

CAPITOLUL 8:

TRATMENTUL FARMACOLOGIC AL OSTEOPOROZEI

Dr. Cristina Capatina, medic primar endocrinolog, doctor in stiinte medicale, Institutul National de Endocrinologie "C.I.Parhon"; asistent universitar, catedra Endocrinologie I "C.I.Parhon" / UMF "Carol Davila"

8.1 Bifosfonații

8.2. Modulatori selectivi ai receptorului estrogenic (SERM)

8.3 Denosumab

8.4 Teriparatid

8.5 Alte (ranelat de stronțiu, calcitonina)

8.6 Terapii de viitor (inhibitori ai sclerostinei, cathepsina K etc)

8.7. Monitorizarea tratamentului

8.1 Bifosfonații

Bifosfonații sunt clasa de medicamente cea mai utilizată în tratamentul osteoporozei. Cei mai utilizați sunt cei cu administrare orală respectiv alendronatul sodic și risedronatul.

Alendronatul se administrează în doză de 10 mg/zi continuu sau, mult mai frecvent, 70 mg odată pe săptămână, singur sau în combinații cu colecalciferol 2800 UI sau 5600 UI. Este aprobat pentru tratamentul osteoporozei postmenopauză, al osteoporozei cortizonice precum și pentru osteoporoza la bărbați. Administrarea sa reduce atât incidența fracturilor vertebrale (cu 50%) cât și pe a celor de șold- vezi tabelul nr 7.

Medicament	Indicație		Scăderea riscului de fractură			Comentarii
	Prevenție	Tratament	Vertebrală	Non-vertebrală	Șold	
Agenti antiresorbtivi						
Alendronat	da	da	da	da	da	Administrare orală săptămânală
Ibandronat	da	da	da	-	-	Administrare orală (lunar) sau iv (la 3 luni)
Risedronat	da	da	da	da	da	Administrare săptămânală sau lunară
Zoledronat	-	da	da	da	da	Administrare iv anuală
Raloxifen	Da	da	da	-	-	Prevenție cancer mamar Creșterea incidenței trombozei venoase profunde
Calcitonină	-	da	da	-	-	Eficacitate redusă Utilizabilă timp limitat
Denosumab	-	da	da	da	da	Injectabil la 6 luni Permis în insuficiența renală
Estrogeni	da	-	da	da	da	Raport risc/beneficiu defavorabil
Agenti anabolici						
Teriparatid	-	da	da	da	-	Injectabil subcutanat zilnic Utilizabil timp limitat

Tabel nr 7. Mijloace de tratament farmacologic disponibile pentru managementul osteoporozei

Risedronat (disponibil sub formă de comprimate de 5 mg cu administrare zilnică, 35 mg cu administrare săptămânală sau 75 mg în două zile consecutive ale lunii) este folosit în tratamentul osteoporozei postmenopauză și a celei glucocorticoid-induse. Administrarea sa este dovedită a reduce incidența fracturilor vertebrale (cu cca 50%) și non-vertebrale (cu cca 33%).

Ibandronatul poate fi administrat oral lunar (150 mg/lună) – acest mod de administrare a dovedit o eficiență mai mare în creșterea DMO și reducerea turnoverului osos decât administrarea orală zilnică (2.5 mg/zi). La pacienții cu intoleranță digestivă la administrarea orală se utilizează administrarea intravenoasă (3 mg la fiecare 3 luni), superioară ca eficiență. Administrarea sa se asociază cu reducerea riscului de fractură dar nu sunt dovezi privind reducerea riscului de fractură de șold.

Administrarea orală a bifosfonaților trebuie să se facă a jeun, cu o cantitate suficientă de apă și cu evitarea clinostatismului minim 30 de minute (pentru a scădea riscul de reacții adverse esofagiene). Întrucât ingestia concomitentă de alimente sau medicamente scade suplimentar biodisponibilitatea bifosfonaților, se recomandă ca după administrare să se amâne cu minim 30-60 de minute alimentarea sau administrarea altor medicamente.

Forma de administrare intravenoasă este disponibilă pentru ibandronat și **acid zoledronic**. Administrarea intravenoasă a ibandronatului este bine tolerată în majoritatea cazurilor însă în cazul acidului zoledronic (administrat în perfuzie intravenoasă o dată pe an) apar frecvent reacții adverse la administrare astfel că aceasta trebuie făcută numai sub supraveghere. Pacientul trebuie să fie bine hidratat, cu metabolism fosfocalcic normal iar reacții adverse relative frecvente sunt cele de tip reacție de fază acută (mialgii, artralgii, febră, cefalee etc). Administrarea zoledronatului se face intravenos, anual, într-o doză de 5 mg per administrare și se asociază cu scăderea cu 70% a riscului de fracturi vertebrale și cu 40% pentru cele de șold.

Administrarea pe cale orală a acestei clase de medicamente este contraindicată la pacienți cu boala activă a tractului digestiv superior. Dacă în cursul administrării apar simptome sugestive de esofagită se recomandă întreruperea administrării orale. Bifosfonații sunt contraindicați și la pacienți cu afectare renală severă (RFG sub 30-35 ml/min). Osteonecroza de mandibulă a fost descrisă în utilizarea foarte îndelungată a bifosfonaților dar ea apare mult mai frecvent la pacienți oncologici la care medicația este administrată intravenos. La pacienții cu osteoporoză incidența acestei reacții adverse este extrem de redusă 1/100000. Fracturile atipice de femur sunt și ele asociate cu utilizarea îndelungată (peste 5 ani) astfel că

reevaluări periodice ale tratamentului sunt indicate la toți pacienții (reevaluări care să ia în considerare durata tratamentului, eficacitatea sa, alte posibilități terapeutice, eventuale reacții adverse apărute etc). Decizia de a întrerupe medicația trebuie evaluată la toți pacienții după 5 ani de tratament cu bifosfonați (sau 3 în cazul acidului zoledronic), de regulă terapia se recomandă a fi continuată numai la pacienții responsivi cu risc foarte mare de fractură.

8.2 Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (Selective Estrogen-Receptor Modulators, SERM)

Preparatele din clasa SERM se leagă de receptorul estrogenic din diferite țesuturi dar, spre deosebire de estrogeni, au efect fie agonist fie antagonist în funcție de țesutul-țintă.

Raloxifenul este singurul preparat din clasa SERM disponibil în practica clinică pentru prevenția și tratamentul osteoporozei postmenopauză în România. Administrarea sa se asociază cu reducerea cu 30-50 % a riscului de fracturi vertebrale la femei cu sau fără fracturi vertebrale prevalente dar nu reduce semnificativ fracturile non-vertebrale decât la pacientele cu risc major de fractură la inițierea tratamentului. Poate fi folosit și pentru prevenție (cu toate că la majoritatea femeilor postmenopauză nu este indicat tratament medicamentos de prevenție a osteoporozei ci se preferă măsurile generale de scădere a riscului detaliate mai sus), utilizarea sa în tratamentul osteoporozei are o eficacitate mai redusă decât a bifosfonaților.

Administrarea raloxifenului scade semnificativ riscul de carcinom mamar invaziv însă se asociază cu creșterea incidenței trombozei venoase profunde. Nu are efect asupra altor evenimente cardiovasculare sau a mortalității de cauză cardiovasculară. Nu este indicat în tratamentul osteoporozei de altă etiologie decât cea postmenopauzală.

8.3 Denosumab

Denosumab este un anticorp monoclonal specific anti RANKL cu efect potent de inhibare a resorbției osoase (prin inhibarea formării, acțiunii și duratei de viață a osteoclastelor). Administrarea sa duce la creșterea DMO și reducerea riscului de fractură. Se administrează sub forma de injecții subcutanate la interval de 6 luni și este eficient nu doar în osteoporoza primară (reduce riscul de fractură vertebrală, de șold și non-vertebrală) ci și în cea secundară afecțiunilor maligne și reumatologice. În osteoporoza postmenopauză sau la bărbați nu reprezintă în general opțiunea inițială de tratament (decât în cazurile cu intoleranță la bifosfonați sau cu afectare renală severă). Nu este aprobat pentru osteoporoza premenopauză sau pentru prevenție.

Înainte de inițierea tratamentului pacientul trebuie să primească suplimente de calciu și vitamina D cu normalizarea parametrilor biologici corespunzători. Administrarea sa se asociază cu risc de hipocalcemie sau, rar, de osteonecroză de mandibulă, ca și la bifosfonați. Contrar temerilor inițiale legate de administrarea pe termen lung a unui preparat biologic, studiile raportate până în prezent nu au ridicat problema unor reacții adverse grave decurgând din aceasta.

8.4 Teriparatid, peptide din familia parathormonului

Dacă administrarea continuă de parathormon (PTH) (sau excesul cronic de PTH) duce la resorbția osului cortical, s-a observat că administrarea intermitentă de PTH se asociază cu creșterea masei osoase atât la nivelul osului cortical cât și al celui trabecular. Astfel, moleculele ce activează receptorul de PTH sunt agenți antiosteoporotici cu mecanism anabolic (stimulează formarea osoasă), care cresc DMO și reduc riscul de fractură.

În tratamentul osteoporozei se folosesc atât PTH intact (molecula peptidică având 84 de aminoacizi: 1-84) cât mai ales fragmentul N-terminal având 34 de aminoacizi (1-34), numit teriparatid (doza echivalentă fiind de cca 40% din molecula intactă de PTH 1-84). Abaloparatid este un analog de PTHrp, încă nedisponibil în România. Doza de teriparatid recomandată este de 20μg zilnic în injecție subcutanată. Administrarea de teriparatid reduce riscul de fractură vertebrală și non-vertebrală (spre deosebire de molecula intactă care reduce doar riscul de fractură vertebrală). Nu este indicat ca tratament de primă intenție la majoritatea cazurilor ci este de regulă rezervat cazurilor cu osteoporoză severă, risc mare de fractură, care nu tolerează sau nu răspund la bifosfonați.

Durata maximă de administrare aprobată pentru preparatele derivate din PTH este de până la 24 de luni din cauza riscului de carcinogeneză (încă nedovedit ca și relație cauzală, s-au raportat 3 cazuri de osteosarcom/1 milion de utilizări, fără cauzalitate clară) La întrerupere se poate continua cu un medicament antiresorbțiv (de ex bifosfonați), care conservă câștigul de DMO și posibil și efectul de scădere a riscului de fractură. Reacțiile adverse sunt digestive, mialgii, cefalee, amețeli, hipercalcemie tranzitorie. Peptidele din familia PTH sunt contraindicate la pacienții cu turnover osos crescut (ex hiperparatiroidism primar, boala Paget, neoplazii osoase primare sau secundare) și în insuficiența renală severă. Preparatele din această clasă sunt recomandate pacienților cu osteoporoză severă care sunt neresponsivi sau nu tolerează terapia antiresorbțivă.

8.5 Alte (ranelat de strontiu, calcitonină, estrogeni)

Ranelatul de strontiu

Relativ recent ranelatul de strontiu a fost asociat cu o incidență crescută a tromboembolismului venos în studiile de fază III, ceea ce a dus la contraindicarea relativă a acestuia la pacienții cu antecedente personale de tromboză venoasă profundă. În 2014 Agenția Europeană a Medicamentului a recomandat indicarea cu prudență datorită unui risc mai crescut de infarct miocardic. Preparatul este contraindicat la pacienți cu insuficiență renală severă; reacțiile adverse sunt predominant digestive (greață, diaree) și în general tranzitorii. În cursul anului 2017 este planificată stoparea producerii acestui medicament.

Calcitonina

Calcitonina este un hormon polipeptidic cu efecte antiresorbtive. Administrarea sa crește DMO vertebrală și scade ușor riscul de fracturi vertebrale. Eficacitatea este însă redusă, mai scăzută decât cea a bifosfonaților. Poate fi administrată injectabil sau transnazal. Un efect potențial util în cazuri selecționate de fracturi vertebrale acute cu tablou clinic hiperalgic este efectul analgezic. Pe termen lung a fost asociată cu apariția diverselor tipuri de cancer (cutanat, prostată). În aceste condiții utilizarea sa este limitată la cazuri selecționate (în special urmărind efectul analgezic postfractură) pentru maxim 6 luni.

Tratamentul de substituție estrogenică

Administrarea de estrogeni în osteoporoza postmenopauză reduce turnoverul osos, scade riscul de fracturi vertebrale, de șold și non-vertebrale. Cu toate acestea tratamentul estroprogestativ este administrat de excepție ca medicație antiresorbtivă. Studiul Women's Health Initiative (WHI) a sugerat că raportul risc/beneficiu este defavorabil în administrarea pe termen lung a tratamentului de substituție hormonală. Terapia estroprogestativă a crescut incidența cancerului mamar, cardiopatiei ischemice, accidentelor vasculare cerebrale și accidentelor embolice. Terapia estrogenică (neasociată cu progestativ, la femei histerectomizate) a crescut doar riscul de accidente vasculare și tromboembolice.

Un preparat derivat, tibolonul (cu acțiune estrogenică, progestativă și androgenică) poate fi folosit în terapia osteoporozei. Utilizarea sa a fost limitată de studiile care au arătat creșterea incidenței accidentelor vasculare cerebrale. Efectul asupra riscului de cancer mamar nu este încă clarificat utilizarea sa este contraindicată la femeile cu antecedente de cancer mamar. De asemenea, riscul de hiperplazie endometrială în timpul tratamentului cu tibolon nu este susținut de toate studiile.

8.6 Terapii de viitor (inhibitori sclerostina, catepsina K, etc)

La ora actuală se află în studiu numeroase preparate cu potențial anti-resorbțiv sau osteoformator.

- Inhibitori de sclerostină (romosozumab). Sclerostina inhibă formarea osoasă, inhibarea acesteia crește masa osoasă. Romosozumab este un anticorp monoclonal anti-sclerostină. Administrarea sa crește DMO la nivelul coloanei, colului femoral și șoldului total. Reduce riscul de fractură vertebrală. Reducerea riscului la alte niveluri precum și profilul de siguranță sunt încă în studiu.
- Inhibitori de catepsină K. Catepsina K este o protează cu rol în resorbția osteoclastică. Inhibitorii acestei enzime (ex odanacatib) scad resorbția osoasă și cresc DMO și reduc riscul de fracturi vertebrale și non-vertebrale. Profilul de siguranță nu este stabilit, sunt date care sugerează creșterea riscului de AVC.
- Inhibitorii integrinelor (proteine implicate în adeziunea OC), noi derivați de parathormon sau noi metode de administrare a preparatelor existente sunt și ele posibile abordări de viitor ale tratamentului osteoporozei.

Tratament combinat

Efectul de creștere a DMO poate fi teoretic potențat prin administrarea concomitentă a două medicamente antiosteoporotice din clase diferite. Această abordare crește însă riscul de reacții adverse și nu este dovedită scăderea suplimentară semnificativă a riscului de fractură. Este însă mai frecvent folosită administrarea succesivă de medicamente din clase diferite. De exemplu, la oprirea administrării de teriparatid se poate iniția tratamentul cu bifosfonați (sau denosumab) cu scopul de a conserva creșterea de masă osoasă obținută cu teriparatid. Pacienții tratați un timp îndelungat cu agenți anti-resorbțivi (de obicei bifosfonați)

8.7 Monitorizarea terapiei antiosteoporotice

Se face în general prin măsurători seriate DXA- un răspuns bun la tratament este indicat de creșterea DMO dar și stabilizarea acesteia este considerată un indicator de răspuns. Este indicat ca măsurătorile seriate să fie făcute pe același aparat. Pe aparate diferite nu se poate face o comparație sigură a DMO decât dacă în prealabil se face o calibrare încrucișată atentă, lucru foarte greu de realizat în practica uzuală. În plus, bazele de date de referință la care se raportează DMO pentru calcularea scorurilor T și Z sunt diferite pe aparate diferite astfel că și în cazul cros-calibrării compararea poate să ia în calcul numai DMO. Chiar și pe același aparat, modificările apărute între două determinări successive pot fi interpretate numai dacă se

raportează și modificarea minimă semnificativă (least significant change LSC) – lucru care intră în responsabilitatea centrului de osteodensitometrie respectiv.

DXA se repetă la 1-2 ani de la inițierea terapiei iar situsul scheletal optim este coloana vertebrală, unde modificările apar cel mai rapid.

Dinamica markerilor de turnover osos este folosită limitat în monitorizarea terapiei. Markerii cei mai folosiți sunt, pentru formarea osoasă fosfataza alcalină osoasă (relativ nespecifică, asociată cu funcția osteoblastelor), osteocalcina (proteină sintetizată de osteoblaste, parte a porțiunii non-coloagenice a matricei osoase), propeptida N-terminală a colagenului de tip 1 (P1NP, de asemenea produsă de osteoblaste, cel mai sensibil marker al formării osoase). Markerii de resorbție cel mai utilizați sunt diverse peptide rezultate din degradarea matricei osoase în cadrul procesului de resorbție de ex-telo-peptid C sau N-terminală, mai rar dezoxipiridinolina sau fosfataza acidă tartrat-rezistentă 5b (TRAP).

Nivelele crescute ale markerilor osoși în ser sugerează un turnover osos accelerat, diminuarea nivelelor este de așteptat în cazul unui tratament eficient anti-resorbțiv. Utilizarea în clinică este limitată de necesitatea standardizării, de variabilitatea dinamicii în funcție de terapie și de markerul ales.

Referințe

1. Kanis, J.A., McCloskey, E.V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J.Y. (2013) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos.Int.* **24**, 23-57.
2. Kannus, P., Sievanen, H., Palvanen, M., Jarvinen, T., & Parkkari, J. (2005) Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* **366**, 1885-1893.
3. Ooms, M.E., Roos, J.C., Bezemer, P.D., van der Vijgh, W.J., Bouter, L.M., & Lips, P. (1995) Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab* **80**, 1052-1058.
4. Bischoff-Ferrari, H.A., Dietrich, T., Orav, E.J., & Dawson-Hughes, B. (2004b) Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am.J.Med.* **116**, 634-639.
5. Bischoff-Ferrari, H.A. (2012) Vitamin D and fracture prevention. *Rheum.Dis.Clin.North Am.* **38**, 107-113.
6. Dawson-Hughes, B., Mithal, A., Bonjour, J.P., Boonen, S., Burckhardt, P., Fuleihan, G.E., Josse, R.G., Lips, P., Morales-Torres, J., & Yoshimura, N. (2010) IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos.Int.* **21**, 1151-1154.
7. Stockton, K.A., Mengersen, K., Paratz, J.D., Kandiah, D., & Bennell, K.L. (2011) Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos.Int.* **22**, 859-871.