

LA VITAMINA D NATIVA OTTIMIZZA L'EFFETTO DEI FARMACI ANTI-OSTEOPOROTICI

VITAMIN D
UpDates

Sandro Giannini

Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

INTRODUZIONE

La terapia dell'osteoporosi si avvale oggi di farmaci estremamente efficaci nel ridurre il rischio di frattura¹. Tuttavia, è ben noto come, nella comune pratica clinica, il successo terapeutico atteso possa non corrispondere a quello realmente ottenuto. Alcuni pazienti, infatti, dimostrano una risposta al trattamento sub-ottimale in termini di riduzione del rischio di frattura. Questa evenienza viene anche definita come inadeguata risposta alla terapia anti-fratturativa². Una possibile risposta inadeguata alla terapia sembra essere correlata a molteplici fattori, quali l'età avanzata del paziente, una compliance non ottimale alla terapia, un assai elevato rischio di frattura al momento dell'inizio del trattamento e altri ancora². Tuttavia, è da molti anni noto che la presenza di ipovitaminosi D e una sua mancata e appropriata correzione sono in grado di ridurre l'efficacia dei farmaci per la terapia dell'osteoporosi in modo clinicamente apprezzabile.

IL RUOLO DELL'IPOVITAMINOSI D E DELLA SUA CORREZIONE NELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI

Le prime evidenze circa la prevalenza di ipovitaminosi D nei pazienti trattati per osteoporosi risalgono a diversi anni fa³. Uno studio condotto su circa 1.500 donne nord-americane con osteoporosi post-menopausale, trattate allo scopo di prevenire le fratture da fragilità, aveva dimostrato, infatti, la presenza di valori di 25-OH-vitamina D sierica < 30 ng/ml in circa il 50% di questi soggetti. Un dato molto interessante è che circa il 10% aveva valori < 15 ng/ml. È noto che valori così bassi possono essere anche responsabili di quadri scheletrici in cui il tratto osteomalacico può sovrapporsi alla presenza dell'osteoporosi⁴. Non sorprende, quindi, che l'ipovitaminosi D, se non corretta, possa costituire un fattore di

rischio per una possibile inadeguata risposta alla terapia. Questa ipotesi è stata attentamente vagliata negli anni da diversi studi, molti dei quali sono stati condotti proprio in Italia. Adami et al. avevano, infatti, evidenziato come nei circa 900 soggetti inclusi nello studio trasversale ICARO e trattati con farmaci anti-osteoporotici, il 25% avesse presentato una inadeguata risposta alla terapia, definita come comparsa di una nuova frattura vertebrale o non vertebrale entro 6 mesi dall'inizio del trattamento⁵. In parte, la risposta sub-ottimale era spiegata dall'assenza di una concomitante somministrazione di calcio e vitamina D, che era in grado di raddoppiare il rischio di frattura in questi pazienti⁵. Uno studio successivo dello stesso autore forniva risultati ancora più interessanti⁶. Infatti, in una popolazione di circa 1.500 donne con osteoporosi post-menopausale, altamente aderente (> 75%) alla terapia con farmaci anti-osteoporotici e con follow-up medio di 13,1 mesi, veniva valutato l'impatto della replezione vitaminica D rispetto a una sua deficienza (25-OH-vitamina D sierica < 50 nmol/l) in termini di variazioni della densità ossea e rischio di fratture incidenti. Meno del 30% dei soggetti inclusi in questo studio multicentrico italiano assumeva un dosaggio di vitamina D > 600 UI/die. L'aumento della densità ossea era ampiamente maggiore nei soggetti con normali livelli sierici di vitamina D e sostanzialmente assente nei soggetti depleti. I soggetti con deplezione vitaminica D avevano un rischio quasi raddoppiato di incorrere in nuove fratture rispetto ai soggetti repleti, anche dopo un'attenta correzione per i possibili fattori confondenti⁶. Dati molto simili venivano, poi, riportati da uno studio spagnolo di qualche tempo dopo, su donne con osteoporosi post-menopausale trattate con bisfosfonati orali e seguite per circa 12 mesi⁷. Pur se non vi erano differenze nel rischio di nuove fratture da fragilità, le pazienti con livelli sierici di

Corrispondenza

SANDRO GIANNINI

sandro.giannini@unipd.it

VITAMIN D - UpDates

2019;2(2):48-51

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-03>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

25-OH-vitamina D > 30 ng/ml avevano un guadagno di densità ossea di oltre 3 volte superiore rispetto alle pazienti con valori inferiori durante la terapia. Nello stesso periodo, dati circa identici venivano riportati da alcuni ricercatori nord-americani in circa 200 donne con osteoporosi post-menopausale trattate con bisfosfonati orali ed endovenosi, in cui l'inadeguata risposta terapeutica veniva giudicata in base alla perdita di densità ossea o alla comparsa di nuove fratture nel corso di trattamento⁸. Le pazienti con livelli sierici di 25-OH-vitamina D \geq 33 ng/ml avevano una possibilità di 4,5 volte superiore di avere un'adeguata risposta alla terapia rispetto a pazienti con valori inferiori. Dati ancora più robusti venivano riportati in due studi successivi di autori spagnoli, nei quali la numerosità campionaria dei soggetti era molto elevata, venivano inclusi solamente pazienti con elevata compliance alla terapia anti-osteoporotica e la inadeguata risposta clinica veniva giudicata solo come comparsa di nuove fratture durante il trattamento^{9,10}. In un primo studio, i soggetti con inadeguata risposta alla terapia avevano livelli di vitamina D inferiori rispetto alla popolazione che non aveva presentato fratture incidenti e una proporzione doppia di soggetti con valori di 25-OH-vitamina D sierica < 20 ng/ml (49,2 vs 26,0%, rispettivamente)⁹. Nel secondo studio, veniva inclusa una popolazione di circa 7.500 soggetti in terapia con bisfosfonati orali¹⁰. Il rischio di frattura in corso di terapia, pure se caratterizzata da una compliance > 80%, era 2,69 volte maggiore nei soggetti con deficienza vitaminica D.

Ulteriori e altrettanto importanti evidenze hanno poi definito ancora meglio l'importanza della correzione dell'ipovitaminosi D in soggetti in terapia per il contrasto dell'osteoporosi. Nurmi-Lüthje et al. hanno valutato quali fossero i fattori in grado di predire la mortalità in seguito alla frattura di femore in soggetti anziani¹¹. Gli autori evidenziavano come la terapia per l'osteoporosi, se associata all'assunzione di calcio e vitamina D, fosse in grado di ridurre la mortalità dopo frattura di femore in entrambi i sessi. La riduzione della mortalità a 36 mesi raggiungeva il 43% nelle donne che assumevano insieme farmaci contro l'osteoporosi e calcio e vitamina D. In un campione di 23.615 pazienti di circa 78 anni di età, che avevano lamentato una frattura di femore, la mortalità fino al quinto anno dopo la frattura era di circa il 25% inferiore

in soggetti che erano trattati con calcio e vitamina D o soli supplementi di vitamina D e in soggetti che assumevano una terapia per la profilassi delle fratture osteoporotiche rispetto a soggetti non trattati. Questa proporzione era di circa il 28% in meno in soggetti che combinavano la terapia con farmaci anti-osteoporotici con l'assunzione di vitamina D rispetto all'assenza di qualunque terapia¹².

I PIÙ RECENTI DATI ITALIANI

Considerato il grande interesse dei dati fin qui discussi, abbiamo voluto condurre uno studio con lo scopo di verificare, in un campione di popolazione anziana, proveniente da diverse realtà geografiche italiane e caratterizzata da una pregressa frattura da fragilità, quale fosse l'impatto della terapia con farmaci per l'osteoporosi, associata o no all'assunzione di calcio/vitamina D, in termini di nuove fratture e di mortalità per qualunque causa¹³.

I dati sono stati ricavati dai database amministrativi (schede di dimissione ospedaliera, certificazioni di esenzioni per malattia, consumo di farmaci prescrittibili SSN) di cinque ASL d'Italia (Napoli 3 Sud, Pescara, Udine, Verona, Frosinone), per un totale di 3,3 milioni di assistiti, che costituiscono circa il 5% della popolazione nazionale. Nel periodo compreso tra gennaio 2011 e dicembre 2015 sono stati inclusi nell'analisi 3.475 pazienti, con età \geq 50 anni, con diagnosi di frattura di femore o delle vertebre e concomitante osteoporosi. Sempre attraverso i medesimi database, i pazienti sono stati caratterizzati per l'anno precedente la frattura circa presenza e grado di comorbidità

e consumo di qualunque terapia farmacologica. Gli stessi sono stati poi seguiti ancora per almeno un anno dopo il primo evento fratturativo (data indice) allo scopo di valutare l'incidenza di nuove fratture o di mortalità per qualunque causa.

I pazienti inclusi nello studio erano anziani e, dopo la prima frattura, quasi la metà (41,5%) di loro non era stato posto in alcuna terapia con farmaci per l'osteoporosi. I pazienti non trattati dopo la prima frattura erano più anziani dei trattati ($83,6 \pm 8,7$ vs $78,2 \pm 8,7$ anni, $p < 0,001$). Tra i pazienti trattati, l'83,6% assumeva farmaci della nota 79 AIFA insieme con supplementi di vitamina D/calcio e solo il 16,4% assumeva unicamente i primi. Nei pazienti che assumevano la terapia combinata, la proporzione di soggetti molto aderenti era superiore rispetto a coloro che assumevano solo farmaci della nota 79 (Fig. 1). I pazienti trattati per l'osteoporosi dopo la prima frattura avevano un rischio di nuove fratture inferiori rispetto ai soggetti non trattati (Fig. 2A). L'analisi di Cox, con correzione per tutti i possibili fattori confondenti, dimostrava che i pazienti trattati avevano un rischio di nuova frattura inferiore del 44,4% rispetto ai soggetti non trattati (HR = 0,556, 95% IC = 0,420-0,735, $p < 0,001$). Ancora più interessante è il dato che i soggetti che combinavano farmaci della nota 79 AIFA con calcio/vitamina D avevano un rischio di ri-frattura nettamente inferiore rispetto ai pazienti che assumevano solo farmaci della nota 79 AIFA (Fig. 2B). La combinazione dei suddetti trattamenti si associava a una riduzione del rischio di nuove fratture del 64,4% rispetto ai soggetti che

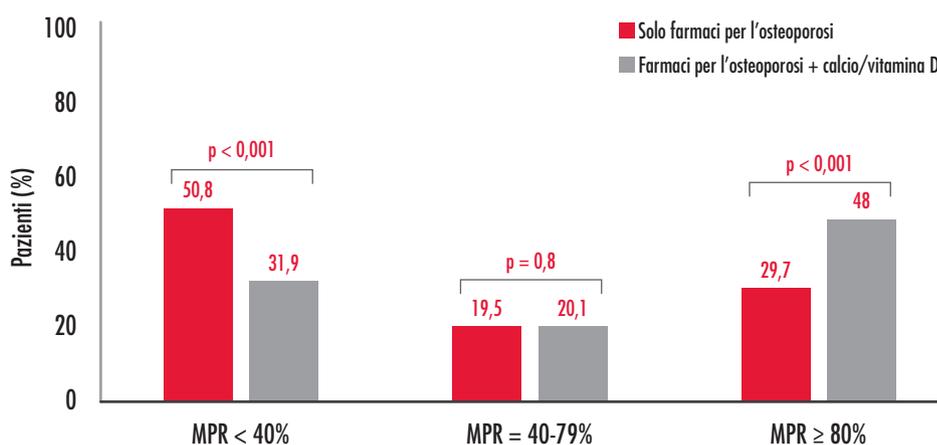
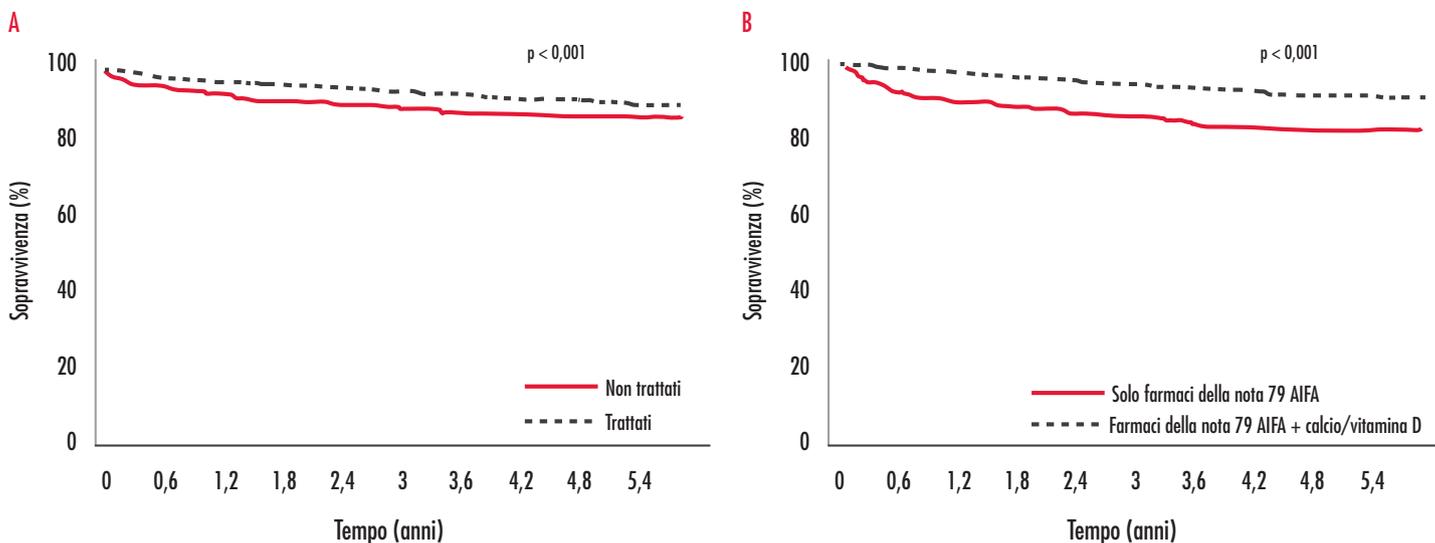
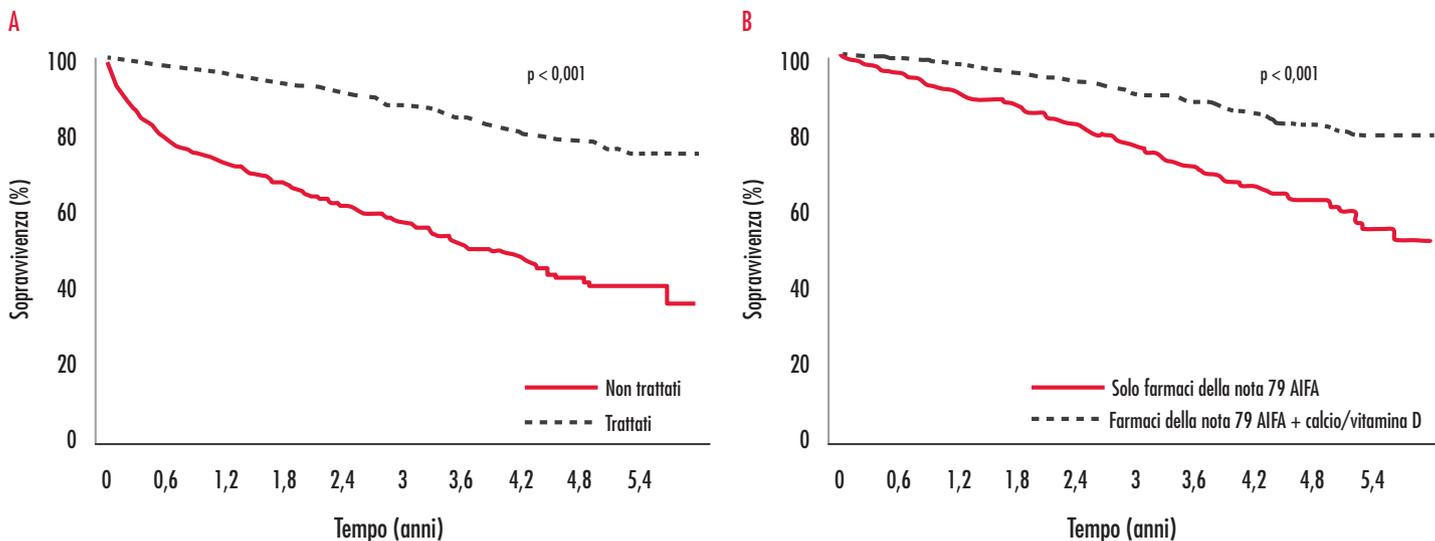


FIGURA 1. Aderenza al trattamento durante il follow-up.

**FIGURA 2.**

Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) libera da ri-frattura in pazienti con una pregressa frattura. **A)** Pazienti trattati (*treated*) vs non trattati (*not treated*) con farmaci per l'osteoporosi. **B)** Pazienti trattati solo con farmaci della nota 79 AIFA (*osteonly*) o anche con calcio/vitamina D (*osteand Ca/vit D*).

**FIGURA 3.**

Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) per mortalità da tutte le cause in pazienti con una pregressa frattura. **A)** Pazienti trattati (*treated*) vs non trattati (*not treated*) con farmaci per l'osteoporosi. **B)** Pazienti trattati solo con farmaci della nota 79 AIFA (*osteonly*) o anche con calcio/vitamina D (*osteand Ca/vit D*).

assumevano solo farmaci per l'osteoporosi (HR = 0,356, 95% IC = 0,237-0,533, $p < 0,001$). L'analisi della mortalità per tutte le cause forniva risultati ulteriormente interessanti. I pazienti trattati per l'osteoporosi dopo la prima frattura avevano una mortalità per tutte le cause decisamente inferiore rispetto ai soggetti non trattati (Fig. 3A).

L'analisi di Cox, con correzione per tutti i possibili fattori confondenti, dimostrava che i pazienti trattati avevano un rischio di mortalità inferiore del 64% rispetto ai soggetti non trattati (HR = 0,360, 95% IC = 0,310-0,418, $p < 0,001$). Nuovamente, i soggetti che combinavano farmaci della nota 79 AIFA con calcio/vitamina D avevano un

rischio di mortalità per tutte le cause inferiore rispetto ai pazienti che assumevano solo farmaci della nota 79 AIFA (Fig. 3B). La combinazione dei suddetti trattamenti si associava a una riduzione del rischio di mortalità del 53% rispetto ai soggetti che assumevano solo farmaci per l'osteoporosi (HR = 0,471, 95% IC 0,356-0,623, $p < 0,001$).

CONCLUSIONI

È certamente ben noto che la terapia dell'osteoporosi, specie se condotta in soggetti a elevato rischio, come sono i soggetti con una pregressa frattura, si associa a una netta riduzione del rischio di nuove fratture. Un dato aggiuntivo certamente rilevante, che emerge con molta decisione dagli studi di *real-world evidence*, è che anche la mortalità dopo la frattura sembra essere ridotta dalla suddetta terapia. Ciò che la letteratura ci consegna con altrettanta decisione è il dato, relativamente più recente, ma altrettanto importante, che la vitamina D ha un notevole effetto di potenziamento dell'efficacia anti-fratturativa dei farmaci anti-osteoporotici e che contribuisce a ridurre ulteriormente la mortalità conseguente alla frattura di femore. Questi dati, che certamente richiedono ulteriori studi atti a chiarire i possibili effetti sulla sopravvivenza della vitamina D, consolidano e rinforzano l'importanza della correzione dell'ipovitaminosi D nei soggetti a elevato rischio di fratture da fragilità.

Bibliografia

- ¹ Lorentzon M. *Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments*. J Intern Med 2019. doi: 10.1111/joim.12873 [Epub ahead of print].
- ² Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al.; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. *Treatment failure in osteoporosis*. Osteoporos Int 2012;23:2769-74.
- ³ Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. *Prevalence of vitamin D hydroxyvitamin D concentrations among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3215-24.
- ⁴ Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. *Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction*. Endocrinol Metab Clin North Am 2010;39:287-301.
- ⁵ Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al; ICARO Study Group. *Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study*. J Bone Miner Res 2006;21:1565-70.
- ⁶ Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. *Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis*. Osteoporos Int 2009;20:239-44.
- ⁷ Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, et al. *25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis*. Bone 2012;51:54-8.
- ⁸ Carmel AS, Shieh A, Bang H, et al. *The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml*. Osteoporos Int 2012;23:2479-87.
- ⁹ Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, et al. *Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives*. J Bone Miner Res 2012;27:817-24.
- ¹⁰ Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, et al. *Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study*. J Bone Miner Res 2014;29:268-74.
- ¹¹ Nurmi-Lüthje I, Lüthje P, Kaukonen JP, et al. *Post-fracture prescribed calcium and vitamin D supplements alone or, in females, with concomitant anti-osteoporotic drugs is associated with lower mortality in elderly hip fracture patients: a prospective analysis*. Drugs Aging 2009;26:409-21.
- ¹² Nurmi-Lüthje I, Sund R, Juntunen M, et al. *Post-hip fracture use of prescribed calcium plus vitamin D or vitamin D supplements and antiosteoporotic drugs is associated with lower mortality: a nationwide study in Finland*. J Bone Miner Res 2011;26:1845-53.
- ¹³ Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, et al; on the behalf of the Study group. *Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk*. Endocrine 2018. doi: 10.1007/s12020-018-1824-9 [Epub ahead of print].