

## APPROPRIATEZZA, QUALITÀ E SOSTENIBILITÀ DEL PERCORSO ORTOGERIATRICO



Perugia, 19-20 gennaio 2024



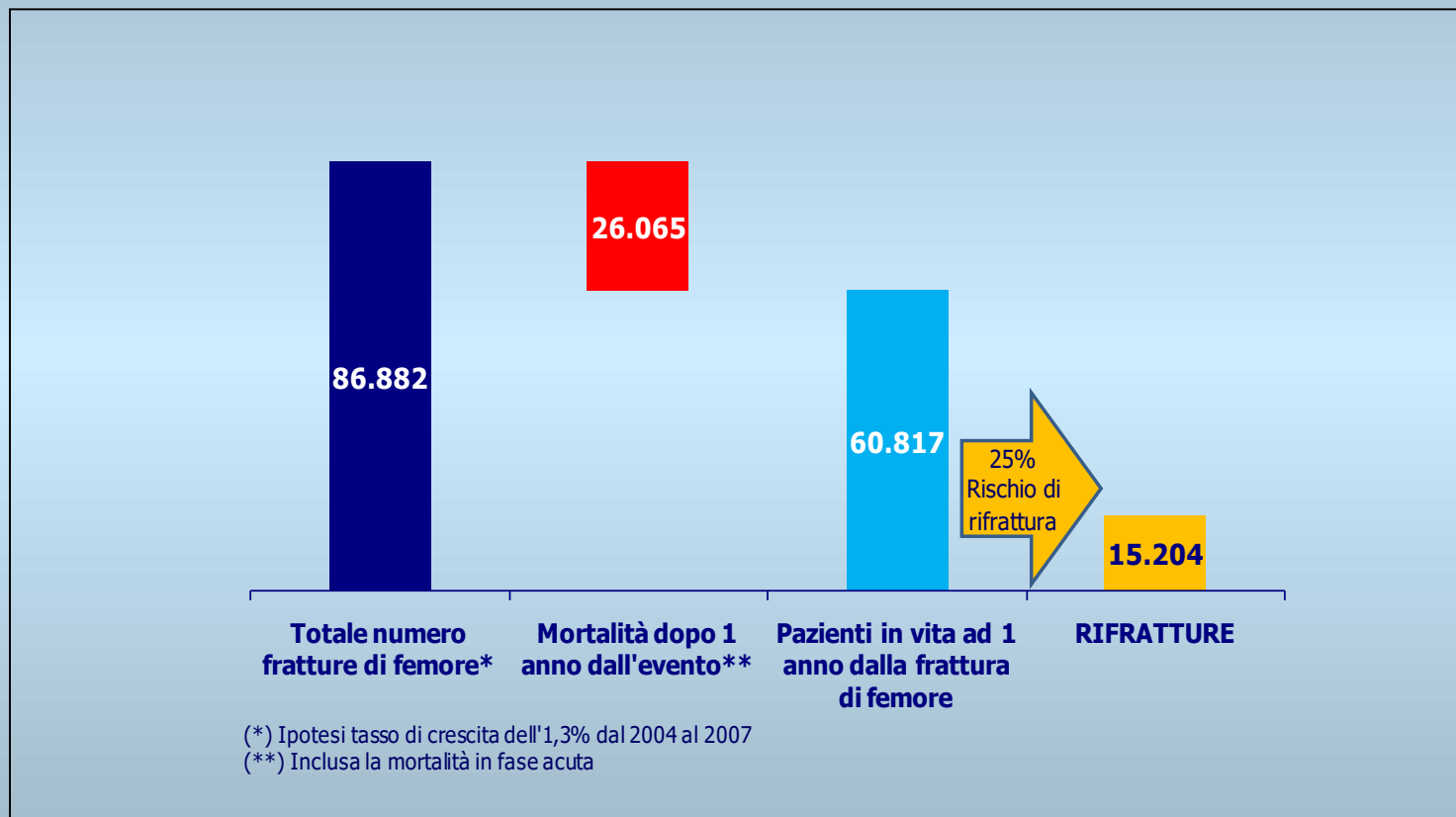
## Focus sui bisfosfonati: quali, come e quando nel paziente ortogeriatrico

**Laura Tafaro**  
**Specialista in Geriatria**

A.O.U Sant'Andrea  
Dipartimento di Medicina Clinica e  
Molecolare  
U.O.C. Medicina Interna  
Sapienza Università di Roma

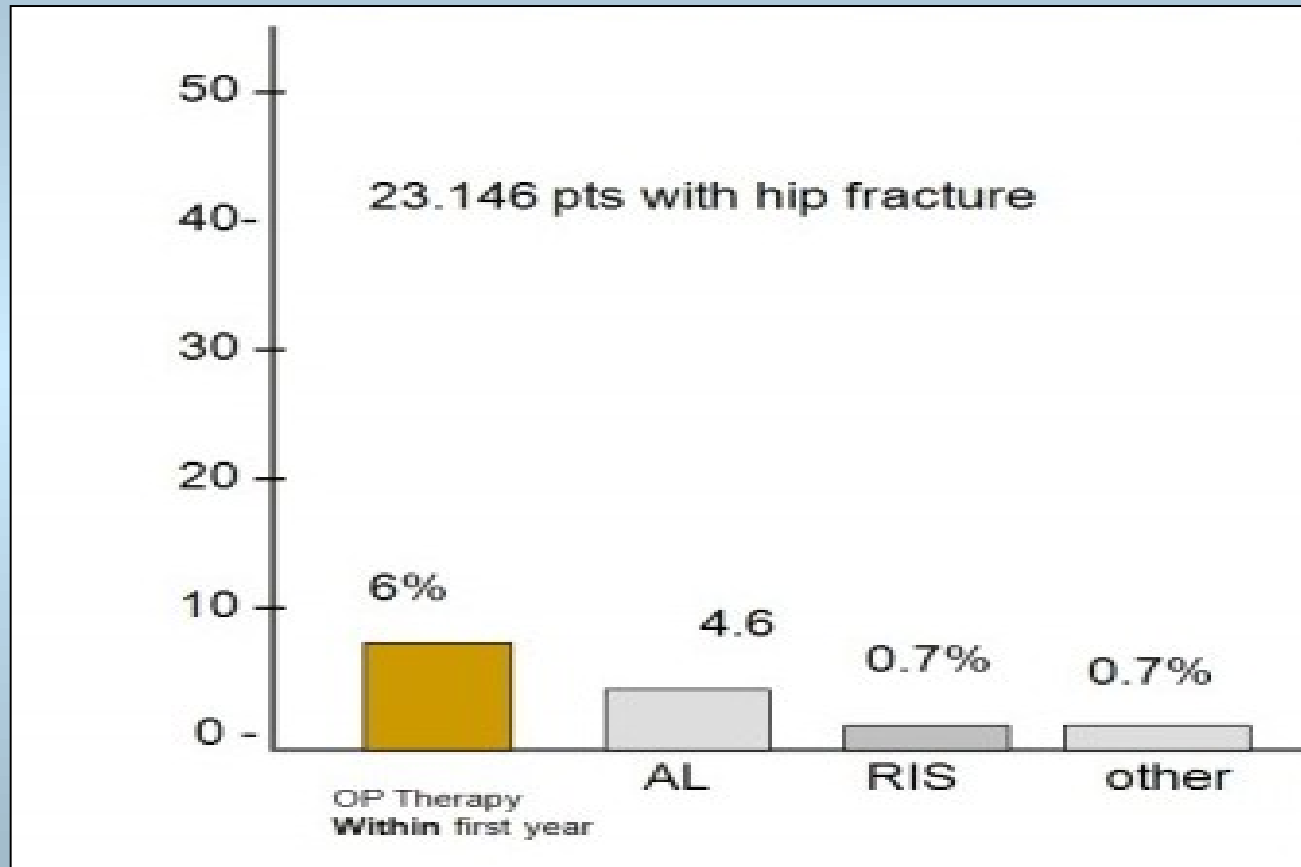


# FRATTURA DI FEMORE: il 25% dei pazienti è destinato alla rifrattura





# Bassa incidenza di trattamento dopo frattura femorale



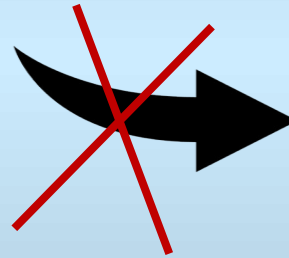


# Perchè questo Gap?

IMA → Cardiologo

Ictus c. → Neurologo

Frattura → Ortopedico/Ortogeriatra



Percorso  
osteoporosi

Se non si inizia in acuto il percorso  
di prevenzione secondaria... non  
inizierà!



# Current and Emerging Treatment of Osteoporosis

- **Antiresorptive drugs**
  - Bisphosphonates:  
Alendronate, Risedronate, Ibandronate,  
Zoledronic acid, Clodronate
  - Oestrogen and Selective estrogen receptor modulators (SERMs)
  - RANK ligand inhibitor: Denosumab
- **Anabolic drugs**
  - Teriparatide [rhPTH(1-34)]
  - Abaloparatide (soon available)
  - Romosozumab

Calcium and Vitamin D supplementation



# BISFOSFONATI

- Classe di farmaci per l'osteoporosi più studiata
- ↓ Turnover osseo
- ↑ BMD colonna lombare e femore prossimale
- ↓ Rischio di fratture vertebrali
- Effetti variabili sulle fratture d'anca
- Effetto rapido sulla BMD e sui markers ossei
- Effetto rapido sul rischio di fratture (alcune molecole)
- Effetto duraturo con terapia continuativa
- Dati di sicurezza a lungo termine



# Chi può prescrivere i farmaci per l'osteoporosi?

## NOTA 79

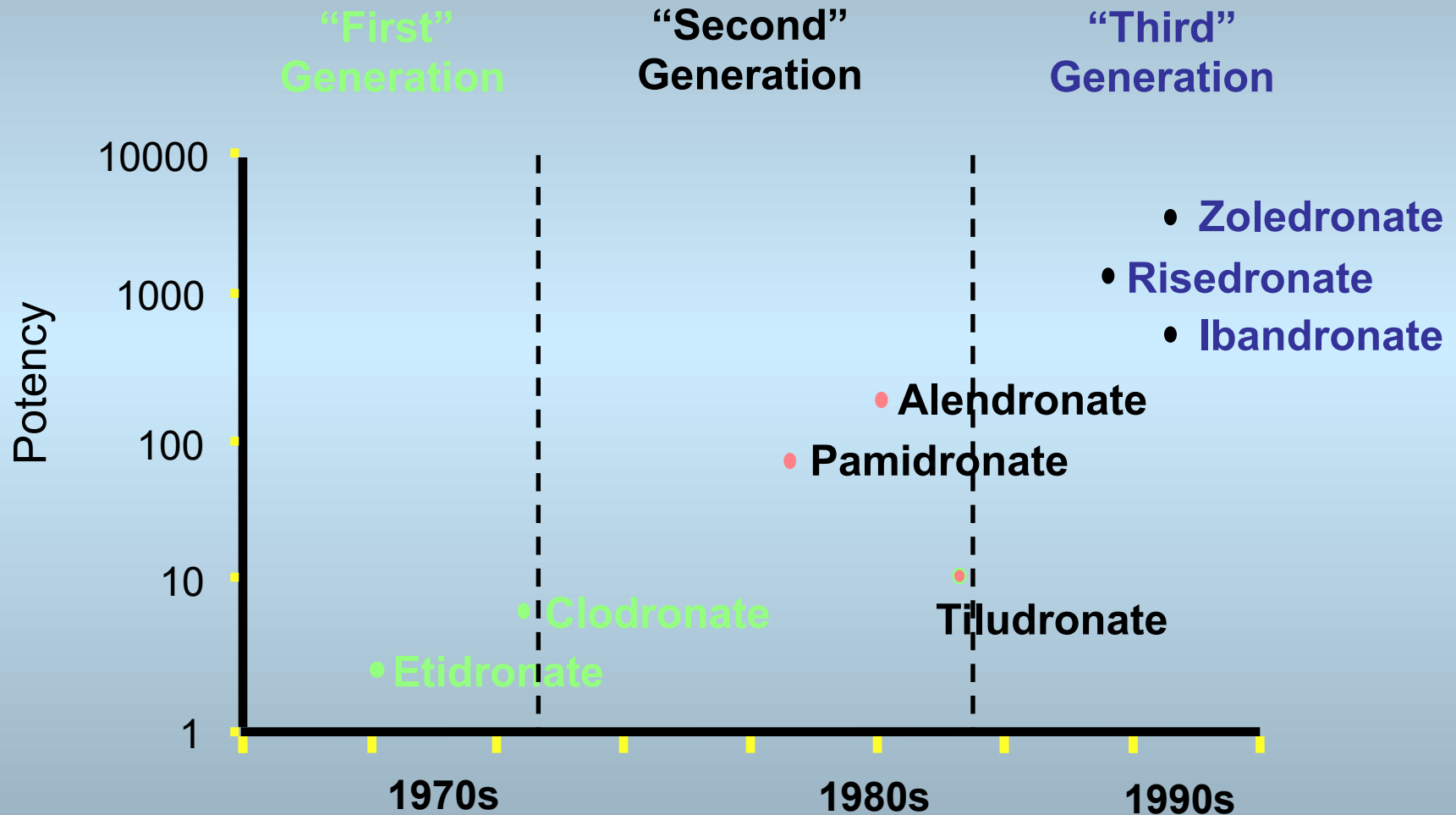
La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica:

- **Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche**
  - vertebrali o di femore

Condizione	Trattamento I scelta <sup>a</sup>	II scelta
1-2 fratture <sup>b</sup>	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato <sup>c</sup> ,	Denosumab <sup>e</sup> , Ibandronato, Raloxifene, Risedronato
≥ 3 fratture		Romosozumab
<b>Bisfosfonati: tutti i medici prescrittori senza piano terapeutico</b>		
≥ 1 <b>Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.</b>		
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die	Teriparatide <sup>g</sup>	Denosumab <sup>e</sup> , Zoledronato <sup>d</sup>
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno		



# EVOLUZIONE DEI BISFOSFONATI



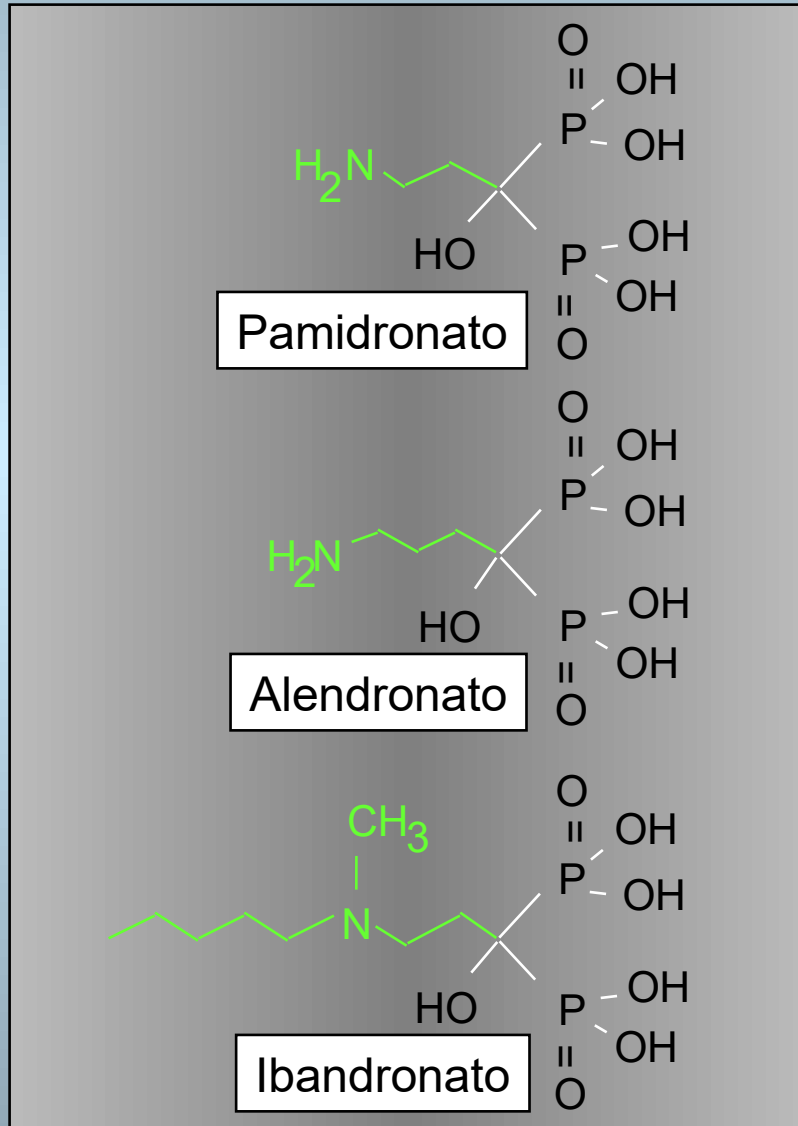
*Adapted from H.Fleisch.*



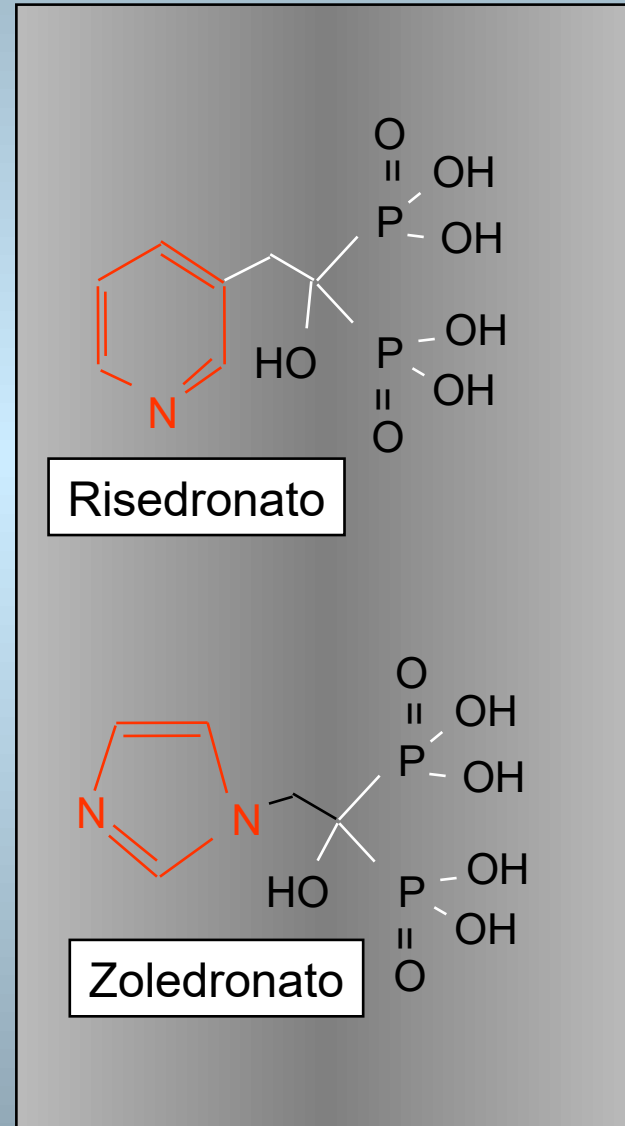


# Diversita' chimiche dei bisfosfonati azotati

## Bisfosfonati Alchilici



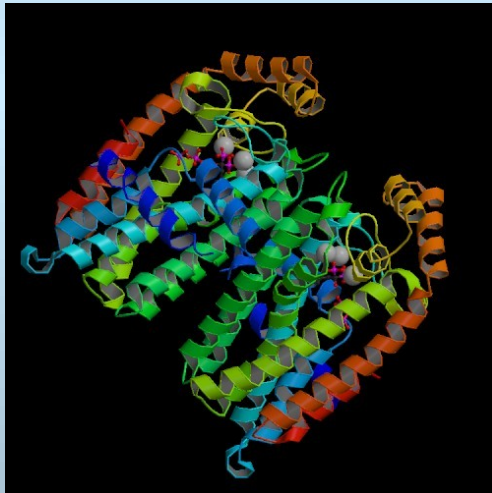
## Bisfosfonati Eterociclici





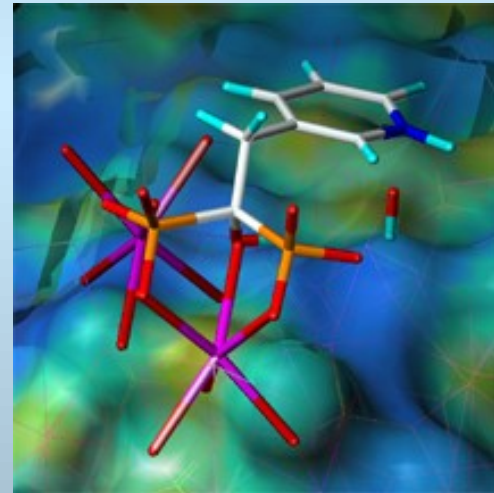
# Elementi fondamentali dell'attività anti-riassorbitiva del bisfosfonato

**Legame con l'enzima  
FPP-S ed inibizione  
dello stesso**



**Potenza**

**Accumulo e diffusione  
nell'osso**

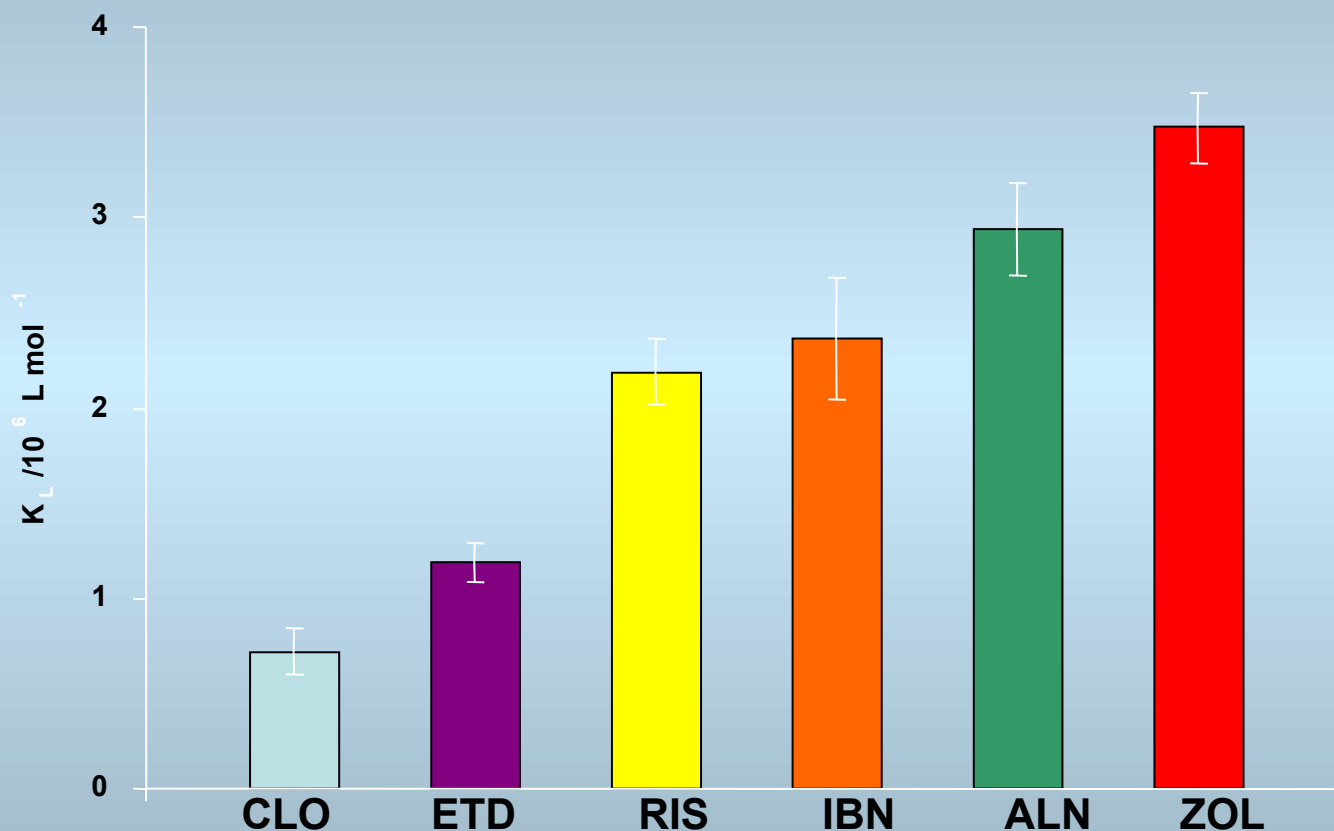


**Disponibilità  
Distribuzione  
Fine dell'azione**



# BP: affinità per l'osso

Costanti di affinità dell'assorbimento HAP a  
pH 7.4



# Antiresorptive Fracture risk reduction

Route of administration	Vertebral	Hip	Non-vertebral	Efficacy in the elderly
-------------------------	-----------	-----	---------------	-------------------------

## Bisphosphonate

<b>Alendronate</b>	Oral once daily or weekly	Yes	Yes	Yes	Yes
--------------------	---------------------------	-----	-----	-----	-----

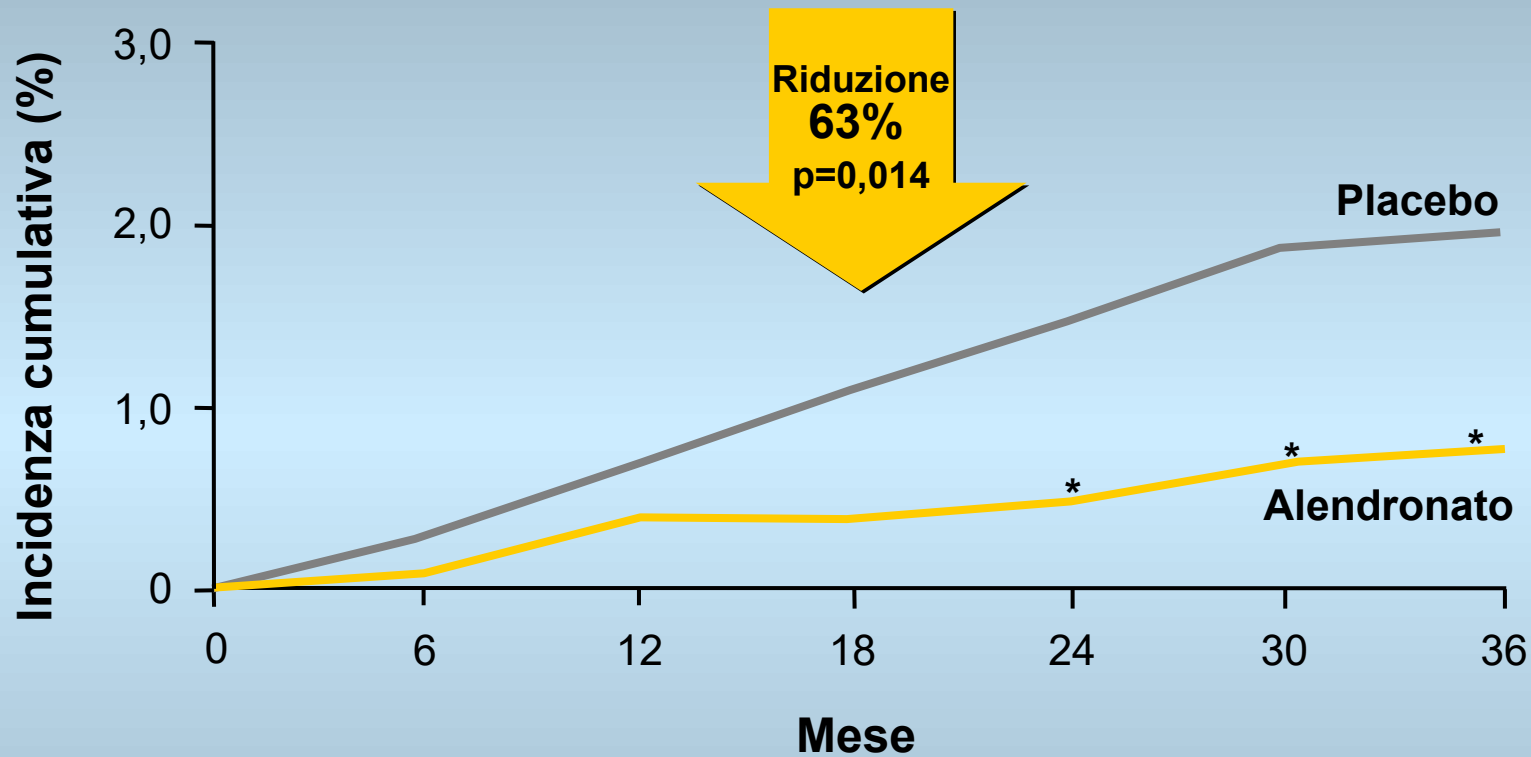
<b>Risedronate</b>	Oral once daily, weekly, or monthly	Yes	Yes	Yes	Yes
--------------------	-------------------------------------	-----	-----	-----	-----

<b>Ibandronate</b>	Oral once monthly or intravenous every 3 months	Yes	Ibandronate is not recommended to reduce non vertebral or hip fracture risk Endocrine Society Guidelines, 2019		
--------------------	---	-----	---	--	--

<b>Zoledronic acid</b>	Intravenous once yearly	Yes	Yes	Yes	Yes
------------------------	-------------------------	-----	-----	-----	-----



# La comprovata efficacia dell'alendronato sulle fratture dell'anca



- Riduzioni significative erano evidenti nelle donne con e senza fratture ( $p < 0,05$ ) a partire dal mese 18 e si sono mantenute fino al mese 36

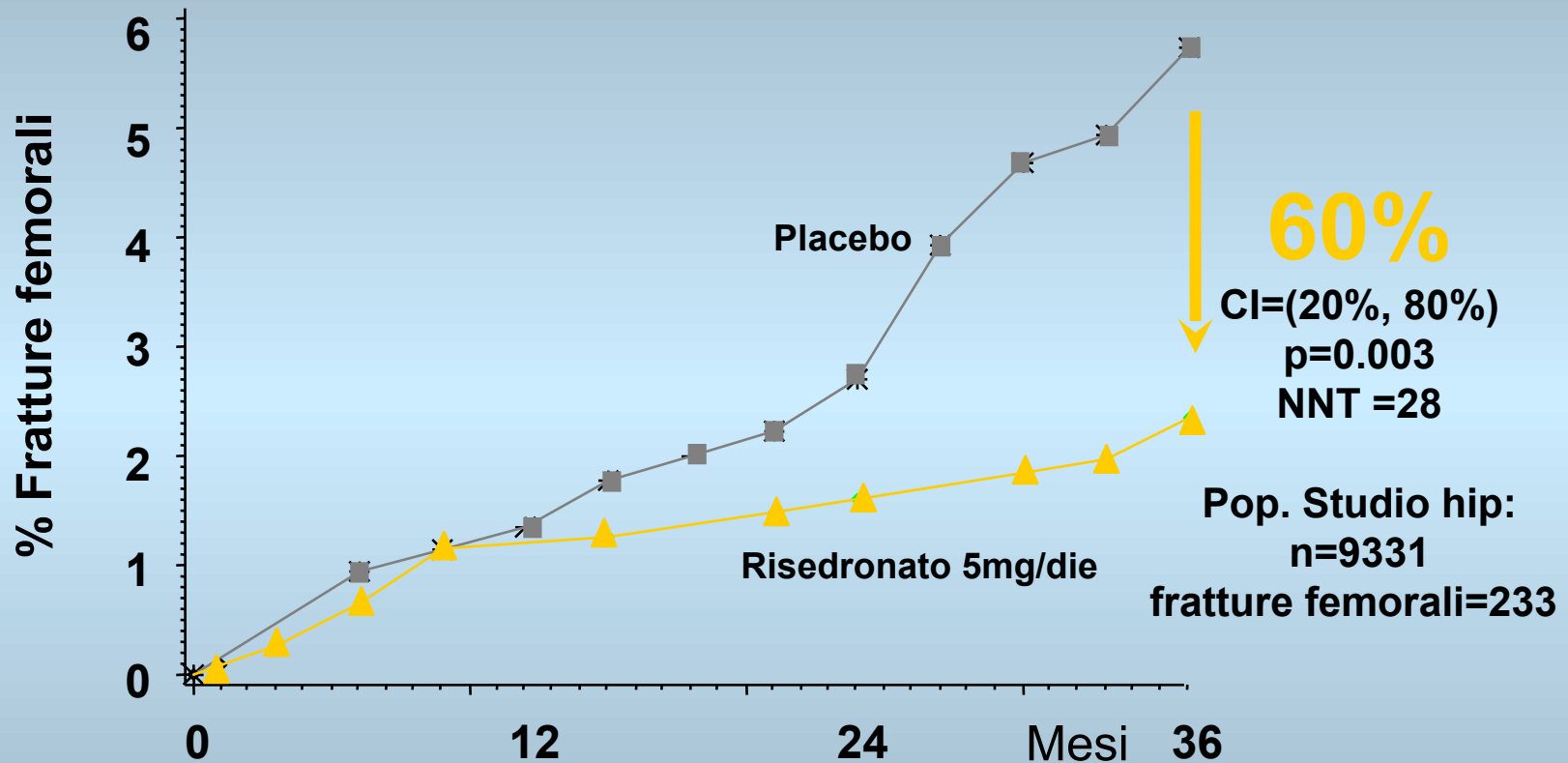
\*Differenza cumulativa significativa rispetto al placebo ( $p < 0,05$ )

Adattata da Black DM et al *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118–4124.



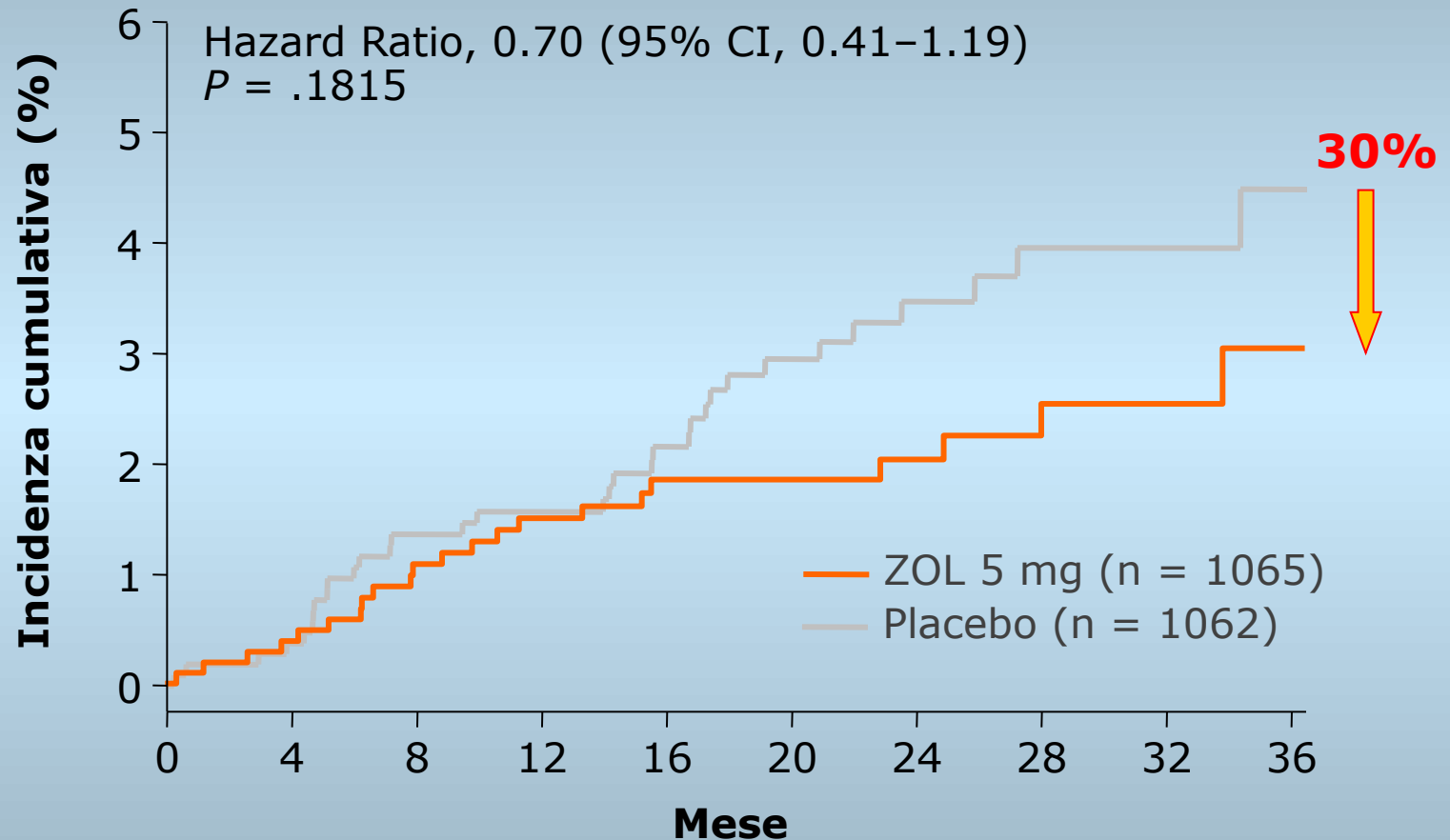
# Risedronato riduce le fratture femorali nell'osteoporosi conclamata: Studio HIP

Donne Post-menopausali





# Effetto Ac.Zoledronico sulla rifratturazione del femore



**Riduzione di 1/3 delle fratture!**



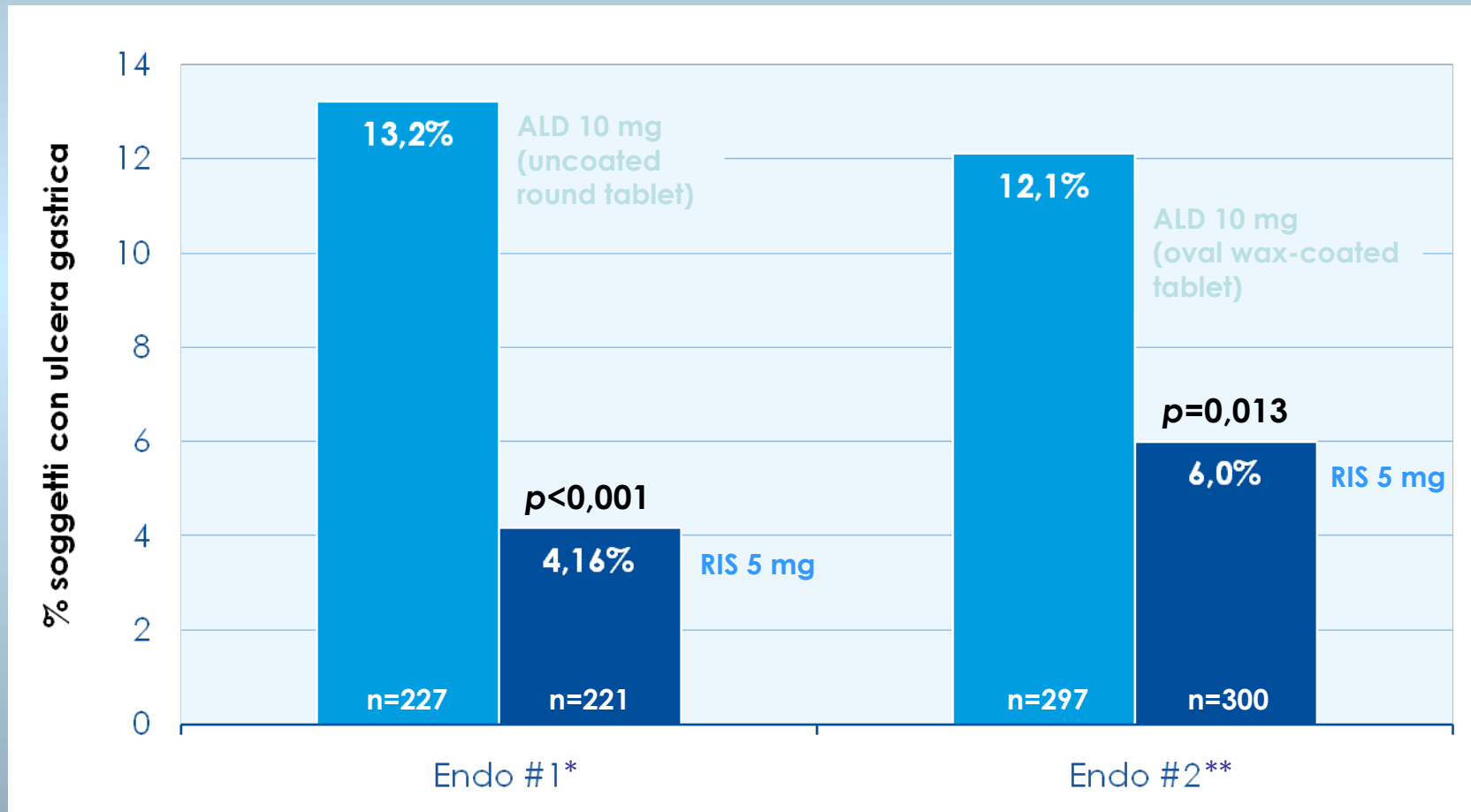
	Adverse events	Contraindications and important warnings
<b>Bisphosphonate</b>	<p>Common: upper <b>gastrointestinal adverse reactions</b> with oral dosing - acute phase reaction with intravenous dosing; Uncommon: bone, joint and muscle pain Rare: eye inflammation, femoral shaft or subtrochanteric fractures with atypical radiographic features, <b>osteonecrosis of the jaw</b></p>	<p>Hypersensitivity, hypocalcaemia; oral drugs: <b>oesophageal abnormalities</b> that delay emptying, <b>inability to remain upright</b>; zoledronic acid: impaired renal function (creatinine clearance less than 35 mL/min); warning: <b>patients with severe renal impairment should use oral drugs with caution</b></p>





# Tollerabilità GI dei BP: risedronato vs alendronato

Due studi endoscopici che confrontano RIS vs ALD



\*Lanza et al. *Gastroenterology* 2000;119(3)631-638

\*\*Thomson et al. *Gastrointestinal Endoscopy*, Vol. 53, No.5, 2001:AB202

# 2012: ALENDRONATO 70 mg soluzione orale settimanale

Calcif Tissue Int

DOI 10.1007/s00223-012-9639-9

ORIGINAL RESEARCH

## **Upper Gastrointestinal Tract Transit Times of Tablet and Drinkable Solution Formulations of Alendronate: A Bioequivalence and a Quantitative, Randomized Study using Video Deglutition**

Claudia Gómez Acotto · Carlos Antonelli ·  
Damien Flynn · Dennis McDaid · Emilio J. A. Roldán

Department of Phosphocalcium Metabolism, Maimónides  
University, Buenos Aires, Argentina





# 2014: a New Formulation of Alendronate is Now Available in an effervescent tablet

- The FDA approved alendronate in an effervescent tablet and found it to be bioequivalent to Alendronate, which means it works the same way.
- It is an effervescent tablet that dissolves completely in water to become a strawberry-flavored, buffered solution.
- A woman's difficulty swallowing pills resulted in her not taking the medicine her doctor prescribed now she has another chance



**ASSUEMRE UN BISFOSFONATO È FACILE  
COME BERE UN BICCHIERE D'ACQUA**

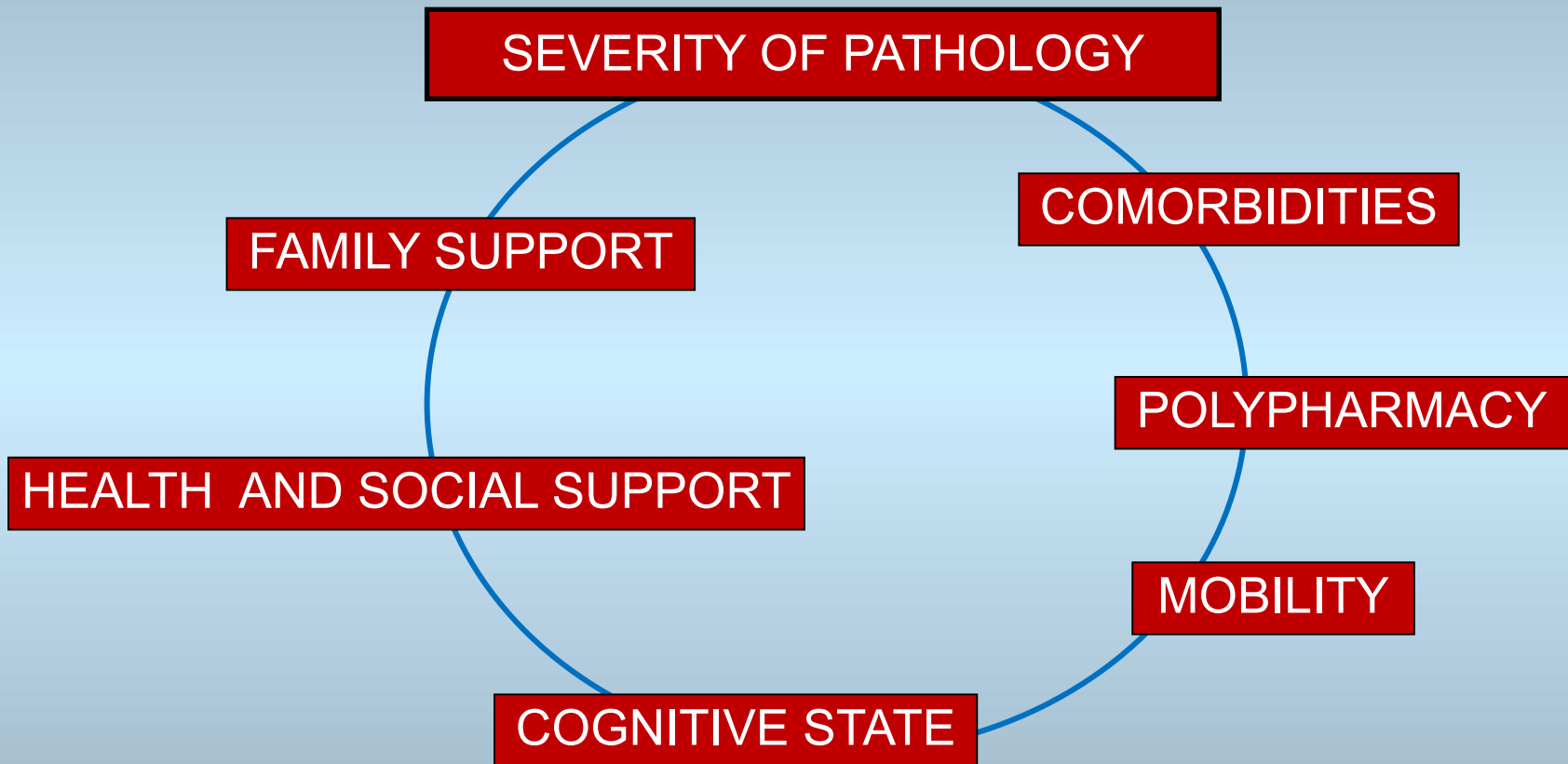


# Trattamento Farmacologico Personalizzato

- **EFFICACIA/APPROPRIATEZZA**
- **POSOLOGIA**
  - Somministrazione giornaliera:
    - SERM**
    - Teriparatide**
  - Somministrazione intermittente:
    - Alendronato (settimanale)**
    - Risedronato (settimanale, bimensile)**
    - Ibandronato (mensile, trimestrale)**
    - Zolendronato (annuale)**
    - Denosumab (semestrale) PT**
    - Romosozumab (mensile) PT**
- **VIA DI SOMMINISTRAZIONE**
  - Orale: (bisfosf, SERM)
  - Intramuscolo (Clodronato)
  - Endovena (Ibandronato, Zolendronato)
  - Sottocute (Teriparatide) **PT**
- **COSTO**
- **CATEGORIA FARMACEUTICA:**
  - OSP (Ibandronato ev, Zolendronato)



# Tailored Treatment of Osteoporosis





# The hip fracture patients at Sant'Andrea Hospital (n=518)

- F: 82,6% M: 17,2%
- Età:  $83,7 \pm 7,95$
- Comorbidity:  $5,0 \pm 2,4$
- Demenza: 50,5% (MMSE:  $20,22 \pm 8,8$ )
- Carezza di vitamina D:  $8,3 \pm 6,2$  ng/ml
- Allettamento parziale
- Difficoltà a tornare al controllo ambulatoriale a 6 o 12 mm (PT?)

## **Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition**

### Prima raccomandazione

- È prioritario comunicare ai pazienti over 65 che hanno subito una frattura da fragilità vertebrale o di femore tre messaggi fondamentali:
- i pazienti sono ad alto rischio per ulteriori fratture da fragilità, soprattutto nei due anni successivi al primo evento fratturativo;
- i pazienti sono a rischio di perdita dell'autosufficienza e di morte prematura;
- i pazienti possono ridurre il loro rischio fratturativo attraverso un'adeguata presa in carico e uno stretto follow-up presso lo specialista di riferimento.

### Seconda raccomandazione

- È necessario assicurarsi che il medico di riferimento del paziente sia stato messo a conoscenza dell'evento fratturativo occorso.

### Terza raccomandazione

- È utile indagare il rischio di caduta del paziente attraverso le seguenti modalità:
- conoscere la storia di cadute nell'ultimo anno;
- ridurre il consumo di farmaci associati a rischio di caduta;
- valutare le condizioni cliniche associate a rischio di caduta;
- valutare la necessità dell'intervento del fisiatra e del fisioterapista.

## Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition

### Quarta raccomandazione

È mandatorio instaurare la terapia farmacologica anti-osteoporosi per ridurre il rischio di ulteriori fratture:

- iniziando subito la terapia senza aspettare l'esito della densitometria ossea
- indagando la salute del cavo orale prima di iniziare la terapia con un amino-bisfosfonato o il denosumab;
- **per i pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia per la frattura di femore o sono ospedalizzati per la frattura vertebrale, la terapia farmacologica orale può essere iniziata già in corso di ricovero ed essere inclusa nella lettera di dimissione mentre la terapia farmacologica sottocute o endovena può essere procrastinata dopo due settimane dalla chirurgia in considerazione della possibile ipocalcemia intercorrente (ipovitaminosi D, idratazione perioperatoria) e della possibile reazione di fase acuta dopo infusione di zoledronato;**
- se la terapia farmacologica non viene iniziata in corso di ricovero, è necessario istituire un percorso di tempestiva rivalutazione specialistica.

### Quinta raccomandazione

Iniziare una supplementazione con colecalciferolo di almeno 800 IU al giorno.

### Sesta raccomandazione

Iniziare una supplementazione calcica se l'intake alimentare non soddisfa il fabbisogno di 1200 mg al giorno.





# Problematiche bisfosfonato orale nel paziente ortogeriatrico

- Le cliniche riabilitative:
  - non dispongono del farmaco
  - non riportano la prescrizione alla dimissione
- A domicilio, se non è attivo un FLS:
  - i familiari tendono a dare la terapia pre-ricovero
  - I medici di base temono gli effetti collaterali, la polifarmacoterapia, l'inappropriatezza perchè non hanno la diagnosi di Osteoporosi o di Frattura da Fragilità



## **Call to action: a five nations consensus on the use of intravenous zoledronate after hip fracture**

### **Come supplementare la vitamina D nel paziente ortogeriatrico per ridurre il rischio di ipocalcemia post-zoledronato?**

Molti pazienti con frattura dell'anca sono carenti di vitamina D. Se lo stato della vitamina D è sconosciuto e il livello di calcio sierico lo è normale, eventuali rischi di carico empirico di vitamina D ad alte dosi sono controbilanciati dal vantaggio di consentire la somministrazione di IV Zol dato tempestivamente come ricoverato. Regimi di dosaggio orale giornaliero a fornire tra 150.000 e 250.000 unità in 1-7 giorni sono appropriati

Colecalciferolo 50.000 UI 1 flc al giorno per 5 giorni



## **Call to action: a five nations consensus on the use of intravenous zoledronate after hip fracture**

**E' necessario aspettare 2 settimane prima dell'infusione di zoledronato?**

Esperienza successiva diffusa con IV Zol tra 1 e 2 settimane dopo l'intervento chirurgico dimostrano che è ben tollerato.

I tempi di infusione non sono associati alla risposta della fase acuta. Revisioni sistematiche e meta-analisi della somministrazione post-operatoria precoce (10 studi, per un totale di 2.888 pazienti), mostrano miglioramenti della BMD nell'arco di 12 mesi, senza evidenza di pseudoartrosi o ritardata guarigione radiologica o clinica della frattura

## **Call to action: a five nations consensus on the use of intravenous zoledronate after hip fracture**

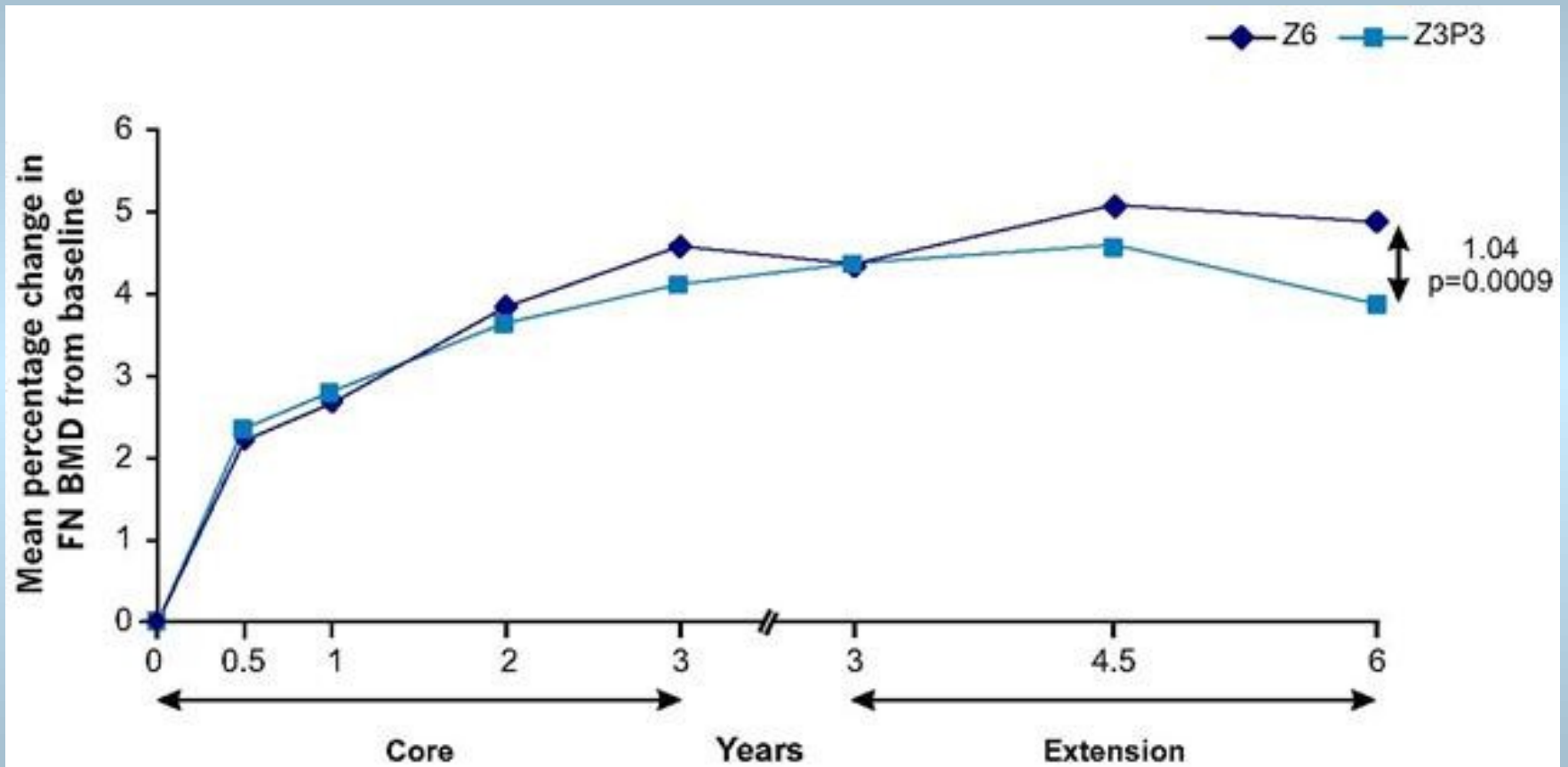
**Dopo quanto tempo è necessaria una ulteriore infusione di Zol e quanto deve durare?**

La dose annuale di 5 mg per 3 anni è il regime standard perché ha portato ad una riduzione del 35% del rischio di frattura clinica.

La prima dose di IV Zol è la più importante da offrire pazienti ricoverati. Vengono effettuate ulteriori dosi a intervalli di 12-18 mesi con beneficio aggiuntivo e dovrebbe essere organizzato, a meno che non sia la fragilità individuale dei pazienti al momento della dimissione suggerisca che questo non sarà vantaggioso o fattibile. Servizi ospedalieri o territoriali dovrebbero consentire soluzioni pratiche alle successive somministrazioni

**NON PREOCCUPIAMOCI DELLA SECONDA DOSE ..LA COSA Più IMPORTANTE E SOMMINISTRARE LA PRIMA!**

# Femoral Neck BMD after 3 or 6 years of ZLD



## Call to action: a five nations consensus on the use of intravenous zoledronate after hip fracture

### Il rischio di ONJ è molto alto con l'infusione di Zol?

Con i bifosfonati orali per l'osteoporosi il rischio è 0–0,1%, ma probabilmente aumenta con una durata della terapia più lunga. Il rischio con Zol IV annuale è simile: un singolo caso su circa 6.000 pazienti (0,017%)

Per i pazienti con frattura dell'anca, il rischio di rifratturazione è imminente quindi gli evidenti benefici di Zol superano largamente ogni potenziale rischio di ONJ. Raccomandazioni odontoiatriche non dovrebbe essere limitare all'uso di Zol; i pazienti dovrebbero essere informati del rischio molto raro di ONJ ed essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale.

## Call to action: a five nations consensus on the use of intravenous zoledronate after hip fracture

### Devo tenere conto della funzione renale?

La valutazione della funzionalità renale dovrebbe essere basata su un calcolo della Clearance della Creatinina (CrCl). Zol ev **non deve essere somministrato quando la CrCl è <30 ml.**

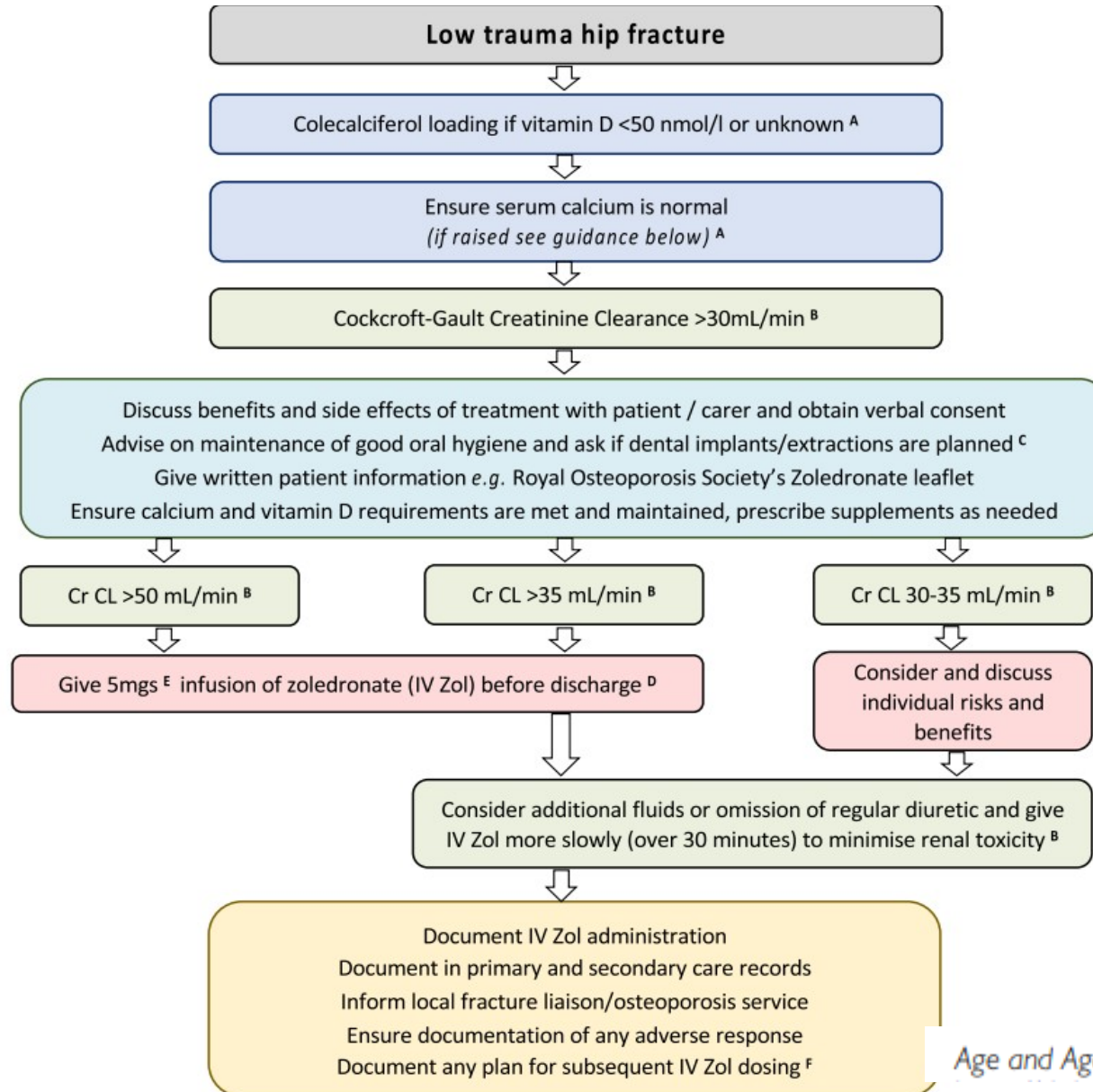
Sebbene ci siano pochi dati, Zol sembra sicuro quando

La CrCl è pari a 30–35 ml/min e può costituire un trattamento opzione caso per caso, con le dovute precauzioni.

Zol deve essere somministrato in **almeno 30 minuti** quando CrCl è <50ml/min.

Quando si somministra Zol IV, è importante assicurarsi che il **paziente sia ben idratato**, eventualmente utilizzando pre e post-assunzione orale e/o liquidi ev o omettendo/riducendo qualsiasi diuretico nella giornata di infusione

# Come somministrare lo Zoledronato al paziente con FF prima della dimissione







# In conclusione: Perché non somministrare zoledronato? Troppo costoso?

## Analisi Costo/Efficacia

Medication	Major osteoporotic fractures			
	ARR (%)	NNT <sup>10 years</sup>	Cost for 10-year treatment (€)	Cost for prevented fracture (€)
Alendronate	25.4	3.9	2,000	7,800
Risedronate	20.7	4.8	2,000	9,600
Strontium ranelate	15.9	6.3	5,800	36,540
Teriparatide	41.9	2.4	9,300 <sup>a</sup>	22,320
Zoledronate	31.0	3.2	2,500 <sup>b</sup>	8,000
Denosumab	28.8	3.5	3,800	13,300

Piperacillina+tazobactam 4,45 fl: 3 gg di terapia : 245 euro



**In conclusione: Perché non somministrare zoledronato? Perché non bisfosfonato orale?**

**Ageismo?**

**Frattura da fragilità nel grande anziano: troppo tardi per prevenirne un'altra?**

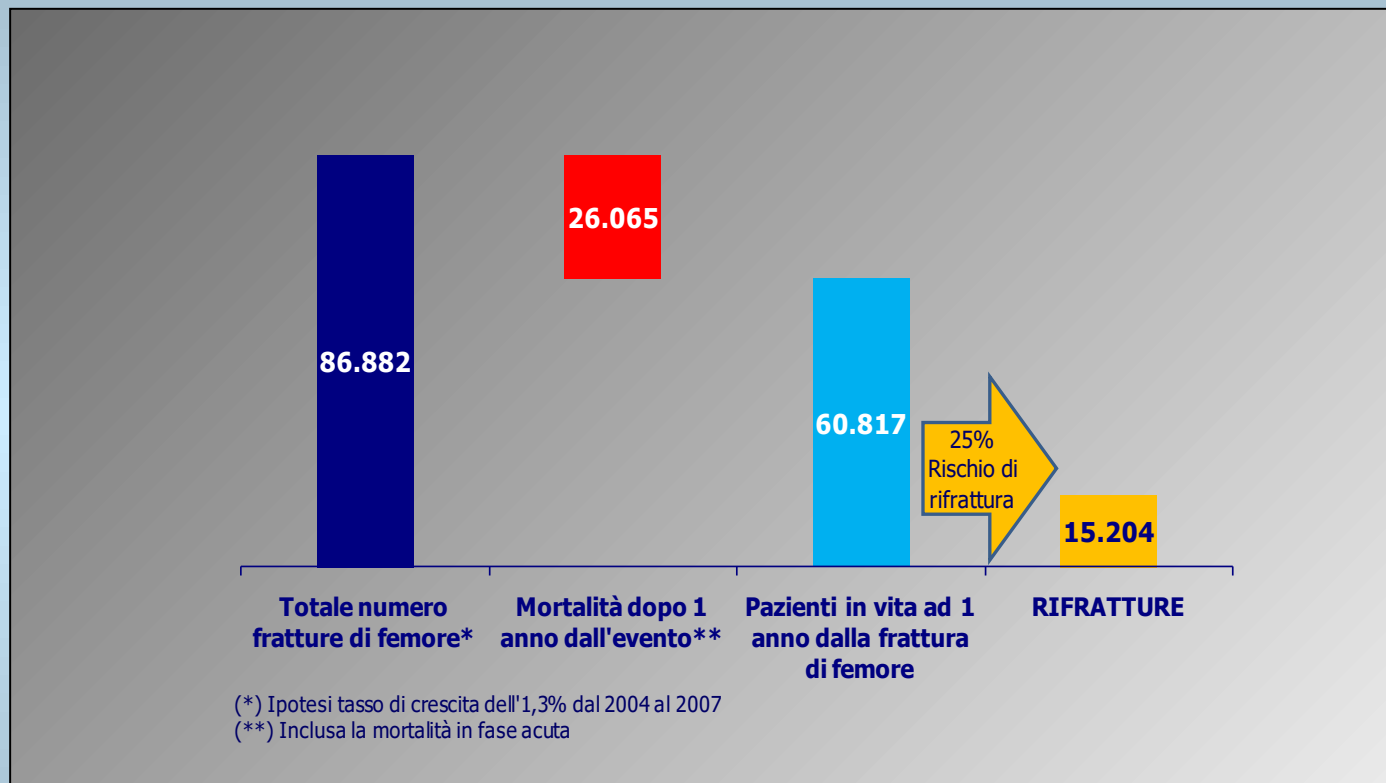
**Chiare evidenze della letteratura dimostrano che**

**NON E' MAI TROPPO TARDI!**



# FRATTURA DI FEMORE:

il 25% dei pazienti è destinato alla rifrattura



....PRESCRIVERE UN BISFOSFONATO:  
SI PUÒ FARE!!



# Prevenire la seconda frattura di femore può fare la differenza!

