

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

Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 pacienților cu osteoporoza

I.INDICAȚIA TERAPEUTICĂ

Osteoporoza este o afecțiune endocrină scheletică, sistemică, silențioasă și endemică având următoarele caracteristici conform OMS:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii țesutului osos;
- creșterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calității osoase și creșterea riscului de fractură.

Incidența fracturilor este de 2 – 4 ori mai mare la femei decât la bărbați, estimându-se că una din trei femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viață rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbați 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 bărbați, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbați se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical și socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creșterii rapide a populației vârstnice, făcând din tratamentul preventiv și curativ o preocupare majoră.

Importanța clinică a osteoporozei este dată de apariția fracturilor de antebraț, de corp vertebral și de șold. Cea mai gravă este fractura de șold, ca urmare a morbidității sale crescute, a mortalității care i se asociază și a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebrațului și ale părții superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidități considerabile și, fiind întâlnite mai des decât fracturile de șold, au consecințe dificile și de durată asupra calității vieții. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puțin 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, anticoagulatele, anticonvulsivantele, inhibitorii aromatazei, medicamentele chimioterapeutice ale cancerului și agonisții 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 în:

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

Evaluarea calității osoase este foarte importantă pentru stabilirea managementului pacienților cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinantilor 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, cât și pentru stabilirea riscului de fractură și monitorizarea terapiei.

Cea mai fiabilă metodă de evaluare a DMO este DXA (absorbțimetria duală cu raze X). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit osteoporoza exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviații standard față de media adultului tânăr de același sex

Definiția OMS a osteoporozei

Normal	Scor T > -1 DS
Osteopenie	Scor T între -1 și -2,5 DS
Osteoporoză	Scor T ≤ -2,5 DS
Osteoporoză severă sau instalată	Scor T ≤ -2,5 DS cu fractură de fragilitate

Stratificarea pacienților în funcție de riscul de fractură- 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 puțin 12 luni de la inițierea 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 distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menționate nu este posibilă sau este alterată major)
- probabilitate foarte mare de fractură în urma evaluării prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fractură 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 în anexa 1.

Risc crescut de fractură au următorii pacienți: femeii în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani și unul din următorii factori de risc:

- fractură de fragilitate în antecedente
- scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
- scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate mare de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)

Risc scăzut de fractură au pacienții femeii în postmenopauză sau bărbați 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 pacienți:

- 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 $<20 \text{ kg} / \text{m}^2$)
 - 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 și prevenția căderilor
- Nutriție adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu și vitamina D; în cazul afectării funcției renale (pacienți peste 65 de ani, IRC moderată sau severă) este recomandat înlocuirea suplimentelor de colecalciferol cu metaboliți activi ai vitaminei D (alfacalcidol, calcitriol)
- Tratament farmacologic.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT ANTIOSTEOPOROTIC

1. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienți (femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani) diagnosticați cu osteoporoză: scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS
- Pacienți cu fractură osteoporotică vertebrală sau de șold
- Pacienți cu scor T între -1 și -2,5 DS și fractură de fragilitate la nivelul humerusului (în zona proximală), pelvis, antebraț
- Pacienți cu scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate mare de fractură majoră osteoporotică (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 incluși în calculatorul FRAX sunt următorii, cu definițiile aferente (acestea pot fi accesate și pe pagina FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro>))

Factorii de risc incluși 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 șold	Fractura de șold la unul dintre părinți
Fractura de fragilitate în antecedente	Inclusiv fractura vertebrală la radiografie
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici $\geq 7,5 \text{ mg/zi}$ prednison sau echivalent
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent

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

FRAX® estimează o probabilitate la 10 ani de fractură de șold și osteoporotică majoră (șold, coloană vertebrală, humerus sau antebraț). Scorul FRAX se va calcula incluzând densitatea minerală osoasă la nivelul șoldului și factorii de risc clinici în calculatorul disponibil pe pagina de web: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau tabelele disponibile 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 și obligatorie pentru inițierea 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 filtrării 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 inițierea tratamentului cu agenți terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcție de caz:

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

2. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienții cu contraindicații sau intoleranți la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici – conform RCP pentru fiecare agent terapeutic anti-osteoporotic.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. TRATAMENT

Tratamentele farmacologice pentru osteoporoză 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 antirezorbitive: 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 după 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
Măsurile dietetice, calciu, 5lendre 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, 5lendronat, risedronat)/ Terapie anabolică (teriparatidul ¹) urmată de antirezorbtiv osos

¹Denosumab (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 agenți anti-rezorbtivi (bifosfonați, denosumab).

Fractura atipică 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 bifosfonați, 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 vieții 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

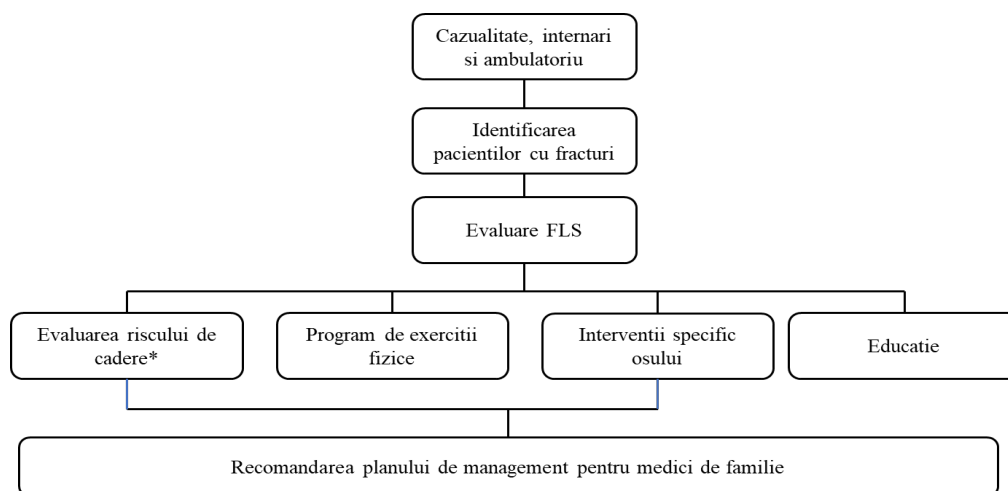
Reevaluările pentru monitorizarea pacienților inițiați pe tratament cu agenți terapeutici antiosteoporotici în cadrul programul național de boli endocrine –vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

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 și urmărirea evoluției pacienților 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 investigație 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 condițiile ineficienței 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, condiție valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

Întreruperea tratamentului în cazul unor reacții 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 complianțe scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

VIII. MEDICI PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului pentru pacienții înrolați în Programul național de boli endocrine se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din unitățile de specialitate prin care se derulează acest program. Pentru acidum alendronicum, acidum risedronicum și combinații (acidum alendronicum + colecalciferolum) care se pot prescrie și pe sublista B din anexa la HG nr 720/2008 republicată cu modificările și completările ulterioare, medicii de familie pot continua tratamentul pe baza de recomandare medicală (în baza scrisorii medicale), situație în care pacientul **nu mai beneficiază de aceste medicamente în cadrul Programului național 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 FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru <i>fractura majoră osteoporotică</i> este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)	PROBABILITATE FOARTE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru <i>fractura majoră osteoporotică</i> 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