OSTEOPOROZA – ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM**; ACIDUM ZOLENDRONICUM**; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**; DENOSUMABUM(Prolia)**; TERIPARATIDUM**(original si biosimilar)**

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 21 cod (M003M)

Nota: Pentru DCI Denosumabum (Prolia) si DCI Teriparatidum există protocoale terapeutice separate si nu se prescriu in cadrul Programului national de boli endocrine – tratamentul medicamentos al pacientilor cu osteoporoza

I.INDICAȚIA TERAPEUTICĂ

Osteoporoza este o afecţiune endocrină scheletică, sistemică, silenţioasă şi endemică având următoarele caracteristici conform OMS:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos;
- creşterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calităţii osoase şi creşterea riscului de fractură.

Incidenţa fracturilor este de 2 – 4 ori mai mare la femei decât la bărbaţi, estimându-se că una din trei femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viaţă rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbaţi nu este atât de rară precum se credea. De fapt, mai mult de 20% din toate fracturile de șold apar la bărbați, iar incidența fracturilor vertebrale este de aproximativ jumătate din cea raportată la femei. O treime din fracturile de șold apar la bărbaţi, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbaţi se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical şi socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creşterii rapide a populaţiei vârstnice, făcând din tratamentul preventiv şi curativ o preocupare majoră.

Importanţa clinică a osteoporozei este dată de apariţia fracturilor de antebraţ, de corp vertebral şi de şold. Cea mai gravă este fractura de şold, ca urmare a morbidităţii sale crescute, a mortalităţii care i se asociază şi a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebraţului şi ale părţii superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidităţi considerabile şi, fiind întâlnite mai des decât fracturile de şold, au consecinţe dificile şi de durată asupra calităţii vieţii. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puţin importante.

Factorii de risc pentru fractura osteoporotică includ (dar nu se limitează la) creșterea vârstei, sexul feminin, postmenopauză pentru femei, hipogonadism sau insuficiență ovariană prematură, greutate corporală scăzută, antecedente de fractură de șold parentală, fond etnic, fractură vertebrală clinică sau morfometrică anterioară, fractură anterioară datorată unui traumatism minim (adică fractură osteoporotică anterioară), artrită reumatoidă, fumat curent, consum de alcool (3 sau mai multe băuturi pe zi), densitate minerală osoasă scăzută (DMO), deficiență de vitamina D, aport scăzut de calciu, hipercifoză, cădere și imobilizare

Un alt factor de risc pentru fractura osteoporotică este utilizarea pe termen lung a anumitor medicamente, cele mai frecvent implicate fiind glucocorticoizii, anticoagulantele, anticonvulsivantele, inhibitorii aromatazei, medicamentele chimioterapeutice ale cancerului și agoniștii hormonilor care eliberează gonadotropina.
Osteoporoza este o problemă de sănătate publică în continuă creștere, cu consecințe majore asupra stării de sănătate a populației vârstnice care are un important impact asupra calității vieții pacienților pe de o parte, pe de altă parte impact considerabil social și economic.
Obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă in:

1. Reducerea riscului de fractură asociate acestei boli
2. Imbunătățirea calității vieții pacienților diagnosticați cu osteoporoză

Evaluarea calității osoase este foarte importantă pentru stabilirea managementului pacienților cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinanților acesteia este dificil de realizat în mod curent, cu excepția markerilor turnoverului osos și a determinării densității minerale osoase, în absența unei fracturi de fragilitate în istoricul pacientului, determinarea DMO este cel mai eficient predictor al riscului de fractură, fiind cunoscut ca standard de aur util atât pentru diagnostic, cat si pentru stabilirea riscului de fractură și monitorizarea terapiei.

Cea mai fiabilă metodă de evaluare a DMO este DXA (absorbţiometria dual㠠cu raze X). Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a definit osteoporoza exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviaţii standard faţă de media adultului tânăr de acelaşi sex

Definiția OMS a osteoporozei

Normal	Scor T>-1 DS
Osteopenie	Scor T intre -1 si -2,5DS
Osteoporoză	Scor T≤-2,5DS
Osteoporoza severa sau instalata	Scor T≤-2,5DS cu fractură de fragilitate

Stratificarea pacientilor în funcție de riscul de fractura- metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică:

Risc foarte crescut de fractură au pacienții cu:
- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel putin 12 luni de la initierea unui tratament antiosteoporotic
- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
- scor T< -3 DS (la nivelul coloanei lombare, sold total sau colul femural; treimea distala a radiusului poate fi luata in calcul in cazuri selectate, cand evaluarea densitometrica a regiunilor menționate nu este posibila sau este alterata major)
- probabilitate foarte mare de fracturã in urma evaluarii prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fracturã accesat pe https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat in anexa 1.

Risc crescut de fractură au următorii pacienți: femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani și unul din următorii factori de risc:
- fractură de fragilitate in antecedente
- scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
- scor T intre -1 și -2,5 DS și probabilitate mare de fractura prin calcularea FRAX-ului(vezi anexa 1)

Risc scăzut de fractură au pacienții femei în postmenopauză sau barbati peste 50 de ani:
- fără fracturi
- cu scor T > - 2,5 DS și probabilitate mică de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1).

Evaluarea DMO prin DXA trebuie făcută la următoarele categorii de pacienţi:
- Toate femeile cu vârsta de 65 de ani sau peste
- Toate femeile aflate în postmenopauză:
    - Cu antecedente de fracturi de fragilitate

- Cu osteopenie sau osteoporoză identificată radiografic
- În caz de începere sau administrarea terapiei sistemice pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)

- Alte femei perimenopauzale sau postmenopauzale cu factori de risc pentru osteoporoză dacă se iau în considerare intervențiile farmacologice:
  - Greutate corporală redusă (indice de masă corporală <20 kg / m2)
  - Terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)
  - Antecedente familiale de fractură osteoporotică
  - Menopauză precoce
  - Fumatul actual
  - Consumul excesiv de alcool
- Osteoporoză secundară
- Bărbați peste 70 ani

Managementul osteoporozei include:
- Măsuri generale privind exercițiul fizic şi prevenția căderilor
- Nutriţie adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu şi vitamina D; in cazul afectarii functiei renale (pacienti peste 65 de ani, IRC moderata sau severa) este recomandat inlocuirea suplimentelor de colecalciferol cu metaboliți activi ai vitaminei D (alfacalcidol, calcitriol)
- Tratament farmacologic.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT IN TRATAMENT ANTIOSTEOPOROTIC

1. CRITERII DE INCLUDERE

a) Pacienţi (femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani) diagnosticaţi cu osteoporoză: scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS
b) Pacienți cu fractură osteoporotică vertebrală sau de șold

c) Pacienți cu scor T între -1 și -2,5 DS și fractură de fragilitate la nivelul humerusului (în zona proximală), pelvis, antebraț
d) Pacienți cu scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate mare de fractură majora osteoporotica (prin calcularea FRAX-ului) peste limita superioară a intervalului de risc echivalent cu prezența unei fracturi de fragilitate (calculată prin simulare pe FRAX sau vezi anexa 1 coloana risc crescut) **.**

Factorii de risc inclusi in calculatorul FRAX sunt urmatorii, cu definițiile aferente (acestea pot fi accesate si pe pagina FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro)

Factorii de risc incluşi în calcularea FRAX (WHO)	**Caracteristici**
Vârsta	>40 ani
Sexul	
IMC (indice de masă corporală)	Calculat în baza înălțimii (cm) și a greutății corporale (kg)
Istoric familial de fractură de şold	Fractura de şold la unul dintre părinţi
Fractura de fragilitate în antecedente	Inclusiv fractura vertebrala la radiografie
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici ≥ 7,5 mg/zi prednison sau echivalent
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent

Consumul de alcool	Mai mult sau egal 3 unităti pe zi
Osteoporoza secundară	Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauza precoce, malnutriţie cronică, malabsorbţie, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

FRAX® estimeaza o probabilitate la 10 ani de fractură de șold și osteoporotică majorã (șold, coloană vertebrală, humerus sau antebraț). Scorul FRAX se va calcula incluzând densitatea minerală osoasă la nivelul șoldului si factorii de risc clinici în calculatorul disponibil pe pagina de web: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau tabelele diponibile pe pagina: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf
Interpretarea scorului FRAX se va face în contextul țării noastre (anexa 1).

Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului antiosteoporotic (nu mai vechi de 6 luni):

- examinare clinică completă
- evaluarea factorilor de risc de fractură
    - Determinarea DMO prin DXA
    - Determinarea riscului de fractură majoră osteoporotică la 10 ani prin FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf) interpretarea acestuia va face în contextul caracteristicilor țării noastre (vezi anexa 1)

- hemoleucograma completă
- analize biochimice – calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, rata filtrarii glomerulare, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină; 25 (OH) vitamina D serică
- markerii biochimici ai turnoverului osos în cazuri selectate.

Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcţie de caz:

- TSH, fT4
- Parathormon seric
- cortizol liber urinar sau teste adiţionale statice şi dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului
- LH, FSH, prolactină, estradiol la femeie, testosteron la bărbat
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză

2. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienţii cu contraindicaţii sau intoleranţi la tratamentul cu agenţi terapeutici antiosteoporotici – conform RCP pentru fiecare agent terapeutic anti-osteoporotic.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

III. TRATAMENT

Tratamentele farmacologice pentru osteoporozã includ:

- **Bifosfonați**: alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat
- **Hormoni peptidici**: teriparatid, calcitonină (recomandată doar pentru controlul durerii în fractura osteoporotică recentă)
- **Estrogeni** (sub forma de terapie hormonală de menopauză), tibolon (STEAR, pentru femeile aflate în postmenopauză), raloxifen (SERM, pentru femeile aflate în postmenopauză)
- **Anticorpi monoclonali**: Denosumab(Prolia)

Calciul din dietă și suplimentar, precum și vitamina D sunt, de asemenea, utilizate pentru tratament.

Terapii antirezorbtive: bifosfonatii, denosumab(Prolia), estrogenii, STEAR, SERM
Terapie anabolică: teriparatidul

Teriparatidul și denosumabul(Prolia) se vor administra conform protocoalelor terapeutice aprobate.

Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale, în funcție de stratificarea gradului de risc de fractură (adaptat dupa Kanis JA, Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):1-12).

	Risc scăzut	**Risc crescut**	**Risc foarte crescut**
Măsuri dietetice, calciu, 5lendro D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D
Exerciții fizice	Exerciții fizice adecvate	Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor	Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor
Tratament	Modificări ale stilului de viață Se poate lua în calcul terapia hormonală de menopauză, STEAR sau SERM	Terapie antirezorbtivă (bifosfonați, denosumab (Prolia)[1])	Terapie antirezorbtivă (denosumab (Prolia)[1], zoledronat, 5lendronate, risedronat)/ Terapie anabolică (teriparatidul[1]) urmată de antirezorbtiv osos

[1]Denosumab (Prolia) și teriparatid se prescriu conform protocoalelor specifice.

IV. CONTRAINDICAȚII

A se consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare agent terapeutic parte din arsenalul farmacologic al osteoporozei

V. ATENȚIONARI ȘI PRECAUȚII

Osteonecroza de mandibula (ONM) definită ca prezența osului expus în regiunea maxilo-facială care nu s-a vindecat în decurs de 8 săptămâni după identificarea de către un profesionist din domeniul sănătății.
Factorii de risc includ afecțiuni patologice dentare, invazive, proceduri dentare și igienă dentară deficitară. Un examen oral trebuie făcut la pacienții care sunt luați în considerare pentru tratament cu agenti anti-rezorbtivi (bifosfonați, denosumab).

Fractura atipica de femur (FAF) definită ca fractura subtrohanteriană, eveniment care pare a fi asociat cu utilizarea bifosfonaților pe termen lung, (terapie > 5 ani)

Este important de menționat că numărul de fracturi care sunt prevenite prin tratamentul antirezorbtiv depășește cu mult riscul de ONM sau FAF.

După o terapie de peste 3 – 5 ani cu bifosfonaţi, pacientul este re-evaluat privind riscul său de fractură. Dacă acesta este scăzut se poate recomanda o pauză de tratament, cu re-evaluare anuală a pacientului, pentru a verifica posibila scădere a masei osoase și creșterea riscului de fractură, situație în care se recomandă reluarea terapiei antiosteoporotice. Dacă riscul de fractură rămâne crescut, se recomandă înlocuirea cu un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

Durata totală maximă a tratamentului cu teriparatid trebuie să fie de 24 luni.
Tratamentul de 24 luni cu teriparatid nu trebuie repetat de-a lungul vieţii unui pacient.
După încetarea tratamentului cu teriparatid, este recomandată terapie cu un agent antirezorbtiv, cum ar fi denosumab, bifosfonați, sau raloxifen, pentru a preveni pierderea masei osoase și a eficacității anti-fracturare (vezi protocolul specific cu Teriparatid).

Dacă tratamentul cu denosumab este întrerupt, pacienții trebuie trecuți pe o terapie antirezorbtivă alternativă (vezi protocolul specific Denosumab).

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

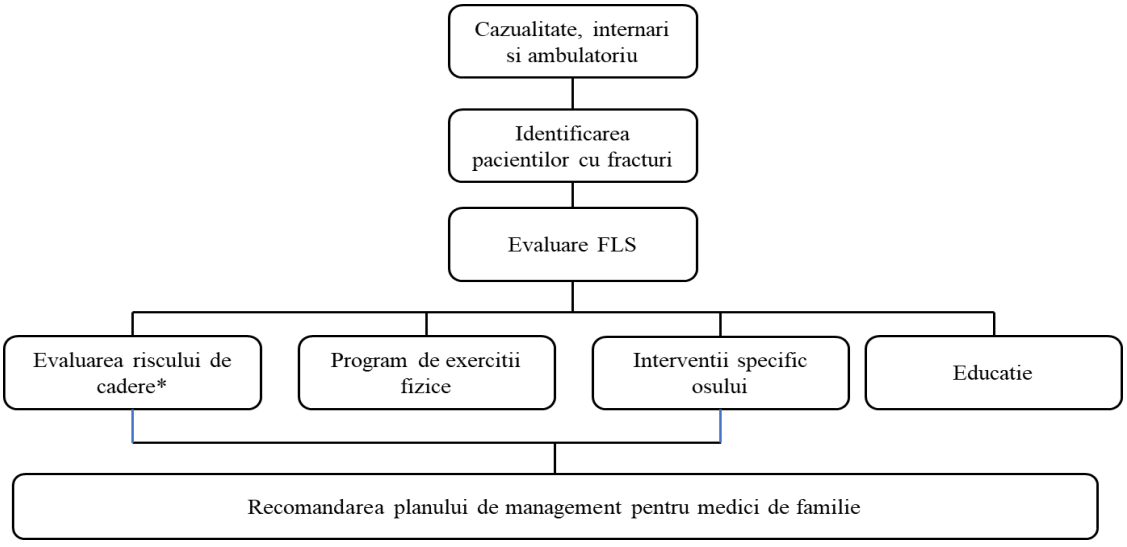
Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor intitiati pe tratament cu agenţi terapeutici antiosteoporotici in cadrul programul national de boli endocrine –vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

- **evaluare DXA la 1-2 ani** sau în funcție de decizia medicului curant, de preferat pe același aparat
- analize biochimice – calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină la 6 luni

Diagnosticul şi urmărirea evoluţiei pacienţilor cu osteoporoză se face numai prin **DXA**, (densitometria osoasă cu ultrasunete nu constituie un criteriu de diagnostic al osteoporozei, deci de introducere în program, fiind doar o investigaţie de screening, care poate orienta către riscul de fractură).

Serviciile de urmărire și tratament multidisciplinare (denumite în continuare Fracture Liaison Services – FLS) sunt programe de coordonare a osteoporozei și programe de îngrijire, care oferă un sistem de evaluare și gestionare a femeilor și bărbaților în vârstă care au suferit o fractură de fragilitate. Aceste centre de expertiză trebuie să se formeze și în România, deoarece majoritatea pacienților care prezintă fracturi de fragilitate nu beneficiază de o evaluare și tratament adecvat; aceste centre specializate abordează într-un mod sistematic și integral: identificarea cazurilor, evaluarea riscului de fracturi suplimentare și necesitatea unui tratament. Un coordonator dedicat trebuie să lucreze îndeaproape cu pacientul, medicul de asistență primară, departamentul de ortopedie și traumatologie, specialistul endocrinolog, reumatolog, etc.



VII. CRITERII PENTRU SCHIMBAREA AGENTULUI TERAPEUTIC

În condiţiile ineficienţei terapeutice definite ca:

- apariția unei fracturi de fragilitate după cel puțin un an de tratament
- scor T mai mic comparativ cu cel inițial, cu pierdere de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin

evaluări seriate DXA ale densității minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC –least significant changes –modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

se va schimba produsul, condiţie valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

Întreruperea tratamentului în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului endocrinolog, ținând cont de întreaga conduită de tratament urmată de fiecare pacient.

În cazul unei complianţe scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

VIII. MEDICI PRESCRIPTORI

Iniţierea şi continuarea tratamentului pentru pacientii inrolati in Programul national de boli endocrine se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din unitatile de specialitate prin care se deruleaza acest program.Pentru acidum alendronicum, acidum risedronicum si combinatii (acidum alendronicum + colecalciferolum) care se pot prescrie si pe sublista B din anexa la HG nr 720/2008 republicata cu modificarile si completarile ulterioare, medicii de familie pot continua tratamentul pe baza de recomandare medicală (in baza scrisorii medicale), situatie in care pacientul **nu mai beneficiaza de aceste medicamente in cadrul Programului national de boli endocrine.**

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women**. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3-44.
2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2020 May;26(Suppl 1):1-46.
3. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1595-1622.

Anexa 1

Categoria de vârstă (ani)	PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂBAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru *fractura majoră osteoporotică* este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)	PROBABILITATE FOARTE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX **(riscul calculat pentru *fractura majoră osteoporotică* este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)**
50-54	**5,8**	**7**
55-60	**7,1**	**8,5**
60-64	**8,7**	**10,5**
65-69	**10**	**12**
70-74	**12**	**14,4**
75-79	**13**	**15,6**
80-84	**14**	**16,8**
peste 85	**12**	**14,4**

”