno partecipato allo sviluppo del modello, a dimostrazione del fatto che FRAX® è applicabile su vasta scala. Sono in corso ulteriori valutazioni in studi di pazienti maschi e in gruppi etnici diversi da quelli inclusi finora.



La validità di FRAX® è stata testata in 11 coorti indipendenti di Europa, Nord America, Australia e Giappone.

Calcolare la probabilità di frattura a 10 anni: rischio assoluto versus rischio relativo

Sappiamo che alcuni fattori aumentano il rischio, ma la domanda cruciale è: lo aumentano a partire da quanto e fino a quanto? Infatti è dal rischio assoluto che dipenderanno le decisioni da prendere. Un esempio esplicativo della differenza tra rischio relativo e assoluto è rappresentato dalla lotteria nazionale in Inghilterra. Se una persona compra 5 biglietti anziché uno, il rischio relativo di vincere è 5, ovvero è 5 volte più probabile che vinca, cosa che appare allettante. Comunque il rischio assoluto o la possibilità di vincere, benché aumentata, sarà 1 su 3 milioni, un evento estremamente improbabile. La conoscenza del rischio assoluto è importante per i medici e i professionisti della salute, in quanto consente di stabilire la soglia di intervento. Altrettanto importante per i pazienti, in quanto conoscere il livello di rischio è utile per modificare lo stile di vita e seguire i trattamenti prescritti.

Il calcolo del rischio assoluto richiede la conoscenza dell'incidenza di fratture e della mortalità nella popolazione nelle diverse fasce di età, sia per gli uomini che per le donne. La peculiarità di FRAX® rispetto ad altri programmi di calcolo del rischio è quella di esaminare l'interazione tra i fattori di rischio e la mortalità.

Un simile approccio è stato adottato in altri tipi di patologie, soprattutto per quanto riguarda il rischio cardio-vascolare: la simultanea valutazione di fumo, pressione arteriosa, diabete e colesterolo consente l'identificazione dei pazienti ad alto rischio nei 5-10 anni successivi. L'uso del rischio assoluto di frattura è applicabile ad entrambi i sessi, a tutte le età, tutte le etnie e Paesi, anche se l'incidenza di fratture da osteoporosi varia ampiamente con l'età, il sesso, l'etnia e la provenienza geografica.

Il calcolo del rischio assoluto richiede la conoscenza dell'incidenza di fratture e della mortalità nella popolazione in diverse fasce di età, sia per gli uomini che per le donne. Infatti la probabilità di frattura dipende in parte dal rischio individuale di mortalità – quando il rischio di morte è alto, ad esempio in età molto avanzata, la probabilità di frattura diminuisce (vedi figura 4). La peculiarità di FRAX® rispetto ad altri programmi di calcolo del rischio è quella di esaminare l'interazione tra i fattori di rischio e la mortalità. Per esempio esso incorpora l'impatto di fattori di rischio come il fumo o un basso BMI sul rischio di frattura e di morte. L'aspettativa di vita e il rischio di frattura variano enormemente in diverse regioni nel mondo, perciò i modelli FRAX® devono essere calibrati sull'epidemiologia nota delle fratture e della mortalità.



L'artrite reumatoide comporta un rischio di frattura indipendentemente dalla BMD.

Tabella 3

Modelli FRAX® specifici per Paese	
■ Rischio molto alto	Austria, Belgio, Svezia, Svizzera
■ Rischio alto	Argentina, Cina (Hong Kong), Finlandia, Germania, Italia, Cina (Taiwan), Inghilterra, Stati Uniti (caucasici)
■ Rischio moderato	Francia, Giappone, Spagna, N. Zelanda, Stati Uniti (ispanici), Stati Uniti (asiatici)
■ Basso rischio	Cina, Libano, Turchia, Stati Uniti (neri)

Attualmente FRAX® è disponibile per i Paesi qui elencati, in accordo con le categorie di rischio (probabilità a 10 anni di frattura dell'anca in donne di 65 anni senza fattori di rischio clinici). Altri modelli sono in fase di sviluppo. In assenza di un modello per un particolare Paese, dovrebbe essere scelto un Paese surrogato in base alla probabilità che sia rappresentativo del Paese indice.

Modelli FRAX® specifici per Paese

Nel modello corrente di FRAX® (versione 3.0 del luglio 2009; <http://www.shef.ac.uk/FRAX>), sono disponibili i modelli per i Paesi indicati nella tabella 3 e la variabilità delle probabilità di frattura a 10 anni nei diversi Paesi è mostrata in figura 5.

Occorre ribadire la necessità di selezionare il modello specifico per il proprio Paese. In assenza di un modello FRAX® per un particolare Paese, dovrebbe essere scelto un Paese surrogato in base alla probabilità che sia rappresentativo del Paese indice in termini di aspettativa di vita e incidenza di fratture. FRAX® continuerà a svilupparsi e a diffondersi man mano che nuovi Paesi saranno inseriti, una volta che saranno raccolti o aggiornati i dati epidemiologici sulle fratture, in particolare di femore.

L'etnia ha un'influenza notevole sulla probabilità di frattura. Attualmente questo è evidente nel modello FRAX® statunitense, nel quale sono disponibili informazioni epidemiologiche su fratture e mortalità delle comunità asiatica, nera, caucasica ed ispanica. Quando saranno disponibili sufficienti nuove informazioni epidemiologiche, potranno essere incorporate in FRAX® ulteriori modelli per lo stesso od altri gruppi etnici ma in diverse regioni.

Incorporare FRAX® nella pratica clinica – ambito di valutazione e soglia di intervento

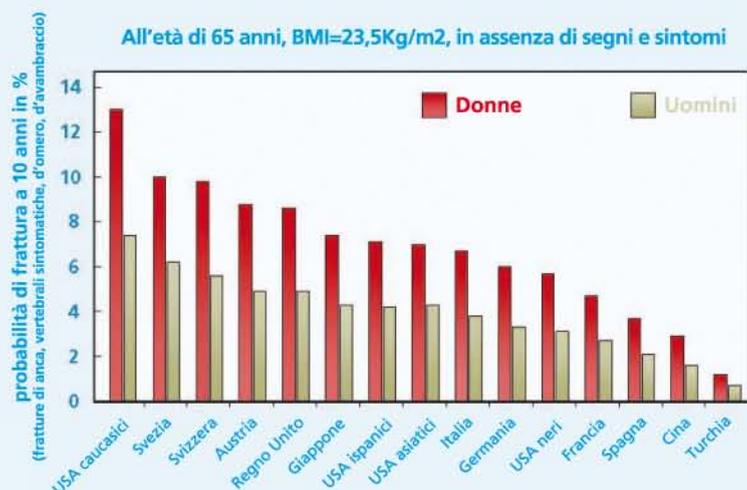
L'importanza di identificare i soggetti ad alto rischio è mostrata in tabella 4. Un metodo ampiamente usato è il “numero di persone che è necessario trattare” (NNT) per prevenire una frattura. Per esempio se la terapia riduce l'incidenza di frattura vertebrale dal 10 al 5% nel corso di uno studio clinico, allora 5 fratture sono state evitate per ogni 100 pazienti trattati, che significa NNT di 20. Più basso è NNT, maggior successo ha il trattamento.

*È importante definire il valore soglia
d'intervento su base Paese-specifica.*

L'incorporazione di FRAX® nella pratica clinica per identificare i pazienti ad alto rischio e informarli sulle scelte terapeutiche è comparabile all'approccio largamente diffuso nella gestione della malattia coronarica. L'accesso alla densitometria è molto variabile e un semplice schema di gestione che concili le linee guida dei clinici con la diversa accessibilità alla densitometria è mostrato in figura 6. L'entità del gruppo intermedio in figura 6, per il quale una densitometria è raccomandata, varia nelle diverse regioni e Paesi.

Figura 5

Tassi di incidenza in uomini e donne di 65 anni nei diversi Paesi



*FRAX® incorpora i dati
epidemiologici di ciascun
Paese per fornire i tassi
Paese-specifici delle fratture
maggiori e delle fratture
d'anca (mostrate in figura).
Questo suggerisce che le
soglie di intervento
differiranno ampiamente da
una regione all'altra.*

Nei Paesi in cui la DXA non è accessibile, il gruppo intermedio non esiste, mentre esso è ben rappresentato nei Paesi dove la disponibilità della DXA esiste, ma è limitata. Di qui l'esigenza di considerare a quale probabilità di frattura la misura della BMD può essere assunta come soglia per intraprendere la terapia. In alcuni Paesi dove la DXA è talmente disponibile che può essere raccomandato uno screening (per esempio alle donne dai 65 anni in poi negli Stati Uniti), il gruppo intermedio includerà la maggior parte delle donne e saranno richieste solo le soglie di intervento.

In generale, si suggeriscono due approcci per stabilire la soglia di valutazione e/o intervento: negli Stati Uniti la soglia di intervento è ampiamente basata sul rapporto costo-efficacia (<http://www.nof.org>). In Europa si stima che la soglia di intervento per Austria, Germania, Spagna, Svezia e Regno Unito sia basata sull'analisi costo-efficacia per determinare la probabilità di frattura dell'anca per la quale l'intervento dei bisfosfonati diventa costo-efficace. Comunque, la pianificazione di soglie di valutazione e intervento nel Regno Unito riflette un aggiornamento pragmatico di linee guida supportate da analisi costo-efficacia, ma non solo.

Nessuno dei due approcci sarebbe applicabile ad altri Paesi, dal momento che la probabilità di frattura a 10 anni varia notevolmente da un Paese all'altro. Le soglie di intervento risentono inoltre di differenze dovute ai variabili costi legati alle fratture. Vi è anche il problema della disponibilità o della propensione a fornire fondi per un progetto. Per tutti questi motivi, è importante definire una soglia di valutazione e intervento Paese per Paese tenendo conto della disponibilità di servizi e di risorse nonché dei costi reali.

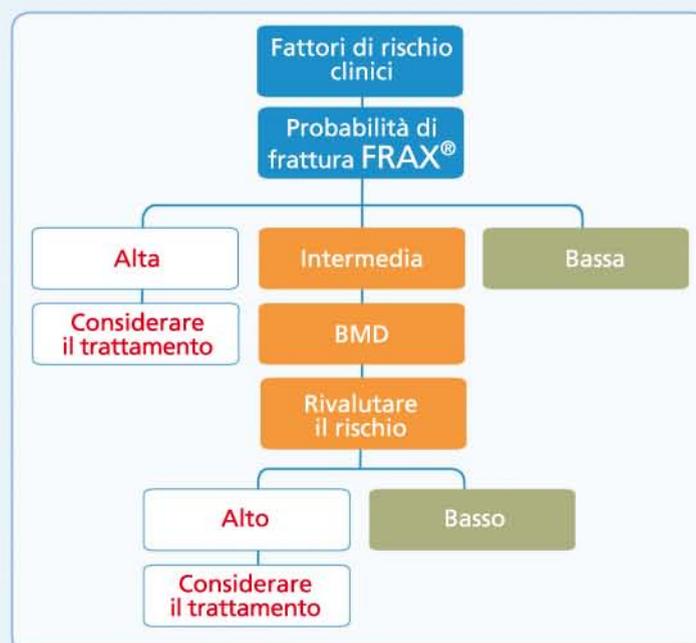
Tabella 4

■ Il numero di pazienti che occorre trattare (NNT) per prevenire una frattura in base al rischio di fondo, considerando che l'intervento terapeutico è efficace nel 40% dei casi.			
Rischio di frattura (%)	Efficacia del trattamento	Fratture evitate	NNT
0	0	0	∞
5	3	2	50
10	6	4	25
20	12	8	13
40	24	16	6
80	48	32	3

Occorre introdurre strategie gestionali nell'appropriato contesto economico sanitario per lo sviluppo di linee guida per il rimborso, e recenti lavori hanno riportato la rapida espansione della ricerca sul rapporto costo-efficacia negli interventi per l'osteoporosi. Queste analisi suggeriscono che scenari di costo-efficacia potrebbero essere trovati nel contesto della gestione dell'osteoporosi per tutti gli interventi tranne i più costosi. Come previsto, il rapporto costo-efficacia migliora, a qualsiasi età, con l'aumentare della probabilità di frattura, perché maggiore è il rischio più numerose sono le fratture evitate. Tali osservazioni illustrano l'importanza di combinare i fattori indipendenti per identificare i soggetti ad alto rischio.

Figura 6

Ruolo di FRAX® nello stabilire il rischio di frattura



Limiti del modello attuale di FRAX®

Per quanto FRAX® sia uno strumento ben validato, esistono come sempre alcuni limiti che i medici devono tenere in considerazione. Per esempio, molti dei fattori di rischio clinici identificati non tengono conto del rapporto dose-risposta, ma considerano il rischio per una dose o esposizione media. Il consumo di alcol e l'uso di glucocorticoidi (steroidi) sono dei buoni esempi. Vi sono evidenze che il rischio associato con l'eccessivo consumo di alcol e l'uso di glucocorticoidi cresce con le dosi e richiede il parere medico per essere applicato. Inoltre il rischio di frattura aumenta progressivamente con il numero di fratture pregresse – nonostante l'evidente rilevanza di ciò, questo limite dovrebbe essere facilmente superato dal giudizio medico, in quanto non occorre un algoritmo informatico per chiarire la scelta di trattare un paziente con fratture gravi.

Attualmente il metodo FRAX® considera la BMD misurata al collo femorale, in quanto ci sono molti dati disponibili riguardo questo sito scheletrico. Il vantaggio è che per ogni età e BMD il rischio di frattura è all'incirca lo stesso nell'uomo e nella donna. Perciò il T-score deriva da un singolo valore standard (il database NHANES III per donne caucasiche di 20-29 anni) come ampiamente raccomandato. Altre misurazioni ossee forniscono informazioni sul rischio di fratture ed è auspicabile che vengano inserite nel modello FRAX® quando saranno adeguatamente sviluppate.

Molte cause di osteoporosi secondaria saranno incluse nel modello. L'artrite reumatoide è considerata un fattore a sé stante, che comporta un rischio di frattura indipendente dalla BMD. Le evidenze che questo valga anche per altre cause di osteoporosi secondaria sono deboli. Per questo, si considera che le altre condizioni favorevoli all'osteoporosi medino il

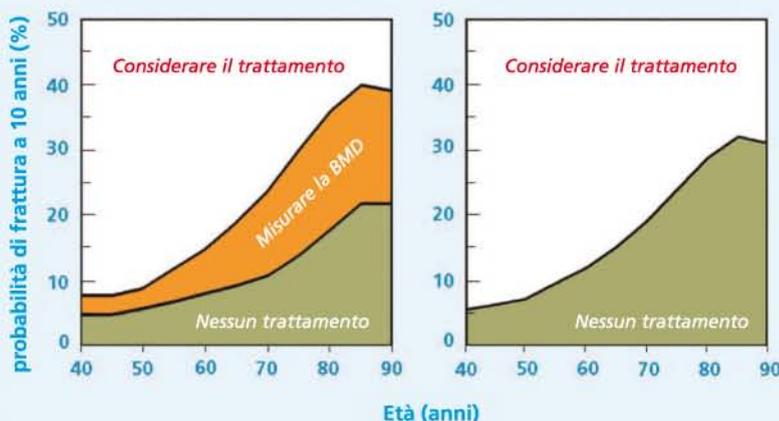


L'attuale versione di FRAX® non prende in considerazione le cadute, benché esse siano notoriamente importanti fattori di rischio.

rischio di frattura come conseguenza di una bassa BMD, in modo che quando si inserisce la densità ossea nel calcolatore, l'influenza di tali cause non viene ulteriormente calcolata. Infine, l'attuale versione di FRAX® non prende in considerazione le cadute, benché le cadute siano notoriamente importanti fattori di rischio. È pertanto importante ricordare che il rischio di frattura può essere sottostimato in presenza di una storia di cadute.

Figura 7

Gestione dell'osteoporosi basata sulla probabilità di frattura



Mediante l'uso dei fattori di rischio clinici da soli o in combinazione con la BMD, FRAX® permette la valutazione clinica del paziente da parte del medico.

La strategia del Regno Unito

In contrasto con le raccomandazioni statunitensi di valutare la BMD in tutte le donne dopo i 65 anni, attualmente non c'è una linea di condotta universale per lo screening della popolazione d'Europa e di altre parti del mondo ed identificare i pazienti con osteoporosi ad alto rischio di frattura. Al contrario, i pazienti sono identificati *opportunisticamente* mediante una strategia di ricerca del singolo caso che presenti una pregressa frattura da fragilità o altri fattori di rischio significativi. Considerando che i fattori di rischio clinici e l'età modulano il rischio e quindi il rapporto costo-efficacia, il trattamento dovrebbe essere deciso in base alla probabilità di frattura piuttosto che sulla semplice soglia di BMD. Nel Regno Unito il Gruppo Nazionale per le Linee Guida sull'Osteoporosi (NOGG) () ha rivisto le soglie di intervento sulla base della strategia del Royal College of Physicians (RCP), ma espresse come probabilità di frattura.

rischio clinici dovrebbe essere ampiamente rassicurata e per definizione non rientrare in una strategia di ricerca di casi.

L'ampiezza della categoria intermedia della figura 6 nel Regno Unito è fortemente influenzata dalle due affermazioni dell'RCP. Per motivi pratici, la strategia è stata messa in grafico come mostra la figura 7 con un trasferimento automatico dei dati tra i siti di FRAX® e NOGG –questo si può osservare utilizzando la pagina del Regno Unito sul sito FRAX® (vedi figura 3) e cliccando su NOGG che appare con il calcolo delle probabilità. Se pienamente implementate, le Linee Guida richiederebbero il trattamento all'incirca in una donna su 4 tra i 50 e i 54 anni, per salire a una su 2 tra i 75 e i 79 anni. E' importante notare che le Linee Guida si basano su un razionale clinico piuttosto che sul rapporto costo-efficacia. La strategia è comunque sostenuta da un'analisi costo-efficacia che dimostra che la combinazione di fattori di rischio che comporta una probabilità di fratture maggiori a 10 anni superiore al 7-8% cade al di sotto della soglia di 20000 sterline (anni di vita aggiustati per qualità di vita) con l'alendronato che costa 90 sterline l'anno. Un approccio simile per stabilire la soglia potrebbe essere facilmente implementato per i modelli di altri Paesi.

Una delle principali raccomandazioni è che il trattamento sia preso in considerazione in assenza di BMD nelle donne in post-menopausa con pregressa frattura da fragilità.

Le due principali affermazioni sostenute dal NOGG in base alle linee guida dell'RCP sono : a) la raccomandazione di una strategia di ricerca di casi clinici; b) che il trattamento sia preso in considerazione in assenza di BMD nelle donne in post-menopausa con pregressa frattura da fragilità. La valutazione della BMD potrebbe essere appropriata in presenza di frattura da fragilità soprattutto nelle donne giovani e negli uomini. Il percorso gestionale è simile a quello mostrato in figura 6. Comincia con la valutazione della probabilità di frattura e della categoria di rischio sulla base dei fattori di rischio clinici, combinati con l'età, il sesso e il BMI, in un soggetto con uno o più fattori compreso un BMI al di sotto di 19 Kg/m². Una volta valutata la probabilità di frattura, alcuni pazienti ad alto rischio possono essere sottoposti al trattamento senza ricorrere alla densitometria come raccomandato sia dall'RCP che dalle Linee Guida europee. Molti medici eseguono la misurazione della BMD, non per decidere della terapia ma ad esempio per monitorarne l'efficacia. Ci sono altri esempi in cui la probabilità di frattura sarebbe così bassa che si può decidere di non trattare anche senza BMD: una donna sana in menopausa senza fattori di



FRAX® nel contesto clinico

Il rischio di fratture determinato da FRAX® può essere utilizzato dai medici per impostare il passo successivo. Per esempio in base alle linee guida NOGG:

- Se il rischio di frattura è basso, si danno consigli sullo stile di vita (alimentazione ed attività fisica) ma non si prescrive terapia.
- Se il rischio è alto, il medico probabilmente raccomanderà il trattamento.
- Se il rischio è intermedio, in genere è indicato un esame DXA. Si ricalcola il rischio mediante FRAX® e si decide se è necessario o meno il trattamento.

Alle donne che hanno già avuto una frattura dopo la menopausa può essere proposta la terapia senza che occorra calcolarne il rischio.

NOGG National Osteoporosis Guideline Group (UK)

NOF National Osteoporosis Foundation (US)

Donna, 67 anni, tedesca

Peso 65 Kg, Altezza 162 (BMI=24,8)

BMD collo femore: T-score = -2,5 (osteoporosi)
Non altri fattori di rischio clinici

Probabilità di frattura a 10 anni (%)
Fratture osteoporotiche maggiori = 10%
Frattura dell'anca = 3,4%

Raccomandazioni NOGG per il Regno Unito

Consigli sullo stile di vita e assicurazione

Raccomandazioni NOF per gli USA

Trattare



Donna, 55 anni, cinese

Peso 58 Kg, Altezza 165 (BMI=21,3)

BMD collo femore: T-score = -1,9 (osteopenia)
Pregressa frattura da trauma minore
Trattamento con glucocorticoidi orali
Artrite reumatoide

Probabilità di frattura a 10 anni (%)
Fratture osteoporotiche maggiori = 11%
Frattura dell'anca = 3,0%

Raccomandazioni NOGG per il Regno Unito

Trattare

Raccomandazioni NOF per gli USA

Trattare (sulla base della probabilità di frattura dell'anca)



Uomo, 66 anni, italiano

Peso 80 Kg, Altezza 180 (BMI=24,7)

Storia familiare di frattura dell'anca
Attuale abitudine al fumo
Consumo di oltre 3 unità di alcol al giorno

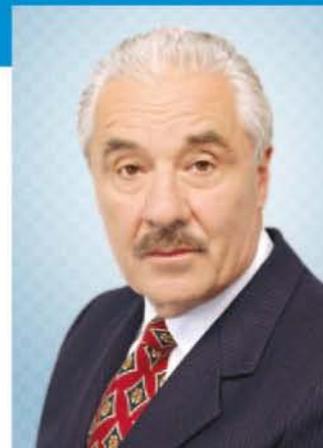
Probabilità di frattura a 10 anni (%)
Fratture osteoporotiche maggiori = 9,3%
Frattura dell'anca = 2,9%

Raccomandazioni NOGG per il Regno Unito

Misurare la BMD, rivalutare il rischio di frattura

Raccomandazioni NOF per gli USA

Misurare la BMD, rivalutare il rischio di frattura



In sintesi

Stabilire il rischio di frattura è alla base di tutte le strategie per far fronte al crescente problema delle fratture da fragilità.

Il metodo FRAX® consente questa valutazione nell'ambito della medicina di base ed è accessibile ai pazienti. Può svolgere un ruolo chiave sia per la scelta del trattamento appropriato, sia nell'educazione su osteoporosi, fattori di rischio e salute dello scheletro in generale. Più che un gold standard, FRAX® dovrebbe essere considerata una piattaforma tecnologica che continuerà a svilupparsi man mano che nuovi indicatori di rischio validati e nuovi modelli Paese-specifici saranno disponibili.

Glossario

DS	Deviazioni standard
T-score	Il numero di deviazioni standard sopra o sotto la media di un giovane adulto sano dello stesso sesso
Validato	Supportato da ricerca scientifica
Coorte	Gruppo di popolazione
Metrico	Standard di una misurazione
RR	Rischio relativo <i>Rapporto di probabilità di un evento in un gruppo esposto rispetto a un gruppo non esposto</i>
PRR	Rischio relativo di popolazione <i>Il rischio di un individuo è relativo a un gruppo di popolazione selezionato in base a sesso ed età rispetto alla popolazione generale</i>
RA	Rischio assoluto <i>La probabilità attuale di un evento in un dato periodo di tempo</i>
GR	Gradiente di rischio <i>L'aumento del rischio di frattura per ogni unità di variazione di un fattore di rischio, (per es. BMD)</i>
EVOS	European Vertebral Osteoporosis Study
EPIDOS	Epidemiologie de l'Osteoporose
CaMos	Canadian Multicentre Osteoporosis Study
DOES	Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study

Uso di FRAX® nel tuo Paese

Le società nazionali per l'osteoporosi possono applicare FRAX® nei propri Paesi laddove sia appropriato:

- Lavorare con le associazioni di medici per informarli riguardo a FRAX®, utilizzando la presentazione di FRAX® disponibile sul sito IOF;
- Aggiornare le linee guida nazionali sulla gestione dell'osteoporosi includendo l'uso di FRAX® come ausilio nella scelta della terapia;
- Consultare le linee guida di organizzazioni quali NOGG, NOF o ESCEO, esemplificative per l'integrazione di FRAX® nelle linee guida nazionali. Questi documenti sono disponibili sul sito IOF <http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/national-regional-guidelines/evidence-based-guidelines.html>

Bibliografia

- Dawson-Hughes, B. (2008). *Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA*. Osteoporos Int 19(4): 449-58.
- Fujiwara, S. et al. (2008). *Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX)*. Osteoporos Int 19(4): 429-35.
- Kanis, J.A. et al. (2008). *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporos Int 19(4): 399-428.
- Kanis, J.A. et al. (2008). *FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK*. Osteoporos Int 19(4): 385-97.
- Kanis, J.A. et al. (2008). *Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK*. Osteoporos Int 19(10): 1395-408.(www.shef.ac.uk/NOGG)
- Kanis, J.A. et al. (2007). *The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women*. Osteoporos Int 18(8): 1033-46.
- Kanis, J.A. on behalf of the WHO Scientific Group (2008). *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level*. Technical Report. Sheffield, WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK.(www.shef.ac.uk/FRAX)
- Siris, E.S. et al. (2001). *Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women*. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 286:2815-2822
- Tosteson, A.N. et al. (2008). *Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective*. Osteoporos Int 19(4): 437-47.

“

FRAX[®], importante passo avanti nella valutazione del rischio di frattura, aiuterà i medici di tutto il mondo a identificare le persone che più necessitano di un trattamento.



Professor John Kanis,
Presidente della IOF



Un nuovo strumento clinico per le scelte terapeutiche consapevoli

Il metodo FRAX[®] è stato sviluppato dall'OMS per valutare il rischio di frattura dei pazienti. Si basa sul modello individuale di paziente che integra i rischi associati a fattori clinici con o senza densità minerale ossea del collo femorale.

FRAX[®] nasce da studi di coorti di campioni di popolazione di Europa, Nord America, Asia e Australia. Nella sua forma più sofisticata, FRAX[®] è computerizzato. Sono inoltre disponibili varie versioni cartacee semplificate basate sul numero di fattori di rischio, e possono essere scaricate dal sito FRAX[®] per l'uso professionale (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>).

L'algoritmo FRAX[®] fornisce una probabilità a 10 anni di frattura dell'anca e la probabilità a 10 anni di una frattura osteoporotica maggiore (frattura vertebrale sintomatica, avambraccio, anca o spalla).

www.iofbonehealth.org

Autore **Dr. Eugene McCloskey**
 Editore **Judy Stenmark IOF**
Laura Misteli IOF
 Impaginazione **Gilberto Domingues Lontro IOF**

© 2009 International Osteoporosis Foundation

La giornata Internazionale dell'Osteoporosi 2009 è supportata da



Per l'Italia il progetto è sostenuto da **F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli**, in collaborazione con la **Coalizione Italiana per l'Osso**

