

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

## VITAMINA D E CALCIO NELLA PREVENZIONE DELLE FRATTURE: UNA METANALISI DI TRIAL

### A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF VITAMIN D AND CALCIUM IN PREVENTING OSTEOPOROTIC FRACTURES

Eleni A., Panagiotis P.

*Clin Rheumatol*, pubblicato on line il 24 maggio 2020

#### Introduzione

L'osteoporosi è una condizione ossea definita dalla riduzione della massa ossea e dal deterioramento del tessuto osseo. Ciò comporta un aumento della fragilità ossea e una spiccata suscettibilità alla frattura.

Diversi interventi sanitari sono stati proposti per affrontare la perdita ossea. La riduzione del peso corporeo, la riduzione del consumo di alcol e un'adeguata assunzione di vitamina D e calcio possono prevenire la perdita di densità ossea. Il calcio in combinazione con la vitamina D ha dimostrato efficacia nel prevenire la perdita ossea osteoporotica e le fratture, anche se sono state segnalate discrepanze tra gli studi clinici; non esistono quindi al momento evidenze solide coerenti.

Pertanto, considerando il peso sociale ed economico della malattia, lo scopo di questa revisione sistematica è di aggiornare l'attuale insieme di evidenze per quanto riguarda l'impatto della combinazione di calcio e vitamina D nella riduzione del rischio di fratture osteoporotiche.

#### Metodi e risultati

È stata eseguita una revisione sistematica in Cochrane Database, NIHR HTA database, Pubmed e Google Scholar. Sono stati cercati trial randomizzati che utilizzassero il calcio con la supplementazione di vitamina D rispetto a placebo e che riportassero le fratture come esito primario. I pazienti dovevano avere almeno 50 anni di età, e l'uso esplicito di integratori alimentari insieme al trattamento con farmaci antiassorbimento è stato definito come criterio di esclusione. In totale, dopo la revisione sistematica sono stati identificati 6089 studi e ulteriori 126 da altre fonti. A seguito della eliminazione di duplicati in base a titolo e abstract, sono stati esclusi 6049 articoli. Si è proceduto allo studio completo dei rimanenti 40 articoli. La raccolta completa dei dati si è basata su 10 articoli.

Dieci studi riportavano dati sul numero totale di fratture. Il rischio relativo (RR) stimato era 0,74 (IC 95% 0,58-0,94). L'eterogeneità era alta:  $I^2 = 94\%$  ( $p < 0,00001$ ). L'esame del *funnel plot* indica un'asimmetria, probabilmente dovuta ad eterogeneità. Otto studi riportavano dati

sulle fratture dell'anca. La combinazione di vitamina D e calcio ha dimostrato un effetto significativamente positivo, con un RR di 0,61 (0,4-0,92). Tre studi riportavano le fratture del polso. La combinazione ha portato ad un RR non significativo di 0,62 (0,31-1,25).

#### Discussione

Questo studio conferma e aggiorna i risultati precedenti di diversi autori che spiegano il contributo benefico della combinazione di calcio e vitamina D rispetto alla prevenzione delle fratture osteoporotiche. È stato concluso che la combinazione di vitamina D (ai dosaggi variabili utilizzati in ciascuno degli studi inclusi) con il calcio ha ridotto significativamente il rischio di fratture nei pazienti osteoporotici.

Come gli autori hanno sostenuto in precedenza, ciò è attribuito ad un effetto sulla densità minerale delle ossa. Essi hanno inoltre sottolineato che l'effetto benefico è stato costante per tre anni, il che è alla base di un impatto strutturale positivo sulla formazione delle ossa.

Chapuy et al. (2002), nel loro studio randomizzato, controllato con placebo, hanno dimostrato che una dose giornaliera di calcio (1200 mg) e vitamina D3 (800 UI) somministrata ambulatorialmente a donne anziane che vivono in RSA normalizzava i livelli dell'ormone paratiroideo e della vitamina D 25(OH). La ridotta perdita ossea e la diminuzione del rischio di frattura dell'anca sono state attribuite a questa normalizzazione. È ipotizzabile che l'assunzione di vitamina D debba essere di almeno di 800 UI al giorno. Tuttavia, gli Autori hanno riscontrato che non vi era alcun impatto significativo sulla perdita del raggio distale osseo, una preoccupazione sollevata anche da altri ricercatori. Questo però dovrebbe essere interpretato con cautela a causa del basso numero di studi, che costituisce una barriera significativa nel cogliere pienamente l'effetto della combinazione sulle fratture del polso.

Questa metanalisi ha riportato una diminuzione della frattura dell'anca e delle fratture totali. L'entità di questo effetto era maggiore negli anziani, nei pazienti con peso corporeo basso e rischio di frattura aumentato. Inoltre, i pazienti istituzionalizzati e i pazienti con basso apporto di calcio nella dieta hanno mostrato una maggiore riduzione del rischio.

I contributi relativi di calcio e vitamina D per quanto riguarda la perdita ossea sono stati oggetto di discussione. Chevalley et al. (1994) sono stati i primi a mettere in evidenza il potenziale effetto positivo della combinazione, e un ampio studio effettuato da Lips et al. (1996) ha ulteriormente rafforzato questa ipotesi, sostenendo che la combinazione è superiore alla sola vitamina D.

Il presente studio ha una stretta somiglianza con uno

studio di Yao et al. (2019), che ha riportato un effetto benefico della combinazione per quanto riguarda la riduzione delle fratture osteoporotiche. D'altra parte, i risultati qui descritti confutano le evidenze ottenute da Zhao et al. (2017) che hanno invece concluso che la combinazione non riduce le fratture osteoporotiche. È possibile che le discrepanze dipendano dal fatto che, per alcuni studi, le fratture sono state definite come esiti secondari e non esplicitamente designate come primari. Lo studio di Avenel et al. (2004) ha valutato un disegno *open-label* e non esplicitamente la combinazione di calcio e vitamina D. Inoltre, lo studio di Bolton et al. presentava come confondente l'uso di vitamina K1 nel regime terapeutico.

In generale, la combinazione di calcio e vitamina D è risultata ben tollerata. Nel trial WHI, è stato riportato un aumento statisticamente significativo dei calcoli del tratto urinario e renale. La maggior parte degli eventi avversi includevano lieve irritazione gastrointestinale e calcoli renali. Bolland et al. (2010) ha suggerito un aumento del rischio cardiovascolare, a seguito dell'uso della combinazione. Tuttavia, tali conclusioni sono state contestate e diversi Autori hanno rifiutato l'ipotesi di un nesso di causalità. Attualmente, non esistono dati conclusivi pertinenti alla relazione tra rischio cardiovascolare e combinazione di calcio e vitamina D. Ad ogni modo, qualsiasi preoccupazione non comprovata relativa al rischio cardiovascolare dovrebbe essere soppesata contro l'effetto benefico del calcio nella riduzione del cancro colon rettile e della vitamina D nel raggiungimento di un adeguato controllo glicemico.

I risultati ottenuti sono caratterizzati da un'elevata eterogeneità, che può essere attribuita ai diversi contesti degli studi inclusi e alle comorbidità presenti.

Sulla base degli studi metanalizzati, si può concludere che la dose minima efficace di calcio è di 1200 mg, mentre quella della vitamina D non dovrebbe essere inferiore a 800 UI.

Va inoltre sottolineato il basso costo di questi farmaci, in un'epoca caratterizzata da un importante e continuo aumento dei prezzi farmaceutici. Inoltre, in alcuni Paesi ci sono specialità prontamente disponibili come farmaci da banco.

La vitamina D e il calcio potrebbero quindi fornire un approccio sicuro, efficace e a basso costo alla riduzione dei rischi di fratture in pazienti con osteoporosi.

### Conclusioni

Le fratture sono multifattoriali e, nel contesto dell'invecchiamento della popolazione, possono costituire un grave onere per la salute pubblica. Pertanto, l'uso corretto degli approcci di trattamento disponibili possono avere un impatto positivo sui pazienti e sulla società. La combinazione di vitamina D e calcio può produrre un effetto benefico sul numero totale di fratture osteoporotiche, comprese le fratture dell'anca. Il loro profilo di sicurezza e il loro basso costo supportano ulteriormente questa affermazione.

### Referenze

- Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int.* 2002; 13: 257-264.
- Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman D, Rapin CH, Michel JP, Vasey H, Bonjour JP. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int.* 1994; 4: 245-252.
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 400-406.
- Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: e1917789.
- Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: e1917789.
- Zhao J-G, Zeng X-T, Wang J, Liu. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017; 318: 2466-2482.
- Avenell A, Grant AM, McGee M, McPherson G, Campbell MK, McGee MA, RECORD Trial Management Group. The effects of an open design on trial participant recruitment, compliance and retention - a randomized controlled trial comparison with a blinded, placebo-controlled design. *Clin Trials.* 2004; 1: 490-498.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010; 341: c3691.

## APPROCCIO PROATTIVO ALLA DEPRESCRIZIONE PER PREVENIRE GLI EVENTI AVVERSI AI FARMACI

### IMPLEMENTING A PROACTIVE DEPRESCRIBING APPROACH TO PREVENT ADVERSE DRUG EVENTS

Anderson TS, Goyal P, Marcum ZA

*J Gen Intern Med, pubblicato on line il 4 maggio 2020*

#### Introduzione

Gli eventi avversi da farmaci (ADE) sono una delle principali cause di danni prevenibili negli USA. La maggior parte degli ADE sono sperimentati dai pazienti più anziani e sono più comunemente correlati a farmaci assunti per condizioni croniche (ad esempio, anticoagulanti, ipoglicemici e analgesici). Dopo che si verifica un ADE, il farmaco implicato viene di solito interrotto, un processo che viene definito 'deprescrizione reattiva'. Anche se necessaria, la deprescrizione reattiva non è sufficiente per assicurare la sicurezza e il benessere del paziente. Per superare questo approccio e passare a una modalità preventiva, è necessario adottare una deprescrizione proattiva, in cui le cure cliniche comprendono anche una revisione approfondita e un riesame di routine dei rischi e dei benefici dei farmaci cronici. Nonostante una base di evidenze sempre più ampia, che comprende studi osservazionali e studi randomizzati che aumentano la consapevolezza dei medici in merito alla deprescrizione, l'implementazione della deprescrizione proattiva nel sistema sanitario statunitense si trova ad affrontare sfide strutturali legate al rimborso, al tempo e alla comunicazione.

#### Ostacoli alla deprescrizione proattiva

I rischi e i benefici dei farmaci cronici si modificano nel tempo a causa dei cambiamenti nello stato di salute di un individuo, nella cognizione, nella funzione e negli obiettivi. Alcune classi di farmaci cronici sono spesso inappropriate per i più anziani (ad esempio, anticolinergici e sedativi/ipnotici), mentre l'appropriatezza di altri farmaci dipende dal contesto individuale di ogni paziente. Ad esempio, un paziente a cui è stata recentemente diagnosticata la malattia di Parkinson deve affrontare un aumento del rischio di cadute e di disturbi dell'umore legati alla malattia. Di conseguenza, i rischi additivi prodotti dagli antistaminici (assunti per le allergie stagionali) e dai beta-bloccanti (assunti per l'ipertensione), precedentemente ben tollerati, possono ora superare i benefici. Idealmente, il medico prescrittore dovrebbe discutere una deprescrizione proattiva di questi farmaci. Tuttavia, diverse barriere del sistema sanitario rendono questo difficile. In primo luogo, a causa di un sistema frammentato, il medico prescrittore potrebbe essere all'oscuro della nuova diagnosi del paziente per mesi. In secondo luogo, il tempo necessario per discutere i rischi e i benefici dei farmaci cronici durante una visita ambulatoriale spesso è fortemente diminuito da problemi acuti e altri interventi di gestione sanitaria. In terzo luogo, i medici possono esi-

tere a cambiare i farmaci prescritti da altri e possono incontrare ulteriori ostacoli nel comunicare efficacemente con altri medici riguardo alla gestione dei farmaci. Ognuno di questi fattori contribuisce all'inerzia prescrittiva e costituisce una barriera alla deprescrizione proattiva. Se l'inerzia prevale fino a quando non si sperimenta un ADE, si perde l'opportunità di fare prevenzione.

#### Implementare la prescrizione proattiva attraverso i programmi di assistenza sanitaria esistente

Per contrastare l'inerzia prescrittiva, sono essenziali programmi strutturati che facilitino l'adozione di una deprescrizione proattiva nella pratica clinica di routine. Un approccio proattivo di successo richiederà discussioni sulla deprescrizione a intervalli regolari e a seguito di importanti eventi sanitari (ad esempio, ricoveri ospedalieri). I componenti chiave dei protocolli di deprescrizione sono già stati sviluppati e comprendono la riconciliazione dei farmaci dei pazienti e delle loro indicazioni, la discussione sui rischi e i benefici dei farmaci, la decisione condivisa di interruzione dei farmaci con il più basso rapporto tra benefici e rischi e l'attento monitoraggio dei cambiamenti nelle terapie. Questi passaggi richiedono un tempo sostanziale nella pianificazione pre-visita e con il paziente durante la visita. Sono inoltre necessari sforzi mirati per migliorare la comunicazione tra medici primari e specialisti al fine di sviluppare raccomandazioni coesive incentrate sul paziente.

In USA, i programmi di gestione della terapia sono una parte obbligatoria dei piani Medicare di prescrizione dei farmaci e sono offerti ai beneficiari che soddisfano criteri minimi, tra cui le condizioni croniche multiple, i farmaci multipli e la probabilità di superare le soglie prestabilite di costo dei farmaci. I componenti dei programmi rispecchiano fedelmente i passi necessari per la deprescrizione e includono una revisione annuale dei farmaci faccia a faccia con un esperto o la teleassistenza sanitaria completa, revisioni trimestrali mirate dei farmaci e interventi specifici sia per i beneficiari che per i prescrittori. Studi precedenti suggeriscono che questi programmi possono migliorare l'adeguatezza dei trattamenti e ridurre gli ADE; tuttavia, i prescrittori accettano meno della metà delle raccomandazioni; molti programmi forniscono queste raccomandazioni tramite lettere inviate via fax o per posta, che possono però essere trascurate dai prescrittori.

D'altra parte, i modelli di partnership che coinvolgono team di farmacisti e medici si sono dimostrati più promettenti.

Altre iniziative di deprescrizione potrebbero coinvolgere i farmacisti nell'identificazione di potenziali cascate prescrittive (cioè prescrizioni di farmaci per il trattamento dell'effetto indesiderato di un altro farmaco) e di prescrizioni di farmaci preventivi che difficilmente andrebbero a beneficio di pazienti con un'aspettativa di vita limitata (ad esempio, prescrizione di statine a pazienti con una prognosi inferiore a 6 mesi a causa del cancro), tra gli altri.

Nell'ambito dello sviluppo di un modello innovativo, una relazione di esperti tecnici ha evidenziato la necessità di una consultazione del farmacista come priorità assoluta per migliorare l'impatto del programma e ridurre gli ADE. Il potenziamento dei ruoli di farmacista all'interno dei programmi sarebbe fondamentale per l'implementazione della deprescrizione, dato che i farmacisti hanno le competenze necessarie per fornire informazioni sui rischi farmacologici in tutti gli stati patologici e per facilitare la comunicazione tra i fornitori di cure primarie e specialistiche. Infatti, alcune delle evidenze empiriche ad oggi più promettenti sui benefici della deprescrizione di farmaci ad alto rischio negli adulti più anziani provengono da interventi guidati dal farmacista.

La seconda strategia promettente per l'implementazione di una deprescrizione proattiva è il programma relativo alla transizione di cure. Il periodo post-ospedalizzazione è un momento particolarmente appropriato per impegnarsi in una deprescrizione proattiva, data la sua importanza per quanto riguarda i cambiamenti dello stato di salute e la traiettoria della malattia, e anche i rischi notoriamente maggiori di ADE dopo il ricovero. I ricoveri ospedalieri spesso si traducono in molteplici modifiche delle terapie, nuove diagnosi e cambiamenti negli obiettivi sanitari. Ognuno di questi eventi può influenzare i rischi e i benefici di altri farmaci cronici in uso, che possono essere difficili da affrontare durante il ricovero in ospedale, dove i problemi acuti sono prioritari e i medici che si prendono cura del paziente possono avere una conoscenza limitata degli obiettivi del paziente o del controllo della malattia cronica.

Una visita di transizione potrebbe identificare l'opportunità di eliminare proattivamente le terapie duplicate erroneamente assegnate ai pazienti, i farmaci prescritti alla dimissione che mettono a rischio di gravi interazioni farmacologiche o i farmaci pre-ospedalieri che potrebbero non essere più utili al paziente dopo una nuova diagnosi. Recenti ricerche indicano che l'uso dei servizi di transizione riduce la mortalità e diminuisce i costi, ma tali servizi rimangono sottoutilizzati. Anche in questo caso, potrebbe essere molto utile il potenziamento del ruolo dei farmacisti.

### **Conclusioni**

Per ridurre i danni legati ai farmaci negli adulti e negli anziani, è necessario lavorare per enfatizzare e dare priorità alla deprescrizione proattiva. I programmi esistenti forniscono un punto di partenza per superare l'inerzia prescrittiva e per adottare questa deprescrizione nella pratica di routine. Per realizzare pienamente le potenzialità della deprescrizione nel prevenire gli eventi avversi è necessario un continuo sviluppo di politiche e sistemi per incentivare questi nuovi approcci.