

TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)

Osteoporoza reprezintă o problemă majoră de sănătate publică cu impact atât medical și social la nivel individual, cât și economic, la nivel național.

Osteoporoza este o afecțiune endocrină scheletică, cu caracter endemic caracterizată prin modificări osoase cantitative și calitative:

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

Osteoporoza este o afecțiune silențioasă până la apariția complicațiilor, și anume a fracturilor de fragilitate ce apar în urma acțiunii unor forțe mecanice care în mod obișnuit nu ar produce fracturi. Cele mai frecvente sunt fracturile de antebraț, corpi vertebrale și de sold.

Complicațiile cele mai grave aparțin fracturilor de sold, datorită morbidității și mortalității crescute, precum și a costurilor ridicate pentru serviciile de sănătate.

Osteoporoza poate fi prevenită și tratată înainte de apariția primei fracturi. O fractură vertebrală crește de 5 ori riscul de producere a altor fracturi vertebrale și de 2-3 ori riscul fracturii de sold sau altor fracturi nonvertebrale.

Chiar în condițiile producerii primei fracturi, există terapii eficiente care reduc riscul crescut al următoarelor fracturi.

I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la:

1. Pacienții cu osteoporoza severă (risc crescut de fractură): femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism, care au:

- scor T ≤ -2,5 și una sau mai multe fracturi de fragilitate

2. Pacienții (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoza severă (risc crescut de fractură) la care tratamentul antiresorbțiv este contraindicat, sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse;

3. Pacienți (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoza severă (risc crescut de fractură) în condițiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbțiv:

- apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului sau
- pierderea de masă osoasă măsurată prin DXA* > 8% repetată la ≥ 1 an.
(* examenul DXA trebuie efectuat la același aparat)

4. Pacienții (femei, bărbați) cu osteoporoza asociată tratamentului sistemic cu glucocorticoizi: Prednison ≥ 5 mg (sau alți glucocorticoizi în doze echivalente) pentru o perioadă ≥ 3 luni, și care au:

- Scorul T ≤ -2,5
sau
- Scor T între -1 și -2,5 plus una din următoarele:

- o fractura de fragilitate
sau
- minim 3 alti factori de risc clinic (FRAX) din tabel.

5. Pacienti (femei in postmenopauza, barbati >50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoza severa (risc crescut de fractura) care au primit terapie antiresorbtiva minim 5 ani si care au:

- Scor T \leq -3 sau
- Scor T intre -2,5 si -2,9 si asociaza alti 3 factori de risc din tabel.

Factorii de risc inclusi in calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Varsta	> 65 ani la femei > 70 ani la barbati
IMC	sub 18,5
Fractura de fragilitate (fracturi clinice si/sau fracturi asimptomatice)	Fractura spontana sau la traumatisme minime aparuta in perioada de adult, dupa 50 ani
Istoric familial de fractura de sold	Fractura de sold la unul dintre parinti
Fumatul activ	Pacient fumator in prezent
Artrita reumatoida	Diagnostic confirmat
Osteoporoza secundara	Pacientul prezinta o afectiune asociata cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfecta, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauza precoce (<45 ani), malnutritie cronica, malabsorbtie, boala hepatica cronica.

Consumul de alcool Peste 3 unitati/zi	Daca pacientul consuma > 3 unitati de alcool zilnic.O unitate de alcool are variatii minime in diferite tari, de la 8-10g alcool (echivalentul este un pahar standard de bere (285ml),o singura masura de tarie (30 ml), un pahar mediu de vin(120ml), sau o masura de aperitiv (60ml).
Corticoterapie orala cu ≥ 5 mg/zi Prednison pentru ≥ 3 luni	

II. Criteria de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

1. Pacienti tratati cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizeaza o singura data in viata.
2. Lipsa de raspuns la tratamentul cu Teriparatidum definita prin:
 - aparitia unei fracturi de fragilitate dupa minim 12 luni de la initierea tratamentului;
 - scaderea scorului T fata de valoarea initiala (la acelasi aparat, in acelasi loc) masurat la minim 12 luni de la initierea terapiei.
3. Pacienti non-complianti la tratament cu Teriparatidum (discontinuitati ale terapiei)
4. Pacienti cu contraindicatii conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
 - copii si adolescenti (cu varsta sub 18 ani) sau la adulti tineri cu cartilaje epifizare deschise;
 - hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipientii;
 - sarcina si alaptarea;
 - hipercalcemie preexistenta;
 - hiperparatiroidismul;
 - insuficienta renala severa;
 - boli osoase metabolice (incluzand hiperparatiroidismul si boala osoasa Paget), altele decat osteoporoza primara sau osteoporoza indusa de tratamentul cu glucocorticoizi;
 - cresteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
 - radioterapie scheletala anterioara sau radioterapie prin implant; x pacientii cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

III. Medici prescriptori pentru tratamentul cu medicamente corespunzatoare

DCI Teriparatidum

Initierea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din centrele:

- a) Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon" București;
- b) Spitalul Clinic de Urgență Elias București;
- c) Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj;
- d) Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sfântul Spiridon" Iași;
- e) Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara;
- f) Spitalul Clinic Județean Mureș;
- g) Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu;
- h) Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov;
- i) Spitalul Județean de Urgență Pitești;
- j) Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova;
- k) Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad;
- l) Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța;
- m) Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea;
- n) Spitalul Județean de Urgență Piatra Neamț;
- o) Spitalul Județean de Urgență Râmnicu Vâlcea;
- p) Spitalul Județean de Urgență "Sfântul Ioan cel Nou" Suceava;
- q) Spitalul Județean de Urgență Sfântu Gheorghe;
- r) Spitalul Județean de Urgență Târgoviște;
- s) Spitalul Județean de Urgență Târgu Jiu;
- t) Spitalul Județean de Urgență Zalău;
- u) Spitalul Județean de Urgență Brăila;
- v) Spitalul Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei" Galați;
- w) Spitalul Județean de Urgență Baia Mare;
- x) Spitalul Județean de Urgență "Mavromati" Botoșani;
- y) Spitalul Județean de Urgență Bistrița-Năsăud;
- z) Spitalul Județean de Urgență Bacău;
- aa) Spitalul Municipal Câmpulung Muscel;
- ab) Spitalul de Cardiologie Covasna;
- ac) Spitalul Județean de Urgență Deva;
- ad) Spitalul Județean de Urgență Ploiești;
- ae) Spitalul Județean de Urgență Miercurea Ciuc,
- af) Spitalul Județean de Urgență Tulcea cu experiență în administrarea, monitorizarea și raportarea rezultatelor la tratamentul cu teriparatidum;

Continuarea tratamentului se poate face și de către medicii cu specialitatea **endocrinologie** din teritoriu, în **baza scrisorii medicale**.

IV. Alte recomandari:

- Pentru initierea terapiei, medicul curant trebuie sa corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populatiei privind boala, importanta terapiei, costurilor si necesitatii compliantei, etc.
- Trebuie minimizati factorii ce cresc riscul de cadere: deficit vizual, boli neurologice, medicatie psihotropă, malnutritie, deshidratare, incontinența urinară cu mictiuni imperioase, covorase si incaltari alunecoase, iluminare insuficientă a locuintei, obstacole pe caile de deplasare in locuinta, fumatul, consumul de alcool.

V. MONITORIZARE

a) Documente/investigatii obligatorii la INITIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog din centrele universitare;
2. DXA coloana si/sau DXA sold. In conditiile imposibilitatii masurării BMD la nivelul coloanei lombare si soldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);
3. Imagistica – pentru documentarea diagnosticului de fractura vertebrala (radiografie simpla, morfometrie vertebrala pe scanare DXA, RMN, CT);
4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
5. Tratament anterior pentru osteoporoza daca este cazul;
6. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoza severa si excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie functie de metoda laborator):
 - fosfataza alcalina;
 - calcemie;
 - PTH;
 - 25OH vitamina D (trebuie sa fie ≥ 30 ng/ml);
 - cortizol plasmatic;
 - TSH, FT4;
 - osteocalcina si cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet efectuat in centrele în care s-a inițiat tratamentul, care sa contina examen

- clinic, inclusiv chestionare calitatea vietii;
2. Evaluare morfometrica (prin aceeasi metoda ca si prima data);
 3. DXA coloana si/sau DXA sold sau antebrat (33% radius);
 4. Evaluare biochimica:
 - fosfataza alcalina;
 - calcemie;
 - PTH;
 - 25OH vitamina D (trebuie sa fie ≥ 30 ng/ml); λ osteocalcina, cross-laps.

NOTA 1:

- Medicul care continuă prescrierea va face evaluare periodica clinica si biochimica la 3, 6, 9 luni in functie de caz, cu supravegherea tolerantei terapiei si asigurarea

compliancei, pacientul trebuind sa prezinte pen-urile folosite, dovada a compliancei la tratament

- Medicul curant are obligatia de a intrerupe tratamentul la pacienti daca:

- **identifica criteriile de excludere;**
- **au dezvoltat reactie adversa, eveniment ce impiedica eventuala continuare a tratamentului;**
- **in caz de necompliance a tratamentului**

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAMUL „TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZA ”

1. Categoriile de pacienți eligibili :

-pacienti diagnosticati cu osteoporoza: scor T sub -2,5 DS astfel :

CRITERII DE INCLUDERE IN PROGRAM

Medicament	DEXA Scor T sub	Fracturi de fragilitate*
Acidum Alendronicum	- 2,7 DS	
Alendronat + vitamina D3	- 2,7 DS	
Acidum Zolendronicum	- 2,7 DS	
Acidum Risedronicum	- 2,7 DS	
Acidum Ibandronicum	- 2.7 DS	Administrare orala si i.v.
Strontiu Ranelatum	- 2,7 DS	
Teriparatide	$\leq 2,7$ DS	Fara raspuns la alte terapii antiosteoporotice
Raloxifen	- 2,5 DS	

Alfacalcidol	- 2,5 DS	
Calcitriol	- 2,5 DS	
Calcitonina	- 2,5 DS	
Estradiol	Histerectomie totala	
Estradiol + Dienogest	Insuficienta ovariana precoce + 3-5 ani postmenopauza	
Tibolon	- 2,5 DS	

* Daca finantarea nu va permite, vor fi introduse cu prioritate in Program pacientele care prezinta si fracturi de fragilitate.
Criteriile de includere in program pot fluctua in functie de bugetul alocat.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului antiosteoporotic:

- examinare clinica completa;
- evaluarea factorilor de risc;
- determinarea DMO prin DEXA;
- hemoleucograma completa;
- analize biochimice -calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinina, ionogramasanguina, calciuria, fosfataza alcalina; - markerii biochimici ai turnoverului osos.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente in dosarul pacientului pentru initierea tratamentului cu agenti terapeutici antiosteoporotici daca se suspecteaza o cauza secundara de osteoporoza prin determinarea in functie de caz :

- TSH, FT4;
- Parathormon seric;
- 25 (OH) vitamina D serica;
- cortizol liber urinar sau teste aditionale statice si dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului;
- LH, FSH, prolactina, estradiol la femeie, testosteron la barbat ; - alte teste pentru cauze secundare de osteoporoza.

II. Criterii de prioritizare pentru programul „TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZA ”

- pacientele care prezinta fracturi de fragilitate sau cumul de factori de risc.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENTI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonatii (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de strontiu, agenti derivati din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul. Schema de administrare este specifica fiecarui produs in parte conform recomandarilor medicale.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENTI ANTIOSTEOPOROTICI :

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici antiosteoporotici vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**.

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

- evaluare DEXA anuală;
- markeri de turnover osoasă la 6 luni;
- analize biochimice -calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinina, ionogramasanguină, calciuria, fosfataza alcalină.

Diagnosticul și urmărirea evoluției pacienților cu osteoporoză se face numai prin tomografică osoasă (echodensitometria osoasă nu constituie un argument de introducere în program, fiind doar o investigație de screening cu rezultate relative). Aparatele DEXA necesită a fi calibrate periodic și folosite doar de cei care au certificate de competență și aviz de CNCAM. De asemenea, sunt cazuri în care un diagnostic corect necesită completarea investigațiilor prin determinarea markerilor osoși: 25-OH vitamina D, osteocalcina, fosfataza alcalină, beta-crosslaps, etc.

Diagnosticul și eficiența terapiei se controlează prin DXA făcută anual.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENTI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI :

1. Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici – vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
2. apariția reacțiilor adverse la tratament - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
3. complianța scăzută la tratament și monitorizare .
4. durata terapiei peste 3 – 5 ani pentru bifosfonati și 18 luni pentru teriparatid.

În condițiile unei eficacități terapeutice minimale (scor T staționar) sau ineficiența terapeutică (scor T mai mic comparativ cu cel inițial) se va schimba produsul , condiție valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

**COMISIA DE DIABET SI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SANATATII
PUBLICE**