

PREVENZIONE DELLA PERDITA DI MASSA OSSEA NEI PAZIENTI IN TERAPIA CRONICA CON FARMACI ANTI-EPILETTICI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

È noto che molti farmaci possono essere concausa nel determinismo di osteoporosi e fratture da fragilità; fra questi, i **farmaci anti-epilettici**, che vengono assunti in cronico per molti anni, possono nel tempo determinare perdita di massa ossea attraverso induzione enzimatica a livello epatico del citocromo P450, con **aumento del catabolismo della vitamina D** e conseguente ipovitaminosi. Sedazione e atassia, possibili effetti collaterali della terapia, possono concorrere ad aumentare il rischio di caduta (1).

È stato recentemente pubblicato un interessante studio (2) inerente la prevenzione della perdita di massa ossea e delle fratture vertebrali in pazienti affetti da epilessia cronica (*ADOPT Antiepileptic Drug and Osteoporosis Prevention Trial*). Si tratta di uno studio prospettico, in doppio cieco, randomizzato, controllato, riguardante 80 pazienti di sesso maschile affetti da epilessia cronica, in trattamento con uno o più farmaci anti-epilettici (fenitoina, fenobarbital, valproato o carbamazepina) da almeno 2 anni, rispetto al momento dell'arruolamento, con BMD normale o bassa, trattati con calcio (1000-1500 mg/die) e vitamina D (500-750 IU/die) più **risedronato** 35 mg alla settimana *versus placebo* per un *follow-up* di 2 anni. I pazienti con valori di 25OHD3 < 20 ng/mL sono stati trattati con ergocalciferolo 50.000 IU alla settimana nelle 12 settimane antecedenti l'arruolamento nello studio.

I principali **end-point** sono stati: BMD lombare, femorale totale e *total-body*, e morfometria vertebrale assorbimetrica al basale e a 1 e 2 anni di *follow-up*.

I **risultati** dello studio a 2 anni sono stati i seguenti:

- il **69% dei pazienti trattati con la sola supplementazione con calcio e vitamina D** ha avuto un **miglioramento significativo della BMD** ai 3 siti scheletrici valutati rispetto alla BMD basale;
- il **70% dei pazienti trattati con risedronato (+ calcio e vitamina D)** ha avuto un **miglioramento significativo della BMD** ai 3 siti scheletrici valutati rispetto alla BMD basale, con un **aumento della BMD lombare** (da 1.267 a 1.332 g/cm²) **significativamente più elevato rispetto a quello nel gruppo placebo** (da 1.229 a 1.245 g/cm²);
- **non ci sono state differenze significative** fra i 2 gruppi per quanto riguarda la variazione di **BMD femorale totale e total-body**;
- per quanto riguarda le **fratture morfometriche**, nel corso del *follow-up* sono comparse 5 nuove fratture vertebrali e 1 non vertebrale nel gruppo *placebo* e nessuna nel gruppo trattato con risedronato.

I principali **limiti** dello studio sono:

- l'elevata percentuale di *drop-out*;
- la non quantificazione dell'attività fisica consigliata ai pazienti durante il periodo di *follow-up*;
- la piccola numerosità del campione che non ha permesso di trarre conclusioni sul possibile differente effetto sulla BMD da parte di differenti farmaci anti-epilettici;
- la sottopopolazione di pazienti epilettici maschi con T-score > -2.5;
- la differente presenza di fratture vertebrali identificate al basale nei 2 gruppi (37% nel gruppo trattato con risedronato *versus* 22% nel gruppo *placebo*).

Gli autori concludono raccomandando adeguata **supplementazione con calcio e vitamina D** a tutti i pazienti in terapia con farmaci anti-epilettici e l'uso di **farmaci osteotropici (anti-riassorbitivi o anabolizzanti) in presenza di fattori di rischio** come una pregressa frattura da fragilità (vertebrale o femorale) o un rischio di frattura a 10 anni > 3% per fratture di femore o > 20% per fratture osteoporotiche maggiori secondo l'algoritmo FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Importante la **correzione di concomitanti fattori di rischio** (come fumo di sigaretta, abuso di alcol, sedentarietà) e l'attenzione a ridurre per quanto possibile il numero di farmaci anti-epilettici con la scelta di quelli con **minor effetto sedativo**.

Bibliografia

1. Lee RH, Lyles KW, Colón-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *Am J Geriatr Pharmacother* **2010**, *8*: 34-46.
2. Lazzari AA, Dussault PM, Thakore-James M, et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy--antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial. *Epilepsia* **2013**, *54*: 1997-2004.



Gregorio Guabello (gregorio.guabello@gmail.com)
Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

A cura di:
Renato Cozzi