

MONITORIZAREA MODIFICĂRILOR SCHELETULUI

CONȚINUTUL PRELEGERII

- Principii de bază
 - Precizia
 - Cea mai mică modificare semnificativă
 - Intervalul de timp pentru monitorizare
- Monitorizarea utilizând densitatea minerală osoasă
 - Răspunsul la tratament
 - Relația dintre creșterea DMO și reducerea fracturilor
- Monitorizarea utilizând markerii biochimici
 - Răspunsul la tratament
 - Relația dintre creșterea DMO și reducerea fracturilor

Scopul tratamentului în osteoporoză este reducerea apariției fracturilor de fragilitate. Cu toate acestea, incidența acestora în timpul tratamentului este redusă, iar absența fracturilor sub tratament nu înseamnă în mod necesar că acesta este eficient. Astfel, în practică, tratamentul la pacienții individuali este monitorizat prin utilizarea markerilor-surogat. Modificările acestor markeri-surogat în cursul terapiei ar trebui să reflecte modificările în apariția fracturii.

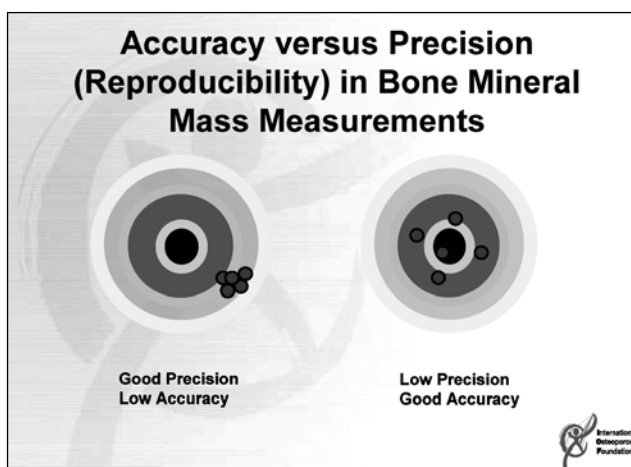


Figura 1

Tehnicile DMO trebuie efectuate cu acuratețe și precizie. În densitometrie acuratețea descrie în ce măsură măsurătorile reflectă DMO reală și se exprimă

cantitativ prin deviația standard (DS) a coeficientului de variație (%CV). Aceasta din urma descrie variabilitatea măsurătorilor individuale ale DMO în jurul valorii reale a DMO. Acuratețea este importantă în diagnosticul osteoporozei și evaluarea riscului fracturării (valoarea măsurată a DMO trebuie să fie cât mai aproape posibil de DMO reală).



Figura 2

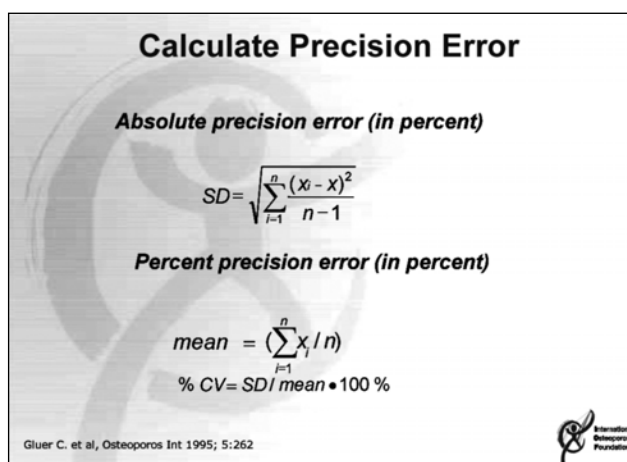


Figura 3

Precizia este capacitatea de a reproduce măsurarea efectuată în aceleași condiții. Precizia este importantă în măsurările seriale pentru evaluarea magnitudinii schimbării. Metoda recomandată pentru determinarea preciziei pe termen scurt este calcularea DS și a %CV a 14 pacienți scanați de 3 ori, sau a 27 pacienți scanați de două ori. Precizia DXA

este superioară celei a majorității markerilor biologici, cu condiția unui control de calitate al aparatului și al măsurătorii.

Odată precizia stabilită, poate fi determinată magnitudinea schimbării, reflectând o modificare reală opusă variabilității aleatorii. Aceasta se numește cea mai mică modificare semnificativă (*least significant change = LSC*). Pentru certitudinea de 95% (interval de confidență 95%) că diferența măsurată este reală, *LSC* este caracterizată printr-o valoare de 2,8 ori mai mare decât eroarea de precizie (figura 4). Există instrumente disponibile pe pagina de *web* a Societății Internaționale pentru Densitometrie Clinică (www.iscd.org) pentru calcularea preciziei și a *LSC* la nivelul intervalului de confidență de 95% pentru testările seriate ale DMO.

Least Significant Change (LSC)

LSC: for determining if there has been "true" interval change (as opposed to random variability)

In order to be 95% sure that there has been "true" interval change the difference between

- baseline and
- follow up

has to exceed the least significant change:

$LSC = 2.8 \cdot \text{precision error}$




Figura 4

Timpul pentru repetarea măsurătorii este o consecință directă a *LSC*. Acest interval este dependent de *LSC* stabilită pentru centrul respectiv și de modificările așteptate (figurile 5-6). Modificările de așteptat ale DMO depind de introducerea sau nu a tratamentului și de sediul măsurătorii (de exemplu la nivel vertebral sunt mai mari decât la nivelul fe-

Monitoring Time Interval

For determining when to ask patients to return for a follow-up visit

Need to know:

- Least significant change at your center
- Expected change in BMD
 - depends on type of therapy
 - depends on measurement site
- Patient factors (degenerative disease, etc)




Figura 5

Monitoring Time Interval

Patients should return for a follow-up visit after the time interval specified as the Monitoring Time Interval (MTI)

$MTI = LSC / \text{expected rate of change per year}$




Figura 6

murului proximal). Creșterea medie în cursul intervenției farmacologice variază în funcție de medicamentul ales, de durata tratamentului și de sediul măsurat (de exemplu la nivelul coloanei lombare este de 4-7% după 3 ani de bisfosfonat, sau respectiv 13% după 18 luni de teriparatid). Ținând cont de precizia măsurătorii, aceste modificări așteptate dau o estimare a intervalului de timp pentru o măsurătoare de control (de urmărire).

În ultimii ani s-a ridicat problema în ce măsură regresia la medie invalidează măsurările seriate ale DMO (figura 7). Într-o analiză a studiilor de intervenție terapeutică s-a constatat că subiecții care au pierdut DMO în cursul primului an de tratament au câștigat DMO în cursul celui de-al doilea an de tratament, iar cei care au câștigat în cursul primului an au tins să piardă în cursul celui de-al doilea. Dacă aceste predicții ar fi corecte, măsurătoarea ar fi irelevantă. Cu toate acestea, regresia spre medie este un fenomen statistic creat printr-un *design* particular al studiului și analizei și ca urmare regresia spre medie are doar o mică relevanță pentru urmărirea DMO la subiecții individuali în activitatea clinică.

Regression to the Mean

Interpretation

- Consider only changes that exceed the LSC
- For changes that exceed the LSC still consider that a measured change has a 95% confidence interval of $\pm LSC$
 - Large increases reflect a true change that is very likely to be smaller than the measured change
 - Large decreases reflect a true change that is very likely to be larger than the measured change

A repeat measurement (immediately or at next follow up visit) will likely not show the same extreme, thus result in an apparent reduction back to more normal values.

Bonnick S., J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:3493




Figura 7

Multe tratamente sunt capabile să reducă riscul fracturii cu 30-50%. Procentul exact al reducerii riscului fracturii care poate fi atribuit câștigării DMO în cursul terapiei este controversat (figura 8). În general, doar o mică proporție din reducerea riscului fracturii este explicată prin creșterea DMO: 16-28% pentru bisfosfonați, și doar 4% pentru raloxifen. Chiar la creșteri mai mari, nu s-a demonstrat că o creștere a DMO ar fi o determinantă a eficienței tratamentului. DMO inițială este un predictor mai puternic al riscului fracturii vertebrale decât modificarea DMO sub tratament. Pe de altă parte, unele date sugerează o relație mai bună între creșterea DMO și reducerea riscului fracturilor non-vertebrale.

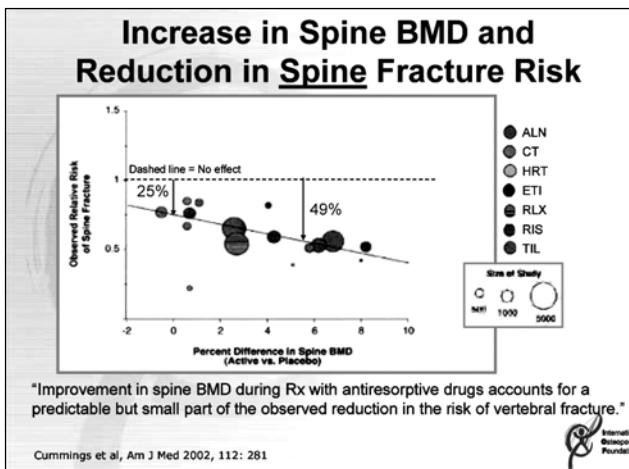


Figura 8

În contrast cu DMO determinată prin DXA, nu există un studiu prospectiv placebo-controlat pentru un tratament antiosteoporotic care să utilizeze ultrasunometria (QUS) ca și criteriu principal de eficiență. Experiența practică este de asemenea limitată în monitorizarea terapiei antiosteoporotice și a modificărilor osoase prin QUS; ca atare, la ora actuală monitorizarea prin QUS nu poate fi recomandată la subiecți individuali.

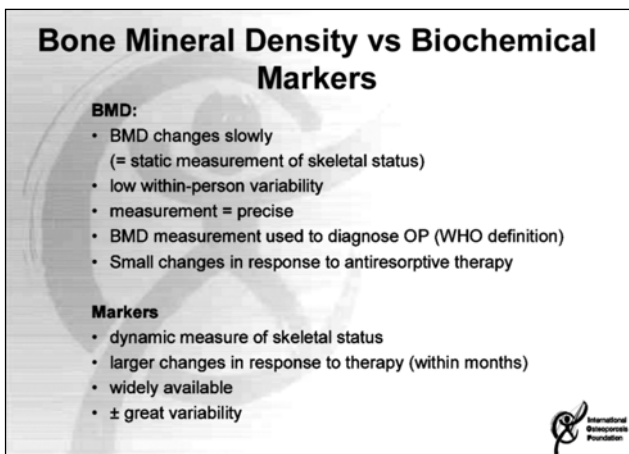


Figura 9

În cercetări de intervenție prospective s-a demonstrat că markerii osoși reflectă modificările turnover-ului osos într-un interval de timp scurt (zile sau luni) și, ca urmare, pot fi măsurați la acel moment pentru a prezice răspunsul la terapie, cu mult înaintea celor 1-2 ani necesari pentru ca modificarea densității osoase să devină aparentă. Magnitudinea modificării markerilor osoși depinde de sensibilitatea markerului, de medicament și respectiv durata, potența și calea de administrare a tratamentului. Aceste modificări precoce ar putea fi utilizate ca markeri-surogat pentru eficiența tratamentului.

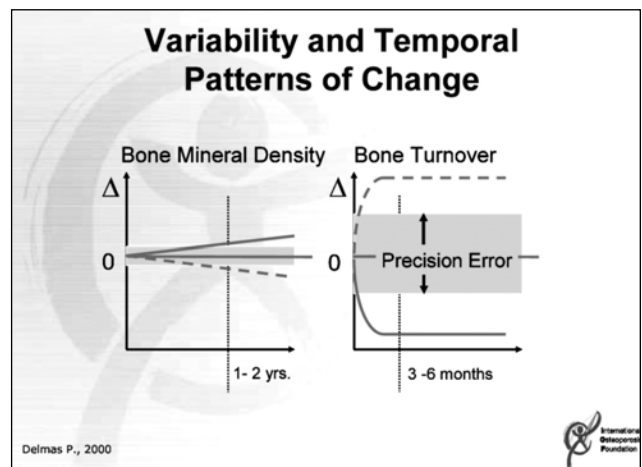


Figura 10

Câteva studii ale tratamentelor antiosteoporotice au arătat că reducerea pe termen scurt a markerilor turnover-ului osos se asociază cu creșterea pe termen lung a DMO, în special la nivel vertebral și al radiusului. Cel mai important criteriu este predicția riscului fracturii sub tratament antiosteoporotic. S-a demonstrat că o scădere pe termen scurt la 3-6 luni a markerilor urinari de resorbție osoasă (CTX și NTX) s-a asociat semnificativ cu o reducere a fracturilor vertebrale la 1 an și respectiv la 3 ani. Modificările la 3-6 luni ale markerilor de resorbție au fost responsabile de jumătate din efectul risedronatului asupra fracturilor vertebrale și non-vertebrale la un an și respectiv de două treimi din efectul său la 3 ani. Relațiile dintre nivelul markerilor de resorbție și riscul fracturilor vertebrale nu au fost liniare, sugerând existența unui prag pentru scăderea markerilor de resorbție sub care nu mai există nici o creștere a beneficiului antifracurii. Monitorizarea tratamentului antiosteoporotic prin utilizarea markerilor osoși poate fi la rândul său utilă în ameliorarea persistenței pe tratament și ca urmare a eficacității sale.

Teriparatidul stimulează formarea osoasă și crește masa osoasă. Există date în favoarea faptului că o creștere a markerilor turnover-ului osos precoce în

cursul terapiei (în special a markerului de formare *PINP*) indică un răspuns scheletal la tratamentul cu teriparatid și prezice câștigarea ulterioară de masă osoasă.

Effect of Hormone Replacement Therapy Identification of responders at 2 yrs (specificity: 90%)				
Responders : \uparrow BMD spine $\geq +2,3$ % at 2 yrs				
	Marker	Threshold of decrease	Sensitivity	Probability of response BMD increase
at 3 mts	u CTX	- 45 %	60 %	0,88
	s CTX	- 33 %	68 %	0,87
at 6 mts	s OC	- 21 %	51 %	0,89
	S BALP	- 20 %	49 %	0,89

412 postmenopausal women, 53 yrs

Delmas P. et al, Bone 2000; 26:553

Figura 11

Calitatea măsurării s-a ameliorat după introducerea analizoarelor imunoenzimatică automate. Nivelurile dezirabile ale markerilor *turnover*-ului osos sub tratament antiresorbativ sunt considerate în general valorile premenopauză. Numeroși factori afectează variabilitatea măsurării markerilor osoși. Unii factori controlabili pot fi reduși prin standardizare; alții, necontrolabili, trebuie să fie evaluați înainte de interpretare. Variabilitatea circadiană este un factor important, iar timpul colectării probelor trebuie să fie bine controlat, pentru a-i reduce efectul. Markerii osoși trebuie să fie măsurați la un moment fixat în cursul dimineții, înainte de ora nouă.

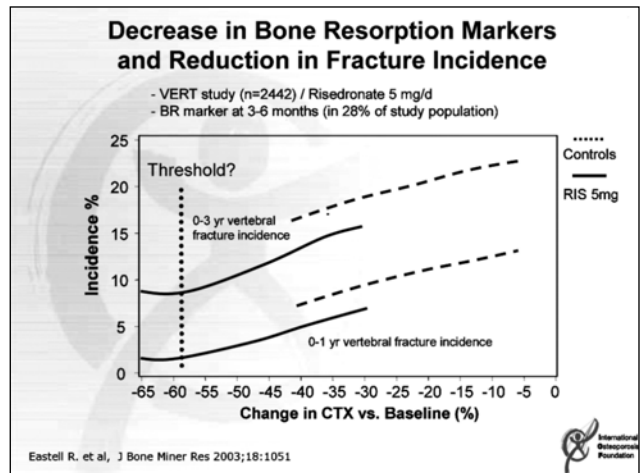


Figura 12

BIBLIOGRAFIE

1. **Bonnick SL** – "Bone Densitometry in Clinical Practice", 2nd edition, Human Press 2004
2. **Gluer CC, Blake G, Lu Yet al** – Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques, *Osteop Int* 1995, 5: 262-270
3. **Bonnick SL, Shulman L** – Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med* 2006, 119: S25-S31
4. **Bonnick SL** – Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: a vital tool or regression toward mediocrity? *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 3493-3495
5. **Briot K, Roux C** – What is the role of DXA, QUS and bone markers in fracture prediction, treatment allocation and monitoring? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005, 19: 951-964
6. **Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M** – Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers, *Bone* 2000, 26: 553-560
7. **Eastell R, Barton I, Hannon RA et al** – Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate, *J Bone Miner Res* 2003, 18: 1051-1056