

TERIPARATIDA

Marco Tejón E¹, Recuero Galve L², Sanchez Gundín J³

¹Farmacéutica de Atención Primaria. ²Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. ³Farmacéutica Interna Residente Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca

La teriparatida, debido a su efecto anabólico sobre el hueso, está indicada en el tratamiento de la osteoporosis con una duración no superior a dos años. Las dos nuevas indicaciones aprobadas en el año 2009, así como la nueva evidencia siguen sin demostrar eficacia en reducción de fracturas de cadera. Así mismo tampoco se ha conseguido demostrar que el tratamiento concomitante con fármacos antirresortivos y el retratamiento con teriparatida sean eficaces.

INDICACIONES

La teriparatida está indicada en: tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura; tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura¹.

POSOLOGIA

La dosis recomendada de teriparatida es de 20 microgramos administrados por vía subcutánea una vez al día. Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con teriparatida sea de 24 meses, así como que no debe repetirse el ciclo de 24 meses a lo largo de la vida del paciente¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Teriparatida es el fragmento activo de la porción N-terminal (secuencia de aminoácidos 1-34) de la hormona paratiroidea (PTH) humana endógena, obtenida mediante técnicas de ADN recombinante. La hormona PTH está implicada en la homeostasis del calcio, manteniendo las concentraciones de éste en un estrecho rango, gracias a sus acciones en la reabsorción renal de calcio y en la resorción del hueso.

Una exposición crónica a la hormona PTH, como el que se da en el hiperparatiroidismo primario y secundario, da lugar a resorción ósea. Sin embargo la administración intermitente de la hormona recombinante y de su fragmento N-terminal ha demostrado un efecto anabólico estimulando la formación de hueso por encima de la resorción ósea, ya que estimula en mayor medida la actividad

osteoblástica sobre la actividad osteoclástica, al menos durante los primeros 12 meses de tratamiento¹. Presenta una biodisponibilidad alta del 95%. Su vida media es de 1 hora tras su administración subcutánea. No se han realizado estudios de metabolismo o de excreción con teriparatida, pero se cree que el metabolismo periférico de la hormona paratiroidea se produce predominantemente en el hígado y riñón. Se elimina mediante aclaramiento hepático y extra-hepático, siendo más rápido en hombres que en mujeres. No es necesario ajuste de dosis en función de la edad².

EFICACIA

Osteoporosis posmenopáusica

La teriparatida se autorizó en el año 2003 con indicación de tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopausicas con aumento del riesgo de fractura.

El ensayo clínico (EC) presentado para esta indicación fue el ensayo FPT (Fracture Prevention Trial), que incluyó a 1.637 mujeres posmenopáusicas con las siguientes características: edad media de 69,5 años, al menos una fractura vertebral moderada o dos fracturas leves, densidad mineral ósea (DMO) vertebral con un T score $\leq -2,6$. A todos los pacientes se les administró 1.000 mg de calcio y al menos 400 UI de vitamina D al día. Tras 24 meses de tratamiento la DMO aumentó significativamente en la columna lumbar y en cadera total, en un 9% y 4% respectivamente, en comparación con placebo ($p < 0,001$). Se demostró una reducción estadísticamente significativa de nuevas fracturas vertebrales (5% vs 14%) y no vertebrales (2,6% vs 5,5%) en comparación con placebo³.

A pesar del incremento en DMO de cadera, no se

redujo de manera significativa la incidencia de fracturas de cadera. Este hecho está en concordancia con lo ya demostrado por los fármacos antirresortivos, donde la reducción del riesgo de fracturas no siempre guarda correlación con el incremento de DMO⁴. En el caso particular de teriparatida tan sólo el 30% de la reducción de fracturas vertebrales se debe a un incremento en la DMO⁵.

En un estudio de seguimiento del ensayo clínico anterior, tras la suspensión del tratamiento con teriparatida el riesgo de fractura vertebral es más bajo en las mujeres tratadas con teriparatida siendo significativo el descenso en las mujeres con osteoporosis más graves, a pesar de que se haya observado un descenso en la DMO tras suspensión del tratamiento⁶.

Osteoporosis en varones y osteoporosis inducida por glucocorticoides

En el año 2009 se aprobaron estas dos nuevas indicaciones. La eficacia de la teriparatida en **osteoporosis hipogonadal o idiopática en varones** se evaluó en un EC de fase III, aleatorizado doble ciego y controlado con placebo donde se incluyeron a un total de 437 pacientes de edad media de 58,7 años⁷. Todos los pacientes incluidos en el ensayo presentaban un valor de DMO lumbar o de cadera con una puntuación T score $\leq -2,0$ y tenían una fractura vertebral o no vertebral en el momento de entrar en el ensayo. Todos recibieron diariamente 1000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D.

Tras 12 meses de tratamiento no se observó un efecto significativo en la incidencia de fracturas ni en el aumento de DMO de cadera. Tan sólo resultó significativo el aumento de DMO en columna lumbar 5,9% vs 0,5%. Este estudio estaba diseñado para una duración de 24 meses pero fue suspendido a los 12 meses por incremento de osteosarcomas en un estudio toxicológico realizado paralelamente en ratas.

Para la **osteoporosis inducida por glucocorticoides** se diseñó un EC doble ciego, aleatorizado y de 18 meses de duración para comparar los efectos de teriparatida y alendronato en pacientes con osteoporosis, con una exposición previa a glucocorticoides (mayor o igual a 5mg de prednisona durante al menos tres meses) y alto riesgo de fractura⁸. Se incluyeron a 428 pacientes siendo 277 mujeres posmenopáusicas, 67 mujeres premenopausicas y 83 hombres. En ambos grupos el 27% tenía evidencia de una fractura vertebral previa y el 42% de una fractura no vertebral. Se aleatorizaron a recibir 20 mcg/día de teriparatida o 10 mg/día de alendronato. Todos recibieron suplementos de vitamina D y calcio. El 69% de los pacientes completó el estudio, siendo mayor el abandono por efectos adversos en el grupo de teriparatida que en el grupo de alendronato (11,7% vs 6,1%). El objetivo primario del estudio era determinar el incremento de DMO en

pacientes con fracturas. Al final del estudio la teriparatida había incrementado un 7,2% la DMO en columna lumbar frente a un 3,4% de incremento con alendronato ($p < 0,001$), en cuello femoral un 3,7% frente a un 2,1% ($p < 0,05$) y en cadera un 3,6% frente a un 2,2% ($p < 0,01$). Se evaluó el desarrollo de nuevas fracturas mediante análisis radiográfico pero con una limitación, tan sólo se realizó en 336 pacientes debido a la falta de discontinuación que tuvo el estudio. Este análisis radiológico mostró más fracturas vertebrales para el alendronato y más fracturas no vertebrales para la teriparatida.

Eficacia del tratamiento combinado teriparatida mas fármacos antirresortivos

Debido a que el mecanismo de acción de la teriparatida (efecto anabólico) difiere de los fármacos antirresortivos se han desarrollado EC para ver si la asociación tiene efectos sinérgicos. En un estudio aleatorizado realizado en 83 varones con osteoporosis se comparó el efecto sobre el hueso de alendronato (10 mg/día), teriparatida 40 mcg/día y de una combinación de ambos. El alendronato se administró durante 30 meses y la teriparatida comenzó a los 6 meses. Al finalizar el estudio se observó un incremento significativo en la DMO de columna lumbar en el grupo que recibió teriparatida frente al que recibió la combinación⁹. La administración simultánea por lo tanto no tiene efectos aditivos sobre el hueso sino que al contrario parece inhibirse el efecto anabólico de la teriparatida. Por lo tanto la evidencia desaconseja el uso concomitante.

Eficacia de terapia secuencial tras administración de teriparatida

No obstante la secuenciación con un fármaco antirresortivo si está aconsejada como se demuestran en los estudios de seguimiento del estudio FPT. Se realizaron dos estudios de seguimiento uno de 18 y otro de 30 meses. En el primero se observó que tras la suspensión de teriparatida las mujeres que utilizaron terapia con bifosfonatos durante al menos 12 meses preservaron mejor los valores de DMO que aquellas que no recibieron tratamiento secuencial.

En el seguimiento a 30 meses la DMO de cadera mejoró en las mujeres que recibieron un bifosfonato, mientras que en aquellas que no recibieron tratamiento se observó una reducción gradual en este parámetro. Este resultado se encuentra en concordancia con otros estudios realizados con la misma intención, conocer la importancia de los bifosfonatos en el mantenimiento de la DMO ganada con teriparatida¹⁰.

La eficacia de la terapia secuencial con denosumab también ha sido estudiada en mujeres posmenopausicas que recibieron denosumab durante 24 meses antes o después de la terapia de teriparatida. Las mujeres que recibieron denosumab tras la

suspensión presentaron incrementos de DMO en columna vertebral y cuello femoral, sin embargo las mujeres que recibieron previamente denosumab y teriparatida a continuación presentaron incrementos menores de DMO lumbar y descensos de la DMO en cadera¹¹.

Otra opción terapéutica estudiada sin éxito ha sido el retratamiento tras un “periodo de lavado”. Los incrementos de DMO en este caso son menores que los iniciales y no se ha demostrado eficacia en la reducción de fractura¹².

SEGURIDAD

Los eventos adversos más frecuentes y con diferencia de frecuencia comparada con placebo son náuseas y dolor en extremidades. En los EC se observaron episodios transitorios de hipercalcemia en un 11% de las mujeres tratadas con teriparatida frente al 1,5% en el grupo de placebo. Tras la obtención de nuevos niveles, sólo el 3% tuvo hipercalcemia persistente. Puesto que se aconseja la administración conjunta de teriparatida con aporte de calcio y vitamina D, ante la aparición de hipercalcemia, se debe reducir el aporte de calcio (máximo 500 mg/día) o suprimir el aporte de vitamina D hasta la normalización de niveles de calcio sérico.

En el supuesto de no resolverse la hipercalcemia con estas medidas será necesario suspender el tratamiento con teriparatida¹. La hipercalcemia puede adquirir relevancia clínica en pacientes tratados con digoxina, debido a la relación conocida entre toxicidad digitálica y casos de hipercalcemia. Por este motivo se debe tener en cuenta esta posible interacción farmacológica en el diagnóstico causal de intoxicación digitálica en pacientes tratados con teriparatida.

Contraindicaciones.

Teriparatida no debe ser utilizado en pacientes con: hiperparatiroidismo primario o secundario, desórdenes de hipercalcemia, riesgo incrementado de osteosarcoma, enfermedad de Paget, sometidos a radioterapia, elevación de fosfatasa alcalina, pediátricos o adultos jóvenes con epífisis abierta, tumores óseos o metástasis óseas y con insuficiencia renal grave.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El objetivo terapéutico de la osteoporosis es reducir la incidencia de fracturas óseas. Ningún tratamiento de los que disponemos en la actualidad produce una reducción total del riesgo de nuevas fracturas, pero aquellos que han demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y de cadera constituyen los tratamientos de primera línea en las principales Guías de Práctica Clínica y documentos consenso. Desde este punto de vista teriparatida no ha demostrado reducir el riesgo de fracturas de cadera que constituyen

una gran pérdida de calidad de vida para las personas que las sufren.

Otra característica a tener en cuenta es el hecho de que los EC de teriparatida se han realizado en pacientes con alto riesgo de fracturas y fracturas prevalentes en el momento del ensayo, característica que se ha tenido en cuenta en el diseño de los algoritmos de decisión terapéutica. En la Guía NICE 2011 de osteoporosis en la prevención secundaria del tratamiento de fracturas osteoporóticas por fragilidad, teriparatida es considerada como tratamiento alternativo a los bifosfonatos en las siguientes situaciones¹³:

- cuando exista contraindicación o intolerancia a los bifosfonatos, entendiéndose por intolerancia la presencia de trastornos gastrointestinales permanentes que ocasionan la discontinuación del tratamiento y que ocurren a pesar de una correcta administración del fármaco.
- mujeres con edad ≥ 65 años con T-score ≤ -4 .
- mujeres con edad ≥ 65 con T-score $\leq -3,5$ y más de dos fracturas.
- mujeres con edad comprendida entre 55-64 años con un T-score ≤ -4 y más de dos fracturas.

En caso de utilizarse como alternativa terapéutica, el tratamiento nunca deberá exceder los dos años, no sólo por las razones de seguridad que motivaron ésta restricción, sino porque no se ha demostrado mayor eficacia en los ensayos de retratamiento¹².

CONCLUSIONES

1. Teriparatida presenta un efecto anabólico sobre el hueso.
2. Ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con alto riesgo de fractura, pero no ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas de cadera
3. El tratamiento no debe ser superior a dos años, por falta de eficacia y por razones de seguridad.
4. El tratamiento concomitante con otros fármacos antirresortivos está desaconsejado.
5. No se recomienda utilizar tras fracaso a bifosfonatos o denosumab, ya que el tratamiento con teriparatida tras terapia con antirresortivos no ha demostrado ser eficaz.
6. El retratamiento no ha demostrado eficacia en reducción de fracturas.

Presentaciones: Forsteo® 20mcg/80mcl sol iny 1 plum preca 28 dosis.
Grupo terapéutico: H05AA. Hormonas paratiroides y análogos.
Condiciones de dispensación: Receta Médica.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Teriparatida 20 mcg/24 h	4.864,56€
Ác. Alendrónico 70 mg/semana	149,88 €
Ác. Ibandrónico 150 mg/mes	156,00 €
Ác. Risedrónico 35 mg/semana	238,08 €
Raloxifeno 60 mg/24 h	247,68 €
Ác. Alendrónico+ colecalciferol 70 mg/5.600UI/semana	270,96 €
Bazedoxifeno 20 mg/24 h	412,92 €
Denosumab 60mg/6 meses	451,18 €

Fuente: Nomenclátor facturación noviembre 2016.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica de teriparatida [citado diciembre 2016], disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/contacts/not_yet_available.pdf
- Teriparatida. Hoja de Evaluation de Medicaments de Castilla- La Mancha. 2005. Nº 3. [citado diciembre 2016]. Disponible en <http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/teriparatida.pdf>
- Robert M. Neer, Claude D. Arnaud, Jose R. Zanchetta, Richard Prince, Gregory A. Gaich, Jean-Yves Reginster et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2001; 344(19): 1434-41.
- Delmas PD, Li Z, Cooper C. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: Some issues with meta-analyses. J Bone Miner Res 2004; 19: 330-7.
- Chen P(1), Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2006; 21(11): 1785-90.
- Lindsay R, Scheele W, Neer N, Pohl G, Adam S, Matalan C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatida in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med. 2004; 164: 2024-30.
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003; 18(1): 9-17.
- Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med. 2007; 357(20): 2028-39.
- Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. N Engl J Med. 2003; 349(13): 1216-26.
- Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. Osteoporos Int. 2004; 15(12): 992-7.
- Eder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Lancet. 2015; 386(9999): 1147-55.
- Cosman F, Nieves JW, Zion M, Barbuto N, Lindsay R. Retreatment with teriparatide one year after the first teriparatide course in patients on continued long-term alendronate. J Bone Miner Res. 2009; 24(6): 1110-5.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). En: NICE technology appraisal guidance 161. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
 burm@sescam.jccm.es
 Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071
 I.S.S.N.:1576-2416