



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Suitability of teriparatide and level of acceptance of pharmacotherapeutic recommendations in a healthcare management area

Adecuación de la teriparatida y grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas en un área de gestión sanitaria

María Rosa Cantudo Cuenca¹, María Isabel Guzmán Ramos¹, María Dolores Cantudo Cuenca², Mercedes Manzano García¹, María del Carmen Saborido Cansino¹ and Ana Sánchez Pedrosa¹

¹Clinical Management Unit (CMU) of Pharmacy; Healthcare Management Area: South Seville. ²Clinical Management Unit (CMU) of Pharmacy, Hospital San Juan de Dios. Spain.

Abstract

Objective: To analyse the suitability of teriparatide prescriptions for osteoporosis treatment in a health management area, as well as the level of acceptance of pharmacotherapeutic recommendations made to physicians.

Design: A prospective interventional study conducted from February 2015 to June 2015.

Setting: South Seville Health Management Area.

Participants: Patients receiving teriparatide.

Main measurements: Suitability of teriparatide prescriptions according to Clinical Practice Guidelines and level of acceptance of pharmacotherapeutic recommendations.

Results: Teriparatide prescriptions were unsuitable in 45 patients (68.2%); 11 due to no indication, 17 patients did not have previous treatments with first-line drugs, 6 due to contraindications and 9 patients were treated for more than 24 months with the drug. Besides, 4 prescriptions were unsuitable because of combination with other therapies. The acceptance of pharmacotherapeutic recommendations was 64.4%, leading to teriparatide discontinuation in 21 patients (72.4%), and a switch to alendronate or ibandronate in another 8 patients.

Resumen

Objetivo: Analizar la adecuación de la prescripción de teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis en un área de gestión sanitaria, así como el grado de aceptación por el médico de las recomendaciones de intervención realizadas.

Diseño: Estudio prospectivo de intervención desde febrero de 2015 a junio de 2015.

Emplazamiento: Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

Participantes: Pacientes con prescripción activa de teriparatida.

Mediciones principales: Adecuación de la prescripción de teriparatida y grado de aceptación por el médico de las recomendaciones farmacoterapéuticas.

Resultados: La prescripción de teriparatida fue inadecuada en 45 pacientes (68,2%). Once pacientes no cumplían los criterios de tratamiento, mientras que 17 no habían tenido prescrito previamente otro medicamento para la prevención de fracturas. Seis pacientes presentaban alguna contraindicación. En 9 pacientes la duración de la terapia fue superior a los 24 meses recomendados. Cuatro de ellas (dos ya inadecuadas) por combinación inadecuada con otros medicamentos. El grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas realizadas por farmacia fue del 64,4%, produciéndose en 21 pacientes (72,4%) la suspensión de teriparatida y en 8, el cambio a otro medicamento de primera línea: ibandronato, en tres de ellos, y alendronato, en el resto.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosa_cantudo@hotmail.com (María Rosa Cantudo Cuenca).

Recibido el 23 de septiembre de 2015; aceptado el 21 de marzo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.9953



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Conclusions: A high percentage of teriparatide prescriptions is unsuitable in our health care management area, but it has decreased after pharmacist intervention.

KEYWORDS

Suitability; Teriparatide; Recommendation

Farm Hosp. 2016;40(4):237-245

Key points**What is known about this matter:**

- Sometimes, drugs for fracture prevention are prescribed to patients without established criteria for osteoporosis.
- Teriparatide is an effective and safe drug, but indications, contraindications and treatment duration must be taken into account for its prescription.

What this study offers:

- There is a low suitability for treatment with teriparatide.
- Interventions with recommendations for suitability of teriparatide treatment have been effective, with a moderate level of acceptance by physicians.

Introduction

Osteoporosis is a progressive and systemic condition, characterized by a reduction in mass and the deterioration of bone tissue microarchitecture, leading to an increase in the risk of fracture¹. We have two main types of drugs for prevention and treatment of osteoporosis: antiresorptive and anabolic drugs. The effect of these drugs on the reduction of fractures has been demonstrated, clinically and by bone mineral density, in patients with diagnosed osteoporosis. However, there are no studies with a prospective comparison of the efficacy of these therapies². Antiresorptive agents include a wide drug armamentarium that act by inhibiting bone resorption (biphosphonates, raloxifene, bazedoxifene, calcitonin, denosumab, and strontium ranelate, hormonal replacement therapy). On the other hand, anabolic agents will increment bone formation by causing an increase of bone remodelling through action on osteoblasts, thus increasing bone mass and resistance^{3,4}. This group includes two osteoanabolic drugs: parathyroid hormones and teriparatide.

In post-menopausal women with osteoporosis and previous fracture, teriparatide significantly increased vertebral bone (8.6%) and femoral neck density (3.5%) when compared with placebo. On the other hand, it reduced the incidence of new vertebral (RR=0.35; CI 95%: 0.22 to 0.55) and non-vertebral fractures (RR=0.47; CI

Conclusiones: El número de pacientes con prescripciones inadecuadas de teriparatida es elevado en nuestra área, pero ha disminuido tras realizar intervenciones con recomendaciones farmacoterapéuticas de adecuación del tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Adecuación; Teriparatida; Recomendación

Farm Hosp. 2016;40(4):237-245

95%: 0.25 to 0.88). However, there is no evidence on its effect for prevention of hip fracture⁵. Even though teriparatide is effective against fractures and it is a therapy option for osteoporosis treatment, it will cause adverse effects (nausea, headache, hypercalcaemia, etc.) and presents contraindications. Besides, studies on rats point out at an increase in the incidence of osteosarcoma with long-term administration of teriparatide; therefore, the therapy should not have a duration over the 24 months recommended⁶. The conclusion in clinical practice guidelines is that teriparatide should not be considered as a first line treatment^{3,7}.

The widespread use of these drugs is not recommended in clinical practice; instead, an adequate diagnosis should be determined according to the outcomes of bone densitometry and the presence of risk factors^{3,8,9}. Different studies have demonstrated that drugs for prevention and treatment of osteoporosis are sometimes prescribed without any established criteria for osteoporosis, not according to recommendations^{10,11}.

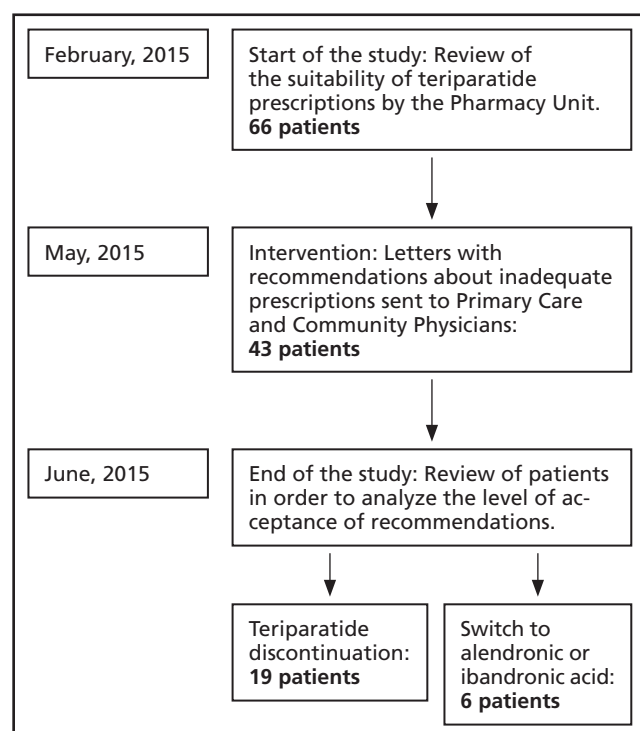
The objective of this study is to analyze the suitability of teriparatide prescription for osteoporosis treatment in a healthcare management area, as well as the level of acceptance by the physician of the interventions conducted for pharmacotherapeutical recommendations.

Material and Methods

A prospective interventional study conducted from February, 2015 to June, 2015 in the Healthcare Management Area of South Seville, including a Primary Care district formed by 20 healthcare centres and a specialty hospital. Patients with an active prescription for teriparatide from January, 1st to February, 28th, 2015, were included for review by the Pharmacy Unit of this area, with the objective of analyzing the suitability of their prescriptions. Those patients who did not continue under treatment at the time of the review were excluded.

The variables collected were: age, gender, date of treatment initiation with teriparatide, and treatment duration, dosing regimen, previous osteoporotic fracture, previous treatment with other medications for fracture prevention, T and/or Z score in the most recent bone densitometry, and suitability of prescription.

Teriparatide prescription was considered adequate if any of the criteria for osteoporosis treatment was met



(Table 1)^{3,12}. According to clinical practice guidelines^{3,6}, prescription was also considered inadequate if, even though treatment criteria were met, patients had not been previously treated with another medication considered first line for prevention of fractures. Moreover, prescription was also unsuitable if the maximum dose (20 micrograms administered once a day) and/or duration of treatment (24 months) were exceeded; or there was concomitant treatment with some drug for prevention of fractures, or some contraindication.

Table 1. Algorithm for treatment decision in osteoporosis. Adapted from the Guidelines for Clinical Practice for Osteoporosis and Prevention of Fractures caused by Bone Brittleness. 2010³

Age < 65 years	
Vertebral fracture	T-score < -1 SD
Non-vertebral fracture	T-score < -1 SD
No fracture	T-score < -2.5 SD
	T-score between -2.5 and -1 SD and risk factors
Age > 65 years	
Vertebral or hip fracture	Regardless of Z-score value
Other type of fracture	Z-score < -1 SD
No fracture	Z-score < -1 SD

SD: standard deviation

T-score: value comparing BMD vs. the mean value among the young adult population of the same gender.

Z-score: value comparing BMD vs. the mean value among the population with the same age and gender.

With the aim to analyze if there was any contraindication, the values of creatinine, alkaline phosphatase and calcaemia previous to treatment were collected; moreover, patient clinical records were reviewed. Treatment contraindications were those described in the product specifications⁶: hypersensitivity to the molecule or any of the drug excipients; pregnancy and breastfeeding; pre-existing hypercalcaemia; severe renal impairment; bone metabolic conditions (including hyperparathyroidism and Paget disease of bone) other than osteoporosis; unexplained elevations of alkaline phosphatase; patients who had previously received external radiation or localized radiotherapy on their skeletal system; bone tumours or bone metastasis.

In case of unsuitability, letters individualized by patient were sent to GPs, indicating the cause of this lack of adequacy, as well as pharmacotherapeutic recommendations for teriparatide prescription. At the end of the study, the active prescriptions of patients were consulted, and there was a registry of the level of acceptance of the interventions of pharmacotherapeutic recommendations for treatment discontinuation or change, made by the Pharmacy Unit.

Patient selection was conducted with the FARMA[®] prescription invoicing database through the MicroStrategy[®] computer application, both from the Andalusian Healthcare System (SAS). These programs collect data from prescription and dispensation of medication and healthcare products by the different healthcare professionals.

Data collection was conducted by consulting the electronic clinical record and the computer system for electronic prescription "DIRAYA receta XXI". The statistical program IBM SPSS Statistics[®] 20.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY) was used for data analysis. A descriptive analysis was conducted through mean and standard deviation (SD), or median and interquartile range (IQR), in case of asymmetry, for quantitative variables, and through frequencies and proportions for qualitative variables.

Outcomes

Sixty-six (66) patients were identified with active prescription of teriparatide, with a mean age of 74.1 years (SD=7.9); 87.9% of them were female. The median treatment duration was 10 months (IQR: 7-13). For all patients, the dosing regimen was 20 micrograms once a day. For 53 patients (84.1%) there was a personal history of previous osteoporotic fracture stated in their clinical record; in the majority of cases this was vertebral (88.7%), and in the rest, it was a hip fracture (11.3%). The majority (86.8%) of patients with a previous fracture were >65-year-old. Forty-four (66.7%) patients had been previously treated with another medication for prevention of fractures (Table 2). Only seven patients had

undergone a bone densitometry, and diagnostic criteria of osteoporosis had been met in all cases.

Teriparatide prescription was inadequate in 45 patients (68.2%) (Table 3). Eleven patients did not meet treatment criteria, while seventeen had not been previously prescribed another medication for prevention of fractures. For nine patients, the duration of therapy exceeded the recommended 24 months; with a mean 28.2 months (SD=4.8). Six patients presented some contraindication, due to the presence of hypercalcaemia (11.3 mg/dl) in one patient, severe renal impairment in two patients, and elevation of alkaline phosphatase in four patients. However, there were no lab test results available for 25.8% of patients, either previous or during treatment, and therefore the proportion of contraindication might have been higher. The mean previous calcaemia was 9.5 mg/dl (SD=0.8); creatinine levels were 0.8 mg/dl (SD=0.2), and the level of alkaline phosphatase was 87.6 U/l (SD=35). During review, four patients with concomitant prescription of biphosphonate and teriparatide were detected (two of them were already inadequate for other reasons); in two cases, ibandronic acid was prescribed, and alendronic acid in the other two.

The pharmacotherapeutical recommendations made about inadequate prescriptions were accepted in 29 patients (64.4%); teriparatide was discontinued for 21 patients (72.4%), and 8 patients (27.6%) were switched

to another first line medication: ibandronic acid in three patients, and alendronic acid in the rest.

In those patients without criteria for osteoporosis treatment, there was a 54.5% acceptance of pharmacotherapeutical recommendations, and teriparatide was interrupted in 6 out of 11 cases. The intervention was only accepted in 33.3% of those cases (2 out of 6) where there was a contraindication. When teriparatide had been prescribed as first line, and therefore was unsuitable, there was a 52.9% acceptance (9 out of 17); only two of the cases were switched to an oral biphosphonate. However, acceptance was higher (88.9%) in those patients with treatment duration over 24 months (8 out of 9), only two patients were switched to biphosphonates. In the case of those four patients with an unsuitable combination with another drug, teriparatide was discontinued in two cases, and biphosphonates in the other two.

Discussion

Our study brings to light the existence of a high level of inadequate prescription of teriparatide for osteoporosis treatment. On the other hand, the interventions conducted through pharmacotherapeutical recommendations based on clinical practice guidelines have been effective, with a moderate level of acceptance.

There are various studies in our setting that have analyzed an adequate management of osteoporosis; however, no study has been focused on teriparatide. Díez *et al.*¹³ evaluated the suitability of osteoporosis diagnosis and treatment according to the 2001 clinical practice guidelines by the Spanish Society of Bone and Mineral Metabolism Research (SEIOMM); this was high both in the Primary Care setting (71%) as in the hospital setting (78%). Like the present study, Martínez *et al.*¹⁴ analyzed the adequacy of prescription for antiresorptive drugs according to the criteria by the Osteoporosis Guidelines by the Spanish Society of Primary Care and Community Medicine (SEMFYC), taking into account T and Z scores from densitometries and risk factors; this study demonstrated

Table 2. Previously prescribed drugs for prevention of fractures

Drug	N (%)
Alendronic acid	30 (68.2)
Risedronic acid	8 (18.2)
Ibandronic acid	2 (4.5)
Strontium ranelate	2 (4.5)
Raloxifene	1 (2.3)
Zoledronic acid	1 (2.3)

Table 3. Causes for unsuitability of treatment with teriparatide, and acceptance of pharmacotherapeutical recommendations

Causes for unsuitability (N)		Acceptance of recommendations (N)	
		Teriparatide discontinuation	Switch to biphosphonate
Criteria for osteoporosis treatment not met		11	6
Criteria for osteoporosis treatment are met	No previous treatment with other medications for first line fracture prevention	17	7
	Duration over 24 months	9	6
	Contraindication	6	2
	Concomitant treatment with another drug for fracture prevention	4*	2*

*Two patients were also unsuitable due to another cause.

that only 13.7% of prescriptions were inadequate. This disparity of data vs. what we have observed can be due to the fact that, in both studies, two thirds of prescriptions were for drugs considered first line treatment, such as biphosphonates. Other study has shown outcomes similar to ours, though slightly lower; the conclusion was that the quality of prescription for antiresorptive drugs was below the desirable level, because a low proportion of treatments (23.9%) are initiated with a clinical history record of bone densitometry and/or previous history of osteoporotic fractures¹⁵. In a study conducted in a Primary Care region, 53% of treatments for osteoporosis with wrong indication were observed, according to the Guidelines for Osteoporosis Management in Primary Care of Osakidetza; these data affect both Primary Care and other specialties¹⁶. Zwart *et al.*¹⁰ used the same criteria for osteoporosis treatment as our study, though lower levels of suitability were shown (8%). We only have one study¹⁷ assessing the suitability for a single type of drug, strontium ranelate, for osteoporosis treatment; and it was low (27.2%). Similarly to our study, pharmacotherapeutic recommendations for suitability were made, and there was a high acceptance of these interventions (87.5%); these data are superior to those observed by us, and this can be due to the fact that the pharmacotherapeutic recommendations made by these authors were mostly based on pharmacovigilance notes issued by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

One of the limitations of this study is the bias caused by insufficient entries in clinical records, though we only found 16.7% of patients without data for osteoporosis diagnosis. This fact has also been reported by other authors, such as Felipe *et al.*¹⁸, who also reached the conclusion in his study that almost half of treatments for osteoporosis has not been adequately indicated, based on clinical record data. Another limitation is that no analysis was conducted on the causes for lack of acceptance of the interventions conducted by the Pharmacy Unit, because the end of the study coincided with the holiday season.

The future line of research must be directed towards encouraging training on osteoporosis management among professionals, because of the high level of unsuitability observed, as well as establishing periodical audits for prescriptions.

Based on the outcomes obtained, we can state the conclusion that there is a high number of patients with inadequate prescriptions for teriparatide in our area, but this has been reduced after conducting interventions with pharmacotherapeutic recommendations for treatment suitability.

Bibliography

1. NIH Consensus Development Panel of Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001;285:785-795.
2. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010;17(1):25-54.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AlAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
4. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. J Bone Miner Res. 2005;20:177-184.
5. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344:1434-1441.
6. Ficha técnica de Forsteo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf (acceso 2 de febrero de 2015).
7. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
8. Florence R, Allen S, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, et al. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 Jul. 87 p.
9. Cheung AM, Feig DS, Kapral M, Díaz-Granados N, Dodin S. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ. 2004;170(11):1665-7.
10. Zwart M, Fradera M, Solanas P, González C, Adalid C. Abordaje de la osteoporosis en un centro de atención primaria. Aten Primaria. 2004;33:183-7.
11. Terol C, Quintana-Cerezal JV, Santos-Alvero MJ, Corell M, Marcos P, Crespo AP. Análisis de la prescripción de antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis en Atención Primaria. Rev Valenciana de Medicina de Familia. N 40-41.
12. WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series num 843, Geneve 1994.
13. Díez Pérez A, Guañabens Gay N, González Macías E, Jodar Gimeno E, Muñoz Torres M, Fuster Jensen E. Adecuación del manejo clínico de la osteoporosis a las guías de la SEIOMM. Estudio OPINHO-PC. Reemo. 2008;17(4):59-65.
14. Martínez Laguna D, Sancho Almela F, Cano Collado E, Gardeñes Morón JM, Morro i Pla J, Cos Claramunt FX. Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis. Rev Osteoporosis Metab Miner. 2011;2:77-83.
15. Amaya MC, Gómez MM, Martínez MJ, Lendínez JM. Adecuación del tratamiento preventivo de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Semergen. 2010;36(3):121-127.
16. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Gutiérrez Ibarzabal ML, Ortueta Chamorro P, Jiménez Robredo AI, Sánchez Mata AM, et al. Análisis comparativo frente a la evidencia del manejo de la osteoporosis en una comarca de atención primaria. Aten Primaria. 2008;40(11):549-54.
17. Cantudo-Cuenca MR, Calvo-Cidoncha E, Robustillo-Cortés MA, Saborido-Cansino MC, Gómez-Estrella G, Pedrosa-Sánchez A. Adecuación de ranelato de estroncio tras alertas de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria. Aten Primaria. 2016;48:49-53.
18. de Felipe R, Cáceres C, Cimas M, Dávila G, Fernández S, Ruiz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria: ¿a quien tratamos en nuestras consultas? Aten Primaria. 2010;42(11):559-563.

Puntos clave

Lo conocido sobre el tema

- En ocasiones, los fármacos para prevención de fracturas son prescritos en pacientes sin criterios establecidos de osteoporosis.
- Teriparatida es un fármaco efectivo y seguro, pero se debe tener en cuenta las indicaciones, contraindicaciones y duración del tratamiento a la hora de prescribirlo.

Qué aporta este estudio

- La adecuación del tratamiento con teriparatida es baja.
- Las intervenciones con recomendaciones de adecuación del tratamiento con teriparatida han sido efectivas, con un grado de aceptación por el médico moderado.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad progresiva y sistémica caracterizada por una disminución de la masa y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, incrementando el riesgo de fractura¹. Disponemos de dos tipos principales de fármacos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis; fármacos antirresorptivos y anabólicos. El efecto de estos fármacos en la reducción de fracturas ha sido demostrado en pacientes con osteoporosis diagnosticada clínicamente y por densidad mineral ósea. Sin embargo, no hay estudios que hayan comparado prospectivamente la eficacia de estas terapias². Los agentes antirresorción engloban un amplio arsenal de fármacos que actúan inhibiendo la resorción ósea (bifosfonatos, raloxifeno, bazedoxifeno, calcitonina, denosumab y ranelato de estroncio, terapia hormonal sustitutiva). Por el contrario, los agentes anabólicos incrementan la formación de hueso al producir un aumento del remodelado óseo al actuar sobre los osteoblastos, lo que aumenta la masa y la resistencia del hueso^{3,4}. Este grupo incluye dos fármacos osteoformadores: parathormona y teriparatida.

En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y antecedente de fractura, teriparatida incrementó significativamente la densidad ósea vertebral (8,6%) y en cuello femoral (3,5%) cuando se comparó con placebo. Por otro lado, redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (RR=0,35; IC 95%: 0,22 a 0,55) y no vertebrales (RR=0,47; IC 95%: 0,25 a 0,88). Sin embargo, no se dispone de evidencia sobre su efecto en la prevención de fracturas de cadera⁵. A pesar de que teriparatida tiene eficacia antifractura y es una opción terapéutica para el tratamiento de la osteoporosis, ésta no está exenta de efectos adversos (náuseas, cefalea, hipercalcemia, etc.) y contraindicaciones. Además, los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la

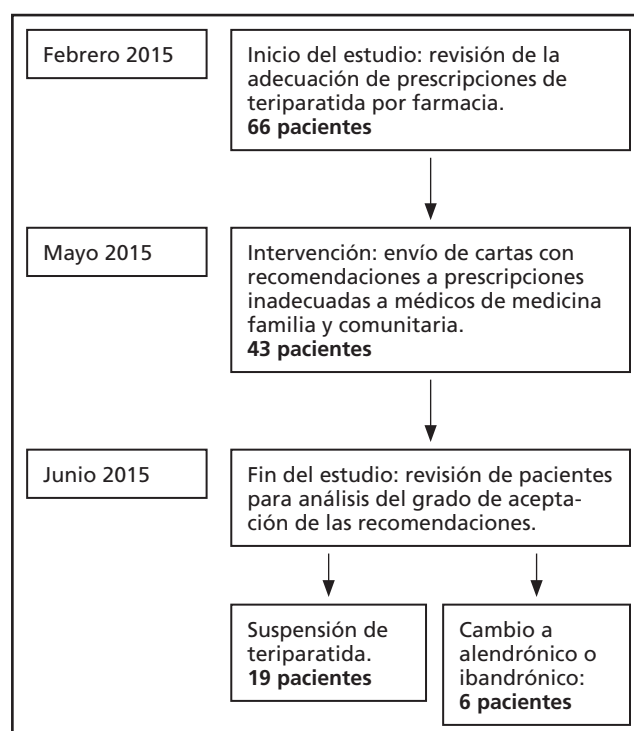
administración a largo plazo de teriparatida, por lo que la duración de la terapia no debe exceder los 24 meses recomendados⁶. Las guías de práctica clínica concluyen que teriparatida no se considera un tratamiento de primera línea^{3,7}.

En la práctica clínica no se recomienda el uso generalizado de estos fármacos, sino que debe establecerse un diagnóstico correcto según los resultados de la densitometría ósea y la presencia de factores de riesgo^{3,8,9}. Diversos estudios han puesto de manifiesto que los fármacos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis se prescriben en ocasiones sin criterios establecidos de osteoporosis sin adecuarse a las recomendaciones^{10,11}.

El objetivo del estudio es analizar la adecuación de la prescripción de teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis en un área de gestión sanitaria, así como el grado de aceptación por el médico de las intervenciones de recomendaciones farmacoterapéuticas realizadas.

Material y métodos

Estudio prospectivo de intervención llevado a cabo de febrero de 2015 a junio de 2015 en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla formado por un distrito de atención primaria compuesto por 20 centros de salud y un hospital de especialidades. Se incluyeron los pacientes con prescripción activa de teriparatida entre el 1 de enero y el 28 de febrero de 2015 para su revisión por el servicio de farmacia del área con el fin de analizar la adecuación de las prescripciones. Aquellos pacientes que no continuaban en tratamiento en el momento de la revisión fueron excluidos.



Las variables recogidas fueron: edad, sexo, fecha de inicio de tratamiento con teriparatida y duración del mismo, pauta posológica, fractura osteoporótica previa, tratamiento previo con otros medicamentos para prevención de fracturas, valor de T y/o Z score en la última densitometría ósea y adecuación de la prescripción.

La prescripción de teriparatida fue considerada adecuada si se cumplía alguno de los criterios de tratamiento para osteoporosis (Tabla 1)^{3,12}. Según las guías de práctica clínica^{3,6}, se consideró inadecuación si, a pesar de cumplir criterios de tratamiento, los pacientes no habían sido tratados anteriormente con otro medicamento para prevención de fracturas considerado de primera línea. Además, la prescripción también era inadecuada si se superaba la dosis (20 microgramos administrados una vez al día) y/o duración máxima del tratamiento (24 meses), o bien, existía un tratamiento concomitante con algún fármaco para prevención de fracturas o alguna contraindicación.

Con el fin de analizar si había contraindicación, se recogieron los valores de creatinina, fosfatasa alcalina y calcemia previa al tratamiento; además de revisar la historia clínica. Las contraindicaciones al tratamiento fueron las descritas en ficha técnica⁶: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; embarazo y lactancia; hipercalcemia preexistente; insuficiencia renal severa; enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis; elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina; pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto; tumores óseos o metástasis óseas.

En caso de inadecuación, se procedió al envío de cartas individualizadas por paciente dirigidas al médico de

familia donde se indicaba la causa de la falta de adecuación, así como recomendaciones farmacoterapéuticas de la prescripción de teriparatida. Al final del estudio se consultaron las prescripciones activas de los pacientes y se registró el grado de aceptación de las intervenciones de recomendaciones farmacoterapéuticas, de retirada o cambio de tratamiento, realizada por el servicio de farmacia.

La selección de pacientes se realizó a través de la base de datos de facturación de recetas FARMA® mediante la aplicación informática MicroStrategy®, pertenecientes ambas al Servicio Andaluz de Salud (SAS). Estos programas recogen los datos derivados de la prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios por parte de los diferentes profesionales sanitarios.

La recogida de datos se hizo mediante consulta de la historia clínica electrónica y del sistema informatizado de prescripción electrónica DIRAYA receta XXI. Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics® 20.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY). Se realizó un análisis descriptivo mediante media y desviación estándar (DE), o bien, mediana y rango intercuartílico (RIC), en caso de asimetría, para variables cuantitativas, y mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Resultados

Se identificaron 66 pacientes con prescripción activa de teriparatida, con una edad media de 74,1 años (DE=7,9); el 87,9% eran mujeres. La mediana de duración de tratamiento fue 10 meses (RIC: 7-13). En todos los pacientes la posología fue de 20 microgramos una vez al día. En 53 pacientes (84,1%) constaba el antecedente personal de fractura osteoporótica en la historia clínica, siendo en la mayoría de los casos (88,7%), vertebral, y en el resto, de cadera (11,3%). La mayoría (86,8%) de los pacientes que habían tenido una fractura previa tenían más de 65 años de edad. Cuarenta y cuatro (66,7%) pacientes habían sido tratados previamente con otro medicamento para prevención de fracturas (Tabla 2). Tan sólo en siete pacientes constaba realizada una densitometría ósea, cumpliéndose en todos los casos los criterios diagnósticos de osteoporosis.

Tabla 1. Algoritmo de decisión terapéutica en la osteoporosis. Adaptado de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. 2010³

Edad < 65 años	
Fractura vertebral	T-score < -1 DE
Fractura no vertebral	T-score < -1 DE
	T-score < -2.5 DE
No fractura	T-score entre -2.5 y -1 DE y factores de riesgo
Edad > 65 años	
Fractura vertebral o cadera	Independientemente del valor de Z-score
Otro tipo de fractura	Z-score < -1 DE
No fractura	Z-score < -1 DE

DE: desviación estándar

T-score: valor que compara la DMO con respecto a la media de la población adulta joven del mismo sexo.

Z-score: valor que compara la DMO con respecto a la media de la población de su misma edad y sexo.

Tabla 2. Fármacos para prevención de fracturas prescritos previamente

Fármaco	N (%)
Alendrónico	30 (68,2)
Risedrónico	8 (18,2)
Ibandrónico	2 (4,5)
Ranelato de estroncio	2 (4,5)
Raloxifeno	1 (2,3)
Zoledrónico	1 (2,3)

La prescripción de teriparatida fue inadecuada en 45 pacientes (68,2%) (Tabla 3). Once pacientes no cumplían criterios de tratamiento, mientras que 17 no habían tenido prescrito otro medicamento para prevención de fracturas previamente. En nueve pacientes la duración de la terapia fue superior a los 24 meses recomendados, siendo la media en éstos de 28,2 meses (DE=4,8). Seis pacientes presentaban alguna contraindicación debido a la presencia de hipercalcemia (11,3 mg/dl) en un paciente, insuficiencia renal severa, en dos, y elevación de fosfatasa alcalina, en cuatro de ellos. No obstante, el 25,8% del total de pacientes no disponía de analítica previa ni durante el tratamiento, por lo que el porcentaje de contraindicación podría haber sido mayor. La calcemia previa media fue 9,5 mg/dl (DE=0,8); la creatinina, 0,8 mg/dl (DE=0,2) y la fosfatasa alcalina, 87,6 U/l (DE=35). Durante la revisión, se detectaron cuatro pacientes con prescripción concomitante de bifosfonato y teriparatida (dos de ellos ya inadecuados por otras causas), siendo en dos de los casos ibandrónico y en los otros dos, alendrónico.

Se aceptaron las recomendaciones farmacoterapéuticas realizadas sobre las prescripciones inadecuadas en 29 pacientes (64,4%), produciéndose en 21 pacientes (72,4%) la suspensión de teriparatida y en ocho (27,6%), el cambio a otro medicamento de primera línea: ibandrónico, en tres de ellos, y alendrónico, en el resto.

De los pacientes sin criterios de tratamiento de osteoporosis, hubo una aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas del 54,5% produciéndose la suspensión de teriparatida en 6/11 casos. En el caso de presencia de contraindicación tan sólo en el 33,3% (2/6) se aceptó la intervención. Cuando se trataba de inadecuación por ser la prescripción de teriparatida en primera línea, la aceptación fue del 52,9% (9/17); siendo tan sólo dos de los casos cambio a un bifosfonato oral. Sin embargo, ésta fue mayor (88,9%) en aquellos pacientes con una duración del tratamiento superior a 24 meses (8/9), de los cuáles sólo se cambio a bifosfonato en dos pacientes. En el caso de los cuatro pacientes con combi-

nación inadecuada con otro fármaco se produjo la suspensión de teriparatida en dos casos y del bifosfonato en los otros dos.

Discusión

Nuestro estudio pone de manifiesto la existencia de una elevada inadecuación de la prescripción de teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis. Por otro lado, las intervenciones llevadas a cabo mediante recomendaciones farmacoterapéuticas de adecuación basadas en guías de práctica clínica son efectivas, con un grado de aceptación de éstas moderado.

Existen diversos estudios en nuestro ámbito que han analizado la adecuación del manejo de la osteoporosis, sin embargo ninguno de ellos lo hace para teriparatida. Díez *et al.*¹³ valoraron la adecuación del diagnóstico y del tratamiento de la osteoporosis de acuerdo con las guías de la práctica clínica de 2001 de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), siendo elevada tanto en el ámbito de atención primaria (71%) como hospitalaria (78%). Al igual que en el presente estudio, Martínez *et al.*¹⁴ analizaron la adecuación de la prescripción de fármacos antirresorptivos según los criterios de la Guía de Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), teniendo en cuenta los valores T y Z scores densitométricos y factores de riesgo, mostrando que sólo el 13,7% de las prescripciones eran inadecuadas. Estos datos dispares respecto a los observados por nosotros pueden ser debidos a que en ambos estudios dos tercios de las prescripciones correspondían a fármacos considerados de primera línea, tales como los bifosfonatos. Otro estudio ha mostrado resultados similares al nuestro, aunque ligeramente menores, concluyendo que la calidad de la prescripción de los fármacos antirresorptivos está por debajo del nivel deseable, ya que un bajo porcentaje de tratamientos (23,9%) se instauran con registro en la historia clínica de densitometría ósea y/o

Tabla 3. Causas de falta de adecuación del tratamiento con teriparatida y aceptación de recomendaciones farmacoterapéuticas

Causas de falta de adecuación (N)		Aceptación de recomendaciones (N)	
		Suspensión de teriparatida	Cambio a bifosfonato
No cumple criterios de tratamiento para osteoporosis	11	6	-
Si cumple criterios de tratamiento para osteoporosis	No tratamiento previo con otros medicamentos para prevención de fracturas de primera línea	7	2
	Duración superior a 24 meses	6	2
	Contraindicación	2	-
	Tratamiento concomitante con otro fármaco para prevención de fracturas	2*	2

*Dos pacientes también eran inadecuados por otra causa.

antecedentes de fracturas osteoporóticas¹⁵. En un estudio llevado a cabo en una comarca de atención primaria observaron un 53% de tratamientos para osteoporosis mal indicados según la guía de manejo de osteoporosis en atención primaria de Osakidetza, datos que afectan tanto a atención primaria como a otras especialidades¹⁶. Zwart *et al.*¹⁰ utilizaron los mismos criterios de tratamiento de osteoporosis que en nuestro estudio, aunque mostraron niveles de adecuación menores (8%). Sólo disponemos de un estudio¹⁷ donde se evalúa la adecuación de un solo tipo de fármaco para el tratamiento de la osteoporosis, ranelato de estroncio, siendo ésta baja (27,2%). De forma similar a nuestro estudio, se realizaron recomendaciones farmacoterapéuticas de adecuación mostrando una elevada aceptación de las intervenciones (87,5%); datos superiores a los observados por nosotros que pueden ser debidos a que las recomendaciones farmacoterapéuticas realizadas por estos autores se basaban principalmente en notas de farmacovigilancia emitidas por la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios.

Una de las limitaciones del estudio es el sesgo por el infrarregistro en las historias clínicas, aunque tan sólo encontramos un 16,7% de pacientes sin datos de diagnóstico de osteoporosis. Este hecho también ha sido reportado por otros autores como de Felipe *et al.*¹⁸, que además concluye en su estudio que casi la mitad de los tratamientos para la osteoporosis no estaba correctamente indicado, basándose en los datos de las historias clínicas. Otra de las limitaciones es que no se han analizado las causas de no aceptación de las intervenciones realizadas por farmacia por coincidir el final del estudio con período vacacional.

La línea futura de investigación debe encaminarse a fomentar la formación del manejo de la osteoporosis entre los profesionales ante la elevada inadecuación observada, así como establecer auditorías periódicas de las prescripciones.

En base a los resultados obtenidos, podemos concluir que el número de pacientes con prescripciones inadecuadas de teriparatida es elevado en nuestra área, pero ha disminuido tras realizar intervenciones con recomendaciones farmacoterapéuticas de adecuación del tratamiento.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel of Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001;285:785-795.
2. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010;17(1):25-54.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
4. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. J Bone Miner Res. 2005;20:177-184.
5. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, *et al.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344:1434-1441.
6. Ficha técnica de Forsteo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf (acceso 2 de febrero de 2015).
7. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
8. Florence R, Allen S, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, *et al.* Diagnosis and treatment of osteoporosis. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 Jul. 87 p.
9. Cheung AM, Feig DS, Kapral M, Díaz-Granados N, Dodin S. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ. 2004;170(11):1665-7.
10. Zwart M, Fradera M, Solanas P, González C, Adalid C. Abordaje de la osteoporosis en un centro de atención primaria. Aten Primaria. 2004;33:183-7.
11. Terol C, Quintana-Cerezal JV, Santos-Alvero MJ, Corell M, Marcos P, Crespo AP. Análisis de la prescripción de antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis en Atención Primaria. Rev Valenciana de Medicina de Familia. N 40-41.
12. WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series num 843, Geneva 1994.
13. Díez Pérez A, Guañabens Gay N, González Macías E, Jodar Gimeno E, Muñoz Torres M, Fuster Jensen E. Adecuación del manejo clínico de la osteoporosis a las guías de la SEIOMM. Estudio OPINHO-PC. Reemo. 2008;17(4):59-65.
14. Martínez Laguna D, Sancho Almela F, Cano Collado E, Gardeñes Morón JM, Morro i Pla J, Cos Claramunt FX. Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis. Rev Osteoporosis Metab Miner. 2011;2:77-83.
15. Amaya MC, Gómez MM, Martínezy MJ, Lendínez JM. Adecuación del tratamiento preventivo de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. Semergen. 2010;36(3):121-127.
16. Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Gutiérrez Ibarzabal ML, Ortueta Chamorro P, Jiménez Robredo AI, Sánchez Mata AM, *et al.* Análisis comparativo frente a la evidencia del manejo de la osteoporosis en una comarca de atención primaria. Aten Primaria. 2008;40(11):549-54.
17. Cantudo-Cuenca MR, Calvo-Cidoncha E, Robustillo-Cortés MA, Saborido-Cansino MC, Gómez-Estrella G, Pedrosa-Sánchez A. Adecuación de ranelato de estroncio tras alertas de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria. Aten Primaria. 2016;48:49-53.
18. de Felipe R, Cáceres C, Cimas M, Dávila G, Fernández S, Ruiz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria: ¿a quien tratamos en nuestras consultas? Aten Primaria. 2010;42(11):559-563.