

EVENTI AVVERSI CARDIACI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI E TERIPARATIDE: UNO STUDIO INTERNAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

a cura del Dott. Giovanni Enrico Lombardo

TAKE HOME MESSAGES

- I bifosfonati sono farmaci utilizzati nel trattamento di pazienti con alterazioni a carico del tessuto osseo
- Gli analoghi dell'ormone paratiroideo, come la teriparatide, vengono impiegati in terapie a breve termine (18-24 mesi) in soggetti con osteoporosi grave o con elevato rischio di fratture multiple
- Gli eventi avversi più riportati sono aterosclerosi coronarica, aritmie cardiache e fibrillazione atriale per quanto riguarda i fosfonati, mentre fibrillazione atriale, angina e aritmie per la teriparatide
- Questi eventi sono stati segnalati più frequentemente nelle donne e negli individui di età superiore ai 75 anni

INTRODUZIONE

In questo studio di farmacovigilanza del 2023, pubblicato sulla rivista Bone, J. Rodríguez e collaboratori hanno focalizzato la loro ricerca sugli eventi avversi da bifosfonati e teriparatide. L'acido zoledronico è un bifosfonato somministrato per via endovenosa e prescritto principalmente in caso di fratture ossee in pazienti affetti da osteoporosi. Inoltre, è anche indicato come trattamento farmacologico delle alterazioni a carico del tessuto scheletrico causate da neoplasie, nell'ipercalcemia maligna e nella malattia di Paget. I primi studi sullo sviluppo clinico dell'acido zoledronico hanno dimostrato un aumento dell'insorgenza di fibrillazione atriale nelle donne in post-menopausa, con aumento della frequenza delle tachiaritmie (**Black D.M. 2007**). L'alendronato è tra i bifosfonati assunti per via orale più utilizzati ed è stato osservato come possa portare all'insorgenza di fibrillazione. Pertanto, si presume che i bifosfonati orali abbiano profili di sicurezza simili a quelli delle formulazioni per via endovenosa. Questo viene confermato da un recente studio di farmacovigilanza in cui si è osservato che l'alendronato e l'acido zoledronico sono farmaci che possono favorire l'insorgenza di aritmie (**Moreland-Head L.N. 2021**). Tuttavia, questo studio è limitato dal numero di segnalazioni, per cui non è certo che la fibrillazione atriale si possa verificare con l'impiego di questi farmaci. Attualmente, non si ha un razionale biologico per cui l'uso di bifosfonati possa essere associato all'insorgenza di aritmie cardiache e non è chiaro se tali eventi siano dovuti alla classe di farmaci o alla loro via di somministrazione. A differenza dei bifosfonati, gli analoghi dell'ormone paratiroideo, tra cui la teriparatide, sono indicati per un uso a breve termine (18-24 mesi) in soggetti con osteoporosi grave e fratture multiple.

Attualmente si hanno pochi dati sulla sicurezza della teriparatide da un punto di vista cardiovascolare, ma considerato che l'ormone paratiroideo gioca un ruolo chiave nel regolare i livelli di calcio, si ipotizza che un suo eccesso possa alterare l'omeostasi del calcio e provocare aritmie (Kelesoglu S. 2021). Tuttavia, uno studio sulla sicurezza della teriparatide ha rivelato che l'insorgenza di tachicardia è raddoppiata nei pazienti sottoposti a terapia farmacologica rispetto al placebo (Cosman F 2020). Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare gli eventi cardiaci avversi associati a trattamento con acido zoledronico, alendronato e teriparatide.

METODI

Fonte dei dati

Questo studio osservazionale retrospettivo di farmacovigilanza è un'analisi di disproporzionalità fatta sui reports della sicurezza dei singoli casi (ICSR) recuperati da VigiBase, il database globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) contenente segnalazioni di eventi avversi di farmaci da più di 130 Paesi membri del Programma Internazionale di Monitoraggio dei Farmaci dell'OMS. VigiBase è gestito dal Centro di monitoraggio di Uppsala (Svezia). I dati sono raccolti attraverso le segnalazioni spontanee degli operatori sanitari (medici, farmacisti, altri operatori sanitari), pazienti o aziende farmaceutiche e sono generalmente notificati dopo l'immissione in commercio.

Criteri di ricerca

La ricerca è stata effettuata su VigiBase utilizzando i termini del Medical Dictionary for Drug Regulatory (medDRA) per gli ICSR di "aritmie cardiache", "torsione di punta/ prolungamento del QT", "eventi embolici e trombotici" e "cardiopatía ischemica". segnalati tra il 1967 e il giugno 2020 e associati all'uso di acido zoledronico, alendronato e teriparatide. Sono state riscontrate 991.578 segnalazioni per questi eventi avversi, inserendo anche l'anno, l'area territoriale, il sesso e l'età escludendo le segnalazioni relative a individui di età inferiore ai 18 anni. Al fine di effettuare uno studio head-to-head sono stati valutati effetti avversi come l'aterosclerosi dell'arteria coronarica (ACA), le aritmie cardiache (CAD), la coronaropatia, gli eventi trombotici ed embolici (TE), la cardiopatía ischemica (IHD), l'infarto del miocardio (MI), e la torsione di punta / prolungamento del QT (TDP).

Analisi di disproporzionalità

Se la percentuale di eventi avversi è maggiore nei pazienti trattati con un farmaco specifico rispetto ai pazienti non trattati, è possibile stabilire un'associazione tra il farmaco specifico e la reazione avversa. Il calcolo dell'information component (IC) mediante un approccio di tipo bayesiano è un indicatore che confronta le associazioni farmaco-evento avverso osservato e quello previsto. Tramite l'IC, è possibile analizzare le

segnalazioni pervenute subito dopo l'approvazione di un farmaco da parte di un'agenzia regolatoria ed evitare i falsi positivi. Da un punto di vista statistico viene preso in considerazione il valore soglia di $IC_{0.25}$ che deve essere positivo (>0). Pertanto, i dati di disproporzionalità vengono considerati significativi quando il valore soglia dell'IC è maggiore di 1. Inoltre, è stato preso in considerazione anche il reporting odds ratio (ROR) che è un'altra misura di disproporzionalità caso/non caso, la quale permette di dare una misura della probabilità che un determinato evento si verifichi con il farmaco oggetto dello studio, rispetto alle probabilità che lo stesso evento si verifichi con tutti gli altri farmaci presenti nel database. È stato calcolato l'IC, il ROR e l'IC 95% per ogni reazione avversa associata ad acido zoledronico, alendronato o teriparatide. In fine, è stato calcolato l'odds ratio (OR) e l'IC 95% ed è stata fatta un'analisi head-to-head.

RISULTATI

Analisi descrittiva

Dallo studio risultano 465 episodi di angina, 287 di ACA, 13.385 di aritmie, 792 di CAD, 6743 di TE, 3264 di IHD, 1037 di MI e 3714 di TDP. Questi eventi sono stati segnalati più frequentemente nelle donne e negli individui di età superiore ai 75 anni. La maggior parte di queste segnalazioni sono state fatte negli anni 2010-2020. Inoltre, la maggior parte di esse è stata registrata in percentuale maggiore negli Stati Uniti d'America.

Analisi di disproporzionalità

Nei pazienti trattati con alendronato, gli eventi più comuni sono stati: aritmie, TE e IHD. I valori di $IC_{0.25}$ sono risultati >0 per fibrillazione atriale (AF), angina, ACA, CAD, aritmie, TE e IHD. Nei pazienti trattati con acido zoledronico, gli eventi più comuni sono stati: aritmie, TE e TDP; l' $IC_{0.25}$ è stato >0 per tutti le reazioni avverse, tranne che per MI. Negli utilizzatori di teriparatide, aritmie, TE e TDP sono stati gli eventi maggiormente osservati, anche se l' $IC_{0.25}$ era >0 per solo per angina e aritmie.

Analisi head-to-head

L'impegno di alendronato è stato associato a una probabilità maggiore di CAD [OR = 1,02; da 1,01 a 1,03] rispetto all'acido zoledronico. Tuttavia, rispetto all'uso di teriparatide, il trattamento con alendronato è stato associato a un aumento marginale della probabilità di FA [1,01 (da 1,00 a 1,02)] e TDP [1,01 (da 1,00 a 1,02)], ma a un aumento significativo della probabilità di ACA [2,92 (da 2,82 a 3,02)] e CAD [1,16 (da 1,14 a 1,18)]. L'uso di acido zoledronico, rispetto all'uso di teriparatide, è stato associato a un aumento marginale della probabilità di CAD [1,02 (da 1,01 a 1,03)], ma a una maggiore probabilità di ACA [1,34 (da 1,30 a 1,38)].

Tabella 1. Segnalazioni di eventi avversi cardiaci in Vigibase

	n	Angina pectoris	Aterosclerosi coronarica	Fibrillazione atriale	Aritmie cardiache	Coronopatia	Eventi embolici ed eventi trombotici	Ischemia cardiaca	Infarto del miocardio	torsione di punta/ prolungamento del QT	
Dati disponibili	991,578	465 (0.338)	287 (0.209)	1617 (1.175)	13,385 (9.725)	792 (0.575)	6743 (4.899)	3264 (2.372)	1307 (0.95)	3714 (2.699)	
Fascia d'età	≥ 75 anni	35,498	121 (0.341)	39 (0.11)	451 (1.27)	3119 (8.786)	94 (0.265)	1647 (4.64)	717 (2.02)	352 (0.992)	1044 (2.941)
	65-74 anni	26,866	88 (0.328)	39 (0.145)	297 (1.105)	2611 (9.719)	120 (0.447)	1029 (3.83)	517 (1.924)	185 (0.689)	652 (2.427)
	45-64 anni	21,931	86 (0.392)	76 (0.347)	176 (0.803)	2592 (11.819)	131 (0.597)	953 (4.345)	515 (2.348)	172 (0.784)	612 (2.791)
	18-44 anni	1631	7 (0.429)	4 (0.269)	9 (0.552)	223 (13.673)	10 (0.613)	87 (5.334)	41 (2.514)	14 (0.858)	55 (3.372)
Genere	Donne	124,045	377 (0.304)	192 (0.155)	1299 (1.047)	11,627 (9.373)	596 (0.48)	5445 (4.39)	2552 (2.057)	1034 (0.834)	3059 (2.466)
	Uomini	13,400	69 (0.515)	76 (0.567)	255 (1.903)	1408 (10.507)	135 (1.007)	1053 (7.858)	565 (4.216)	228 (1.701)	558 (4.164)
	Non conosciuto	3803	19 (0.5)	19 (0.5)	63 (1.657)	350 (9.203)	61 (1.604)	245 (6.442)	147 (3.865)	45 (1.183)	97 (2.551)
Anno	≤2000	8198	5 (0.061)	na	7 (0.09)	140 (1.708)	2 (0.061)	48 (0.586)	20 (0.244)	3 (0.06)	47 (0.573)
	2011-2010	25,180	144 (0.572)	132 (0.624)	516 (2.048)	(13.189) 254	3323 (1.009)	2060 (8.176)	1061 (4.211)	433 (1.719)	1086 (4.31)
	2011-2020	123,844	311 (0.251)	155 (0.189)	1089 (0.879)	9855 (7.958)	535 (0.524)	4594 (3.71)	2156 (1.741)	859 (0.694)	2556 (2.064)
Regione	Africa	414	1 (0.242)	na	2 (0.483)	28 (6.763)	na	23 (5.556)	9 (2.174)	4 (0.966)	10 (2.415)
	Sud-Est Asiatico	18,426	29 (0.157)	na	38 (0.206)	869 (4.716)	437 (2.372)	212 (1.151)	95 (0.516)	30 (0.163)	323 (1.753)
	Medioriente	370	1 (0.27)	na	na	22 (5.946)	20 (5.405)	13 (3.514)	6 (1.622)	2 (0.541)	5 (1.351)
	Europa	29,272	87 (0.297)	2 (0.007)	327 (1.117)	2887 (9.863)	20 (0.068)	1024 (3.498)	380 (1.298)	175 (0.598)	760 (2.596)
	Oceania	3738	12 (0.321)	1 (0.051)	53 (1.418)	326 (8.721)	4 (0.107)	218 (5.832)	93 (2.488)	50 (1.338)	125 (3.344)
	America	89,180	337 (0.378)	284 (0.318)	1206 (1.352)	9313 (10.443)	767 (0.86)	5278 (5.918)	2691 (3.017)	1050 (1.177)	2511 (2.816)
	Pacifico Occidentale	18,561	40 (0.216)	1 (0.017)	82 (0.442)	1123 (6.05)	na	402 (2.166)	176 (0.948)	70 (0.377)	420 (2.263)
	Non conosciuto	51,641	163 (0.316)	129 (0.25)	684 (1.325)	4826 (9.345)	5 (0.027)	3023 (5.854)	1472 (2.85)	583 (1.129)	1345 (2.605)

Le parentesi indicano la percentuale (%) su 100 individui

Tabella 2. Analisi di sproporzionalità degli eventi avversi cardiaci di interesse associati all'uso di acido zoledronico, alendronato e teriparatide

Farmaco	Esito	Eventi (%)	IC (95%CI)	ROR (95%CI)
Alendronato (n = 50,365)	Fibrillazione atriale	522 (0.01 %)	1.96 (1.84 to 2.08)	3.96 (3.64 to 4.32)
	Angina pectoris	150 (0.003 %)	1.4 (1.16 to 1.63)	2.68 (2.28 to 3.14)
	Aterosclerosi coronarica	149 (0.003 %)	3.9 (3.66 to 4.12)	16.3 (13.8 to 19.2)
	Coronopatia	512 (0.01 %)	3.15 (3.02 to 3.27)	9.18 (8.4 to 10)
	Infarto del miocardio	340 (0.0068 %)	0.0964 (-0.061 to 0.246)	1.07 (0.962 to 1.19)
	Aritmie cardiache	2680 (0.053 %)	0.286 (0.231 to 0.341)	1.23 (1.19 to 1.28)
	Eventi embolici e trombotici	1948 (0.039 %)	0.497 (0.432 to 0.56)	1.43 (1.37 to 1.5)
	Ischemia cardiaca	1204 (0.024 %)	0.975 (0.892 to 1.05)	1.99 (1.88 to 2.11)
	torsione di punta/ prolungamento del QT	(0.014 %)	- 0.142 (- 0.25 to - 0.0389)	0.904 (0.84 to 0.974)
	Teriparatide (n = 137,629)	Fibrillazione atriale	558 (0.0041 %)	0.612 (0.489 to 0.729)
Angina pectoris		200 (0.0015 %)	0.376 (0.169 to 0.569)	1.3 (1.13 to 1.5)
Aterosclerosi coronarica		20 (0.00015 %)	- 0.368 (- 1.07 to 0.195)	0.769 (0.496 to 1.19)
Coronopatia		103 (0.00075 %)	- 0.602 (- 0.894 to - 0.337)	0.656 (0.541 to 0.796)
Infarto del miocardio		604 (0.0044 %)	- 0.524 (- 0.642 to - 0.412)	0.692 (0.639 to 0.75)
Aritmie cardiache		7953 (0.058 %)	0.405 (0.374 to 0.437)	1.35 (1.32 to 1.38)
Eventi embolici e trombotici		2914 (0.021 %)	- 0.372 (- 0.425 to - 0.32)	0.766 (0.739 to 0.795)
Ischemia cardiaca		1182 (0.0086 %)	- 0.502 (- 0.585 to - 0.42)	0.702 (0.663 to 0.744)
torsione di punta/ prolungamento del QT		1871 (0.014 %)	- 0.215 (- 0.281 to - 0.15)	0.859 (0.821 to 0.899)
Acido Zoledronico (n = 52,436)		Fibrillazione atriale	537 (0.01 %)	1.95 (1.82 to 2.06)
	Angina pectoris	115 (0.0022 %)	0.965 (0.689 to 1.22)	1.97 (1.64 to 2.36)
	Aterosclerosi coronarica	118 (0.0023 %)	3.51 (3.24 to 3.76)	12.3 (10.2 to 14.7)
	Coronopatia	177 (0.0034 %)	1.56 (1.34 to 1.77)	2.99 (2.58 to 3.46)
	Infarto del miocardio	363 (0.0069 %)	0.133 (- 0.0196 to 0.277)	1.1 (0.99 to 1.22)
	Aritmie cardiache	2752 (0.052 %)	0.267 (0.212 to 0.32)	1.21 (1.17 to 1.26)
	Eventi embolici e trombotici	1881 (0.036 %)	0.388 (0.322 to 0.453)	1.32 (1.26 to 1.38)
	Ischemia cardiaca	878 (0.017 %)	0.461 (0.364 to 0.555)	1.38 (1.3 to 1.48)
	torsione di punta/ prolungamento del QT	1123 (0.021 %)	0.441 (0.355 to 0.524)	1.37 (1.29 to 1.45)

IC – componente informativa; CI - intervallo di confidenza; ROR – reporting odds ratio

Tabella 3. Confronto delle segnalazioni di eventi avversi cardiaci associati all'uso di acido zoledronico, alendronato e teriparatide

Esito	Trattamento 1	Trattamento 2	OR (95% CI)	Età OR (95% CI)
Alendronato vs acido zoledronico				
Aritmia cardiaca	2680/ 50,365 (0.053 %)	2752/52,436 (0.052 %)	1.01 (1.01 to 1.02)	1.00 (0.999 to 1.00)
Fibrillazione atriale	522/50,365 (0.01 %)	537/52,436 (0.01 %)	1.01 (1 to 1.02)	1.00 (0.994 to 1.01)
Angina pectoris	150/50,365 (0.003 %)	115/52,436 (0.0022 %)	1.36 (1.32 to 1.4)	1.02 (0.996 to 1.04)
Torsione di punta/ prolungamento del QT	720/50,365 (0.014 %)	1123/52,436 (0.021 %)	0.668 (0.664 to 0.671)	1.00 (0.996 to 1.00)
Ischemia cardiaca	1204/ 50,365 (0.024 %)	878/52,436 (0.017 %)	1.43 (1.42 to 1.43)	1.00 (0.997 to 1.00)
Aterosclerosi coronarica	149/50,365 (0.003 %)	118/52,436 (0.0023 %)	1.31 (1.28 to 1.35)	1.02 (0.996 to 1.04)
Coronopatia	512/50,365 (0.01 %)	177/52,436 (0.0034 %)	3.01 (2.97 to 3.06)	1.02 (1.01 to 1.03)
Infarto del miocardio	340/50,365 (0.0068 %)	363/52,436 (0.0069 %)	0.975 (0.964 to 0.986)	1.00 (0.991 to 1.01)
Eventi embolici e trombotici	1948/ 50,365 (0.039 %)	1881/52,436 (0.036 %)	1.08 (1.08 to 1.08)	1.00 (0.998 to 1.00)
Alendronato vs teriparatide				
Aritmia cardiaca	2680/ 50,365 (0.053 %)	7953/ 137,629 (0.058 %)	0.921 (0.92 to 0.922)	1.00 (0.998 to 1.00)
Fibrillazione atriale	522/50,365 (0.01 %)	558/137,629 (0.0041 %)	2.56 (2.54 to 2.58)	1.01 (1.00 to 1.02)
Angina pectoris	150/50,365 (0.003 %)	200/137,629 (0.0015 %)	2.05 (2.00 to 2.1)	1.02 (0.999 to 1.04)
Torsione di punta/ prolungamento del QT	720/50,365 (0.014 %)	1871/ 137,629 (0.014 %)	1.05 (1.05 to 1.06)	1.01 (1.00 to 1.02)
Ischemia cardiaca	1204/ 50,365 (0.024 %)	1182/ 137,629 (0.0086 %)	2.78 (2.77 to 2.79)	1.00 (0.996 to 1.00)
Aterosclerosi coronarica	149/50,365 (0.003 %)	20/137,629 (0.00015 %)	20.4 (18.2 to 22.8)	2.92 (2.82 to 3.02)
Coronopatia	512/50,365 (0.01 %)	103/ 137,629 (0.00075 %)	13.6 (13.3 to 13.9)	1.16 (1.14 to 1.18)
Infarto del miocardio	340/50,365 (0.0068 %)	604/137,629 (0.0044 %)	1.54 (1.52 to 1.55)	1.00 (0.999 to 1.00)
Eventi embolici e trombotici	1948/ 50,365 (0.039 %)	2914/ 137,629 (0.021 %)	1.83 (1.82 to 1.83)	1.00 (0.997 to 1.00)
Acido Zoledronico vs teriparatide				
Aritmia cardiaca	2752/ 52,436 (0.052 %)	7953/ 137,629 (0.058 %)	0.908 (0.907 to 0.909)	1.00 (1.00 to 1.00)
Fibrillazione atriale	537/52,436 (0.01 %)	558/137,629 (0.0041 %)	2.53 (2.51 to 2.54)	1.00 (0.998 to 1.00)
Angina pectoris	115/52,436 (0.0022 %)	200/137,629 (0.0015 %)	1.51 (1.47 to 1.55)	1.01 (1.00 to 1.02)
Torsione di punta/ prolungamento del QT	1123/ 52,436 (0.021 %)	1871/ 137,629 (0.014 %)	1.58 (1.57 to 1.58)	1.00 (0.999 to 1.00)
Ischemia cardiaca	878/52,436 (0.017 %)	1182/ 137,629 (0.0086 %)	1.95 (1.94 to 1.96)	1.00 (0.999 to 1.00)
Aterosclerosi coronarica	118/52,436 (0.0023 %)	20/137,629 (0.00015 %)	15.5 (13.8 to 17.4)	1.34 (1.30 to 1.38)
Coronopatia	177/52,436 (0.0034 %)	103/137,629 (0.00075 %)	4.51 (4.38 to 4.65)	1.02 (1.01 to 1.03)
Infarto del miocardio	363/52,436 (0.0069 %)	604/137,629 (0.0044 %)	1.58 (1.56 to 1.59)	1.00 (0.997 to 1.00)
Eventi embolici e trombotici	1881/ 52,436 (0.036 %)	2914/ 137,629 (0.021 %)	1.69 (1.69 to 1.7)	1.00 (0.999 to 1.00)

C - componente informativa; CI - intervallo di confidenza; ROR - reporting odds ratio; il trattamento (1) rappresenta il primo farmaco indicato nella colonna "Esito"; Il trattamento (2) rappresenta il secondo farmaco indicato nella colonna "Esito". I risultati in grassetto sono statisticamente significativi.

DISCUSSIONE

In questo studio internazionale di farmacovigilanza sugli eventi avversi cardiaci causati da bifosfonati e teriparatide, le aritmie sono l'evento segnalato con maggiore frequenza. Secondo l'analisi di disproporzionalità, l'alendronato e l'acido zoledronico risultano associati ad aterosclerosi coronarica, aritmie cardiache, coronaropatia e fibrillazione atriale, mentre la terapia con teriparatide sembra essere più sicura, in quanto è stata associata solo alla fibrillazione atriale, all'angina e alle aritmie. Tuttavia, nello studio head-to-head, sia l'alendronato che l'acido zoledronico sono stati associati sia ad aterosclerosi coronarica che ad aritmie cardiache e coronaropatia. È importante sottolineare che la teriparatide è utilizzata per un periodo di 18-24 mesi, mentre i bifosfonati sono talvolta utilizzati per anni. Pertanto, il potenziale di sviluppo della malattia coronarica durante l'uso di bifosfonati sembra essere più probabile nel periodo di tempo più lungo. Uno studio condotto nel 2007 ha riportato che i bifosfonati somministrati per via endovenosa (ad esempio, l'acido zoledronico) aumentano la percentuale di fibrillazione atriale nelle donne in postmenopausa (**D.M. Black 2007**), mentre quelli ad uso orale come ad esempio, l'alendronato non sono stati associati a questo effetto. Al contrario, questo studio suggerisce che eventi avversi come la fibrillazione atriale, sono associati

sia al trattamento con acido zoledronico che con l'alendronato. Per quanto riguarda la teriparatide, gli effetti a carico del sistema cardiovascolare non sono stati descritti a fondo. E' noto che l'ormone paratiroideo giochi un ruolo chiave nell'omeostasi del calcio e quindi un'alterazione di quest'ultima potrebbe causare l'insorgenza di aritmie. Inoltre, uno studio recente effettuato sulla valutazione della sicurezza cardiovascolare di teriparatide e abaloparatide, ha fatto emergere che il rischio di eventi cardiovascolari avversi possono essere legati alla classe di farmaci (**Cosman F. 2020**). Alla luce di questi risultati, gli eventi avversi cardiaci della teriparatide possono essere correlati all'alterazione dell'omeostasi dal calcio, anche se i meccanismi con cui può esercitare questo effetto necessitano di ulteriori approfondimenti.

In conclusione, questo studio ha messo in luce diversi eventi avversi cardiaci associati principalmente all'uso di bifosfonati rispetto alla teriparatide. Complessivamente, nonostante l'identificazione di questi rischi, gli effetti terapeutici superano la percentuale di effetti avversi anche se per quel che concerne la teriparatide, si necessita di ulteriori studi.

BIBLIOGRAFIA

D.M. Black, P.D. Delmas, R. Eastell, I.R. Reid, S. Boonen, J.A. Cauley, F. Cosman, P. Lakatos, P.C. Leung, Z. Man, C. Mautalen, P. Mesenbrink, H. Hu, J. Caminis, K. Tong, T. Rosario-Jansen, J. Krasnow, T.F. Hue, D. Sellmeyer, E.F. Eriksen, S.R. Cummings, HORIZON pivotal fracture trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis, Massachusetts Medical Society, N. Engl. J. Med. 356 (18) (2007) 1809–1822. May.

L.N. Moreland-Head, J.C. Coons, A.L. Seybert, M.P. Gray, S.L. Kane-Gill, Use of disproportionality analysis to identify previously unknown drug-associated causes of cardiac arrhythmias using the Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS) database, J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 26 (4) (2021Jul) 341–348.

S., Kelesoglu, Y. Yilmaz, F. Gökay, Y. Simsek, B. Calapkorur, D. Elcik, Atrial electromechanical delay is impaired in patients with primary hyperparathyroidism, Endokrynol. Pol. (2021), <https://doi.org/10.22541/au.160562674.48133610/v1>. May 19

F. Cosman, L.R. Peterson, D.A. Towler, B. Mitlak, Y. Wang, S.R. Cummings, Cardiovascular safety of abaloparatide in postmenopausal women with osteoporosis: analysis from the ACTIVE phase 3 trial, J. Clin. Endocrinol. Metab. 105 (11) (2020 Nov 1).