

Il mercato dell'osso fragile

Due articoli apparsi di recente sulle pagine del BMJ ci fanno riconsiderare il problema dell'osteoporosi da una prospettiva non convenzionale, attraverso la quale si intravedono forti interessi commerciali nonché tutti gli elementi del disease mongering.

1. Osteoporosi: sovradiagnosi e sovratrattamento

Teppo Järvinen, docente di ortopedia all'Università di Helsinki, è sempre stato una voce critica sul problema dell'osteoporosi, soprattutto per gli aspetti fortemente mercantili. È ritornato sull'argomento nel maggio di quest'anno con un articolo apparso sul BMJ per la serie Too Much Medicine.(1) L'oggetto del contendere è l'eccesso di diagnosi e l'acriticità con cui vengono prescritti a pioggia i supplementi di calcio e di vitamina D.

La stessa definizione di osteoporosi (≤ -2.5 DS: densità dell'osso ridotta di almeno due deviazioni standard e mezzo rispetto alla media di un campione di donne in età fertile) arriva nel 1994 come accordo tra un gruppo di esperti dell'OMS e della European Foundation for Osteoporosis durante un incontro tenutosi a Sheffield, UK, sponsorizzato dalle principali aziende farmaceutiche allora interessate al mercato dell'osso fragile.(2) Un anno dopo appare sul mercato un primo farmaco che dimostra di poter prevenire le fratture di femore, l'alendronato, seguito da altre molecole simili, raggruppate sotto il termine di bisfosfonati.

Alla soglia dell'anno 2000 diviene statisticamente evidente che la maggioranza delle fratture si verifica in donne con densità minerale ossea non ancora patologica, ma definita come osteopenia (compresa fra -1 DS e -2.5 DS). Risulta chiaro allora che trattare anche le donne osteopeniche, in numero decisamente maggiore di quelle osteoporotiche, non sarebbe risultato cost-effective. Si è corsi ai ripari producendo nel 2008 un algoritmo (segreto) sulla base di un calcolatore denominato FRAX, consultabile online (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>), secondo il quale la soglia di intervento terapeutico viene indicata per un rischio di frattura di femore a 10 anni superiore al 3%. L'algoritmo (mai verificato in studi clinici) è stato concordato con il supporto delle maggiori aziende produttrici di farmaci dedicati e di importanti gruppi di pressione quali la statunitense National Osteoporosis Foundation (NOF) e la europea International Osteoporosis

Foundation (IOF). Il sito ha avuto finora 10 milioni di accessi per la misurazione del rischio di frattura. Con i criteri FRAX è stato calcolato che si dovrebbero trattare con farmaci il 72% delle donne statunitensi con più di 65 anni e il 93% di quelle con più di 75 anni. Un numero almeno doppio della popolazione individuata con i soli criteri della densità minerale ossea applicato in precedenza. L'incremento di diagnosi ha portato ad un aumento delle persone da trattare fino ad arrivare al binomio inscindibile overdiagnosis/overtreatment. Il mercato degli apparecchi per la misurazione della densità minerale dell'osso è esploso di pari passo con quello dei farmaci. Oggi le richieste di MOC (mineralometria ossea computerizzata) iniziano al momento della menopausa, spesso con ripetizioni ravvicinate, quando la maggior parte delle linee guida suggerisce la prima MOC al 65° anno di età, in assenza di fattori di rischio, con controlli successivi in questo caso anche dopo 15 anni.(3)

L'alendronato, il primo apparso sul mercato e poi gli altri cugini bisfosfonati, fatturavano 300 milioni di \$ nel 1996, per poi triplicare i guadagni fra il 2001 e il 2008 ed attestarsi a 11 miliardi di \$ nel 2015. Questo successo planetario, però, non si spiegherebbe in base all'efficacia del trattamento, invero decisamente modesta. Dagli studi in nostro possesso, per evitare una sola frattura di femore si devono trattare in media 175 donne per tre anni consecutivi. Mancano inoltre studi sulla popolazione più a rischio. Nonostante l'età media per una frattura di femore sia in Europa attorno agli 80 anni e i tre quarti di tutte le fratture da fragilità si manifesti oltre i 75 anni, solo tre su 23 RCT considerati fondamentali hanno compreso nel campione donne ultra 75enni e per di più senza riuscire a dimostrare una chiara efficacia preventiva.

L'altra metà del cielo, in questo caso i soggetti di sesso maschile, vanno incontro ad osteoporosi con incidenza molto più bassa, così solo 3-4 fratture di femore su 10 avvengono nei maschi. Nonostante questi ultimi vengano regolarmente trattati, a vent'anni dal primo bisfosfonato, in commercio non abbiamo ancora un solo RCT che ne dimostri l'efficacia nei soggetti di sesso maschile.

Un recente studio canadese ha paragonato i risultati della prevenzione farmacologica attraverso un database che raccoglieva 65.659 fratture di femore: nessuna differenza significativa tra diverse regioni,

alcune con un consumo di bisfosfonati pari a cinque volte superiore alla media. Non esiste a tutt'oggi uno studio serio di farmacoeconomia su costi/efficacia, dal momento che quelli pubblicati si basano su simulazioni al computer che estrapolano i dati di efficacia su campioni di donne più giovani (60-80 anni), verso donne più anziane (> 80 anni) e maschi, con un probabile rischio di sovrastima nel considerare la riduzione del rischio assoluto.

La sovradiagnosi comporta anche le preoccupazioni di una donna che si sente ammalata solo perché il suo osso è risultato più fragile del dovuto alla misurazione densitometrica. Uno studio ha dimostrato come la paura di una frattura renda il soggetto meno attivo per il timore di cadere e fratturarsi, con il risultato paradossale di peggiorare ulteriormente il metabolismo osseo. Alla fine Järvinen conclude che l'approccio farmacologico al problema della prevenzione delle fratture non è percorribile né come strategia terapeutica né per il rapporto costo/efficacia. La terapia farmacologica raggiunge risultati modesti, è seguita in genere da una scarsa compliance e comporta un notevole disagio psicologico oltre ad effetti collaterali non marginali.

2. Osteoporosi e relazioni pericolose

Industria farmaceutica e alimentare, gruppi di sostegno e ricerca medica sono legati in una rete di interessi con al centro l'osteoporosi. Due ricercatori dell'Università di Auckland, Nuova Zelanda, fanno il punto su vitamina D e sali di calcio, il cui consumo si è espanso a dismisura senza un corrispondente supporto di evidenze d'efficacia nella prevenzione delle fratture osteoporotiche.(4) Partendo dall'assunto che la dieta degli anziani è carente di calcio rispetto agli standard proposti dai nutrizionisti, le linee guida ne continuano a raccomandare l'assunzione quotidiana anche dopo il 2010, quando veniva evidenziato che tali supplementi non riducono il rischio di frattura nelle persone anziane.

Il successo della vitamina D si basa essenzialmente su uno studio francese, condotto su donne anziane molto fragili, residenti in casa di riposo, e sui risultati di un altro RCT che definiva come 'adeguati' i livelli di vitamina D in base ai corrispondenti valori del paratormone. Nel 2010, le deboli evidenze sulla vitamina D venivano seriamente minate da 14 RCT dei quali tre soltanto positivi, nove senza alcun effetto e due con un aumento del rischio di frattura.

Una Cochrane Review concludeva nel 2009 che la vitamina D non ha razionale in anziani che vivano in modo indipendente.(5) Nel 2014, una metanalisi e una revisione sistematica apparse su Lancet definiscono 'inappropriato' l'uso di vitamina D se non in caso di chiara deficienza.(6) Proprio in questi giorni (agosto 2015), è uscito su JAMA un RCT della durata di un anno che non ha trovato significativa differenza in tono muscolare, propensione alle cadute e densità minerale ossea nei tre gruppi di donne post-menopausali trattate con basse e alte dosi di vitamina D rispetto al gruppo placebo.(7) Non di secondaria importanza sono le segnalazioni sull'aumento di rischio cardiovascolare e di calcoli renali che si accompagnano alla supplementazione di calcio.

Indifferenti ai nuovi dati della letteratura, le linee guida continuano a raccomandare i supplementi quotidiani di questi due elementi, eccezion fatta per la USPSTF (United States Preventive Services Task Force) che si esprime ora contro l'uso di calcio e vitamina D. Molti farmaci suggeriti in passato per l'osteoporosi sono caduti in disuso (estrogeni, fluoro, calcitonina) in base ad evidenze negative della letteratura, ma non così è accaduto per i più fortunati calcio e vitamina D. Questo probabilmente è il risultato della maggiore convergenza di interessi fra l'industria farmaceutica, quella alimentare, i gruppi di pressione e il mondo accademico. Il mercato del calcio è arrivato a 6 miliardi di \$ nel 2013, quello della vitamina D a quasi 800 milioni di \$ negli USA. Ne hanno approfittato le aziende che commerciano prodotti alimentari con presenza di questi due elementi, come la neozelandese Fonterra e il colosso francese Danone, quest'ultimo con fatturato di prodotti latteo-caseari arrivato a 13 miliardi di \$.

Un altro settore che sfrutta il mercato dell'osteoporosi riguarda la commercializzazione di kit per il dosaggio della vitamina D. In Australia per esempio le vendite sono salite da 800mila \$ nel 2001 a 96 milioni di \$ nel 2010. Nel Regno Unito la richiesta di test è quadruplicata in pochi anni, lo stesso è avvenuto in Canada e negli USA. Ne hanno beneficiato tra gli altri Roche, Abbott e Siemens, detentori di metodiche di dosaggio ampiamente pubblicizzate in Nord America ed Europa. Per inciso, un semplice dosaggio ematico dei livelli di vitamina D costa al NHS inglese 20 £.(8)

Altri elementi che spingono al consumo dei supplementi di calcio e

vitamina D sono le fondazioni e i gruppi di pressione come i già citati NOF e IOF, largamente sponsorizzati da aziende farmaceutiche, mentre 12/22 sponsor ufficiali di NOF e 14/25 di IOF sono rappresentati da industrie del settore alimentare. Tre anni dopo la pubblicazione di evidenze negative sull'efficacia, la DSM, il più grande produttore mondiale di vitamina D, sponsorizzava una campagna dello IOF per denunciare la carenza vitaminica nella popolazione anziana europea e la necessità di usare supplementi per ridurre il rischio di frattura. Sempre lo IOF, nel 2014, lanciava con Danone una campagna sui benefici dello yoghurt sull'osso e la NOF si alleava con Bayer per promuovere l'uso del calcio nella donna anziana. Dopo alcune segnalazioni sul rischio cardiovascolare dei sali di calcio, il Council for Responsible Nutrition si affrettava a rilasciare un comunicato stampa per neutralizzarle, definendole semplici allarmismi che possono minare la fiducia del consumatore.

Da questa serie di dati si evidenzia la stretta interdipendenza dei soggetti interessati al mercato dell'osteoporosi, non ultimi i ricercatori in cerca di finanziamenti per pubblicazione di studi clinici e maggiore visibilità nel mondo scientifico. Per contro l'industria farmaceutica finanzia di preferenza gruppi di pressione che abbiano autorevoli figure accademiche come consulenti. Un esempio di questo legame si è avuto nel 2013 con la re-analisi dei dati sulla frattura di femore della Women's Health Initiative, dove si enfatizzavano gli ottimi risultati di calcio e vitamina D su un sottogruppo di partecipanti, quando invece i risultati globali precedentemente pubblicati erano del tutto negativi. Lo studio di re-analisi era supportato dalla NOF.

Come si è visto la rete di interessi è veramente complessa, ogni singolo nodo (industria farmaceutica, settore alimentare, gruppi di pressione, ricerca accademica) è legato a doppio filo con gli altri: l'industria acquista credibilità scientifica con conseguente aumento di vendite, le organizzazioni di pressione ricevono finanziamenti e si assicurano la sopravvivenza, i ricercatori acquisiscono fondi, consolidano la loro figura nel mondo accademico con pubblicazioni e presentazioni sponsorizzate. Gli unici che ci perdono sono i pazienti che rischiano di ricevere sovradiagnosi e sovratrattamenti, con effetti collaterali non piacevoli, e il sistema sanitario che vede crescere una spesa per trattamenti in gran parte inappropriati, con sottrazione di risorse per terapie efficaci.

Così la medicina perde credibilità. A questo punto, per contrastare questa deriva negativa, è certamente innovativa e interessante la scelta di rendere pubblici i finanziamenti dell'industria farmaceutica ai medici (Sunshine Act), ma tenendo conto di quanto fino a qui analizzato, andrebbero resi palesi anche i contributi da parte dell'industria alimentare.

Libera traduzione, commenti e adattamento di Giovanni Peronato

1. Järvinen T et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ* 2015;350:h2088
2. Alonso-Coello P et al. Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ* 2008;336:126-9
3. Gourlay ML et al. Bone-Density Testing Interval and Transition to Osteoporosis in Older Women. *N Engl J Med* 2012;366:225-33
4. Grey A, Bolland M. Web of industry, advocacy, and academia in the management of osteoporosis. *BMJ* 2015;351:h3170
5. Avenell A et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15;(2):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub3.
6. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146–55
7. Hansen KE et al. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. Published online August 03, 2015. doi:10.1001/jamainternmed.2015.3874
8. Sattar N et al. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *Lancet* 2012;379(9811):95-6