

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

ZASTOSOWANIE DENOSUMABU W LECZENIU OSTEOPOROZY POMENOPAUZALNEJ

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Populacja docelowa w analizie problemu decyzyjnego	10
2.2. Definicja	10
2.3. Epidemiologia.....	10
2.4. Budowa kości	12
2.5. Etiologia i przebieg choroby	13
2.6. Rozpoznanie	15
2.7. Rokowanie	17
2.8. Jakość życia kobiet z osteoporozą	17
2.9. Profilaktyka osteoporozy i złamań	18
2.10. Leczenie osteoporozy	19
2.10.1. Leczenie nefarmakologiczne	19
2.10.2. Leczenie farmakologiczne.....	19
2.10.3. Leki antyresorpcyjne	20
2.10.4. Leki anaboliczne	22
2.10.5. Leki mieszane	22
2.11. Stosowanie się do zasad terapii (współpraca pacjenta)	22
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	24
3.1. Zalecenia ogólne.....	24
3.2. Zalecenia szczegółowe	25
3.2.1. Zalecenia polskie	25
3.2.2. Zalecenia zagraniczne	27
3.3. Podsumowanie.....	37
4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW.....	39
4.1. Terapia standardowa	39
4.1.1. Witamina D	39
4.1.2. Wapń.....	41
4.2. Interwencja	44
4.2.1. Denosumab.....	44
4.3. Potencjalne komparatory	46
4.3.1. Kwas zoledronowy	46

4.3.2.	Kwas ibandronowy	48
4.3.3.	Ranelinian strontu	49
4.3.4.	Raloksyfen	51
4.3.5.	Parathormon i jego analogi	53
4.3.6.	Kalcytonina	55
5.	FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	58
5.1.	Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce	58
5.2.	Rekomendacje agencji HTA	59
6.	WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	61
6.1.	Cel wstępnej analizy klinicznej	61
6.2.	Wyniki wstępnej analizy klinicznej	61
6.2.1.	Denosumab	62
6.2.2.	Kwas zoledronowy	65
6.2.3.	Kwas ibandronowy	65
6.2.4.	PTH i teryparatyd	66
6.2.5.	Ranelinian strontu	69
6.2.6.	Raloksyfen	69
6.2.7.	Kalcytonina	72
6.3.	Podsumowanie	72
7.	ANALIZA KOSZTÓW	74
7.1.	Dawkowanie	74
7.2.	Ceny leków	74
7.3.	Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych	75
8.	UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW	78
9.	DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	81
9.1.	Populacja docelowa	81
9.2.	Interwencja	81
9.3.	Komparator/y	81
9.4.	Punkty końcowe	81
10.	ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	82
10.1.	Analiza kliniczna	82
10.2.	Analiza ekonomiczna	82
10.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	83
10.4.	Podsumowanie	83

11. BIBLIOGRAFIA	85
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	92
13. ANEKS	93
13.1. Szczegółowe rekomendacje finansowe wydane przez AOTM, NICE, SMC, HAS, CADTH oraz PBAC	93

INDEKS SKRÓTÓW

ALN	Alendronian, kwas alendronowy (<i>Alendronate alendronic acid</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
bd	Brak danych
BMD	Gęstość mineralna kości (<i>Bone Mineral Density</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
d	Dzień
DENO	Denosumab
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESCEO	Europejskie stowarzyszenie zajmujące się klinicznymi i ekonomicznymi aspektami osteoporozy i osteoartrozy (<i>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>French National Authority for Health</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza (<i>Hormone Replacement Therapy</i>)
IBAND	Kwas ibandronowy (<i>Ibandronic Acid</i>)

i.v.	Dożylne podanie leku (<i>Intravenous</i>)
ICSI	Niezależna organizacja działająca na rzecz poprawy systemu zdrowia (<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>)
IOF	Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy (<i>International Osteoporosis Foundation</i>)
I PK	Pierwszorzędowy punkt końcowy
IU (j.m.)	Jednostka miary; jednostka międzynarodowa
K	Komparator
KAL	Kalcytonina (<i>Calcitonin</i>)
LDL	Frakcja cholesterolu o niskiej gęstości (<i>Low Density Lipoproteins</i>)
MHRA	Brytyjska agencja odpowiedzialna za regulacje dotyczące leków produktów ochrony zdrowia (<i>Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
N	Liczba pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NOF	Amerykańska Narodowa Fundacja Osteoporozy (<i>National Osteoporosis Foundation</i>)
NOGG	Brytyjska grupa specjalistów tworząca wytyczne postępowania w profilaktyce i leczeniu osteoporozy (<i>National Osteoporosis Guideline Group</i>)
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p-value</i>)
p.o.	Doustne podanie leku (<i>Per Os</i>)
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PLC	Placebo
PTH	Parathormon

RANK	Receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-κB (<i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB</i>)
RANK-L (RANK-L)	Aktywator receptora aktywującego jądrowy czynnik NF-κB (<i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB-Ligand</i>)
RCT	Badanie randomizowane (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RLX	Raloksyfen (<i>Raloxifene</i>)
RS	Ranelinian strontu (<i>Strontium Ranelate</i>)
r.ż.	Rok życia
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SERM	Selektywny modulator receptora estrogenowego (<i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
T	Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej (wskaźnik T, T-score) (<i>T-score</i>)
TRD	Teryparatyd (<i>Teriparatide</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
Z	Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej (<i>Z-score</i>)
ZLN	Kwas zoledronowy (<i>Zoledronic acid</i>)

1. WSTĘP

Najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną pierwszego rzutu w terapii osteoporozy pomenopauzalnej jest alendronian. Jego dostępność jest wysoka, ponieważ jest on refundowany w 70% przez Narodowy Fundusz Zdrowia i tani w nabyciu dla pacjentek. Dostęp pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną do skutecznego leczenia w przypadku niepowodzenia terapii bisfosfonianami doustnymi (alendronianem) jest obecnie ograniczony tylko do wskazania: „Osteoporoza u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.”

Jedynym lekiem refundowanym w drugiej linii leczenia osteoporozy w tym zawężonym wskazaniu jest denosumab. W celu zwiększenia dostępności pacjentek do drugiej linii leczenia proponujemy zmianę obecnych kryteriów refundacyjnych dla leku denosumab poprzez obniżenie wymaganego wieku do 60 roku życia oraz rozszerzenia grupy złamań do wszystkich złamań osteoporotycznych.

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o poszerzenie finansowania denosumabu (Prolia®) stosowanego w osteoporozie pomenopauzalnej u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) we wskazaniu leczenie osteoporozy w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. wstępną ocenę kliniczną denosumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego denosumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania denosumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych, wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. przedstawienie kosztów terapii denosumabem oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
8. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać denosumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
9. proponowany zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie denosumabu w populacji docelowej ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Populacja docelowa w analizie problemu decyzyjnego

Populację docelową w niniejszym dokumencie stanowią kobiety w wieku pomenopauzalnym z pierwotną osteoporozą, ze szczególnym uwzględnieniem populacji kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

2.2. Definicja

Osteoporoza, wg definicji WHO, jest chorobą układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kości, upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną podatnością kości na złamanie. [1]

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF), u kobiet po menopauzie i u mężczyzn po 50 roku życia osteoporozę rozpoznaje się na podstawie pomiaru BMD biodra lub kręgów lędźwiowych i obliczonego na tej podstawie wskaźnika T, który w przypadku wystąpienia osteoporozy wynosi $<-2,5$, a przy zaawansowanej osteoporozie wynosi $<-2,5$ przy wystąpieniu złamania osteoporotycznego, które definiuje się jako złamanie pod wpływem siły, która nie łamie zdrowej kości, złamanie po upadku z pozycji stojącej albo po upadku z wysokości 1 metra lub niższej, gdy wykluczono inne przyczyny złamania patologicznego. [2, 3]

Według polskich „Zasad profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości”, stwierdzenie złamaniaiskoenergetycznego u osoby po 50 r.ż. w praktyce oznacza rozpoznanie osteoporozy, z niewielkimi wyjątkami, tzn. złamaniami patologicznymi, jak np. szpiczak mnogi, nadczynność przytarczyc czy zmiany nowotworowe. [4]

2.3. Epidemiologia

Na osteoporozę choruje około 200 milionów kobiet na całym świecie. Schorzenie to dotyka 1/10 kobiet w wieku 60 lat, 1/5 w wieku 70 lat, 2/5 kobiet w wieku 80 lat oraz aż 2/3 kobiet w wieku 90 lat. Na świecie osteoporoza powoduje więcej niż 9 milionów złamań kości rocznie, co oznacza pojawienie się nowego złamania co 3 sekundy. Aż 51% złamań występuje w Europie i obu Amerykach. Do roku 2050 spodziewany jest 240-procentowy wzrost częstości złamań osteoporotycznych u kobiet. [5–7]

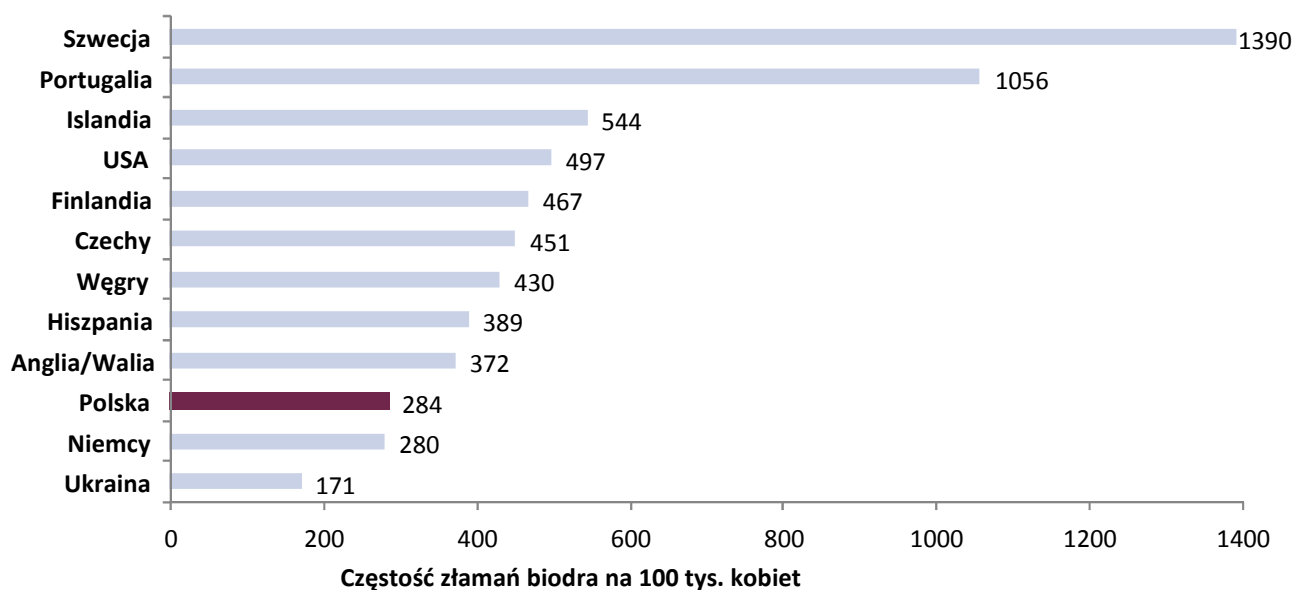
W Polsce osteoporozę stwierdza się u około 7% kobiet w wieku 45–54 lat, około 25% w wieku 56–74 lata oraz u blisko 50% w wieku 75–84 lata. [3] Na podstawie badania EVOS (*European Study of*

Vertebral Osteoporosis) stwierdzono, że częstość występowania osteoporozy u mieszkanki Warszawy wynosi 20,5%, natomiast w populacji kobiet w Szczecinie 27%. [8]

Charakterystyczną cechą osteoporozy są złamania. W Polsce częstość złamań osteoporotycznych u osób po 50 r.ż. jest następująca:

- u 25% kobiet dochodzi do złamania kręgosłupa, w tym aż 60% przypadków złamań kręgosłupa jest bezobjawowych,
- złamania biodra¹ są trzykrotnie częstsze u kobiet niż u mężczyzn,
- w 2008 roku było ok. 2,6 mln osób ze złamaniami osteoporotycznymi (w tym 83% kobiet),
- częstość złamań biodra u kobiet wynosi 284/100 tys. i jest zbliżona do częstości obserwowanej w populacji kobiet niemieckich (Rysunek 1), [10]
- niezależnie od wieku, w 2005 roku zdiagnozowano 17 625 złamań biodra, [10–12]
- u kobiet poniżej 40 roku życia ryzyko złamania biodra wynosi 0,01%, rosnąc stopniowo z wiekiem (do 70 lat) i osiągając 1,55% po 80 roku życia, [12]
- co piąta kobieta i co trzeci mężczyzna umiera w pierwszym roku po złamaniu. [2]

Rysunek 1.
Częstość złamań biodra w przeliczeniu na 100 tys. kobiet w wieku ≥ 50 lat [10]



¹ Nazewnictwo zgodne z obowiązującą nomenklaturą oraz rejestracją produktu (charakterystyka produktu leczniczego) [9]

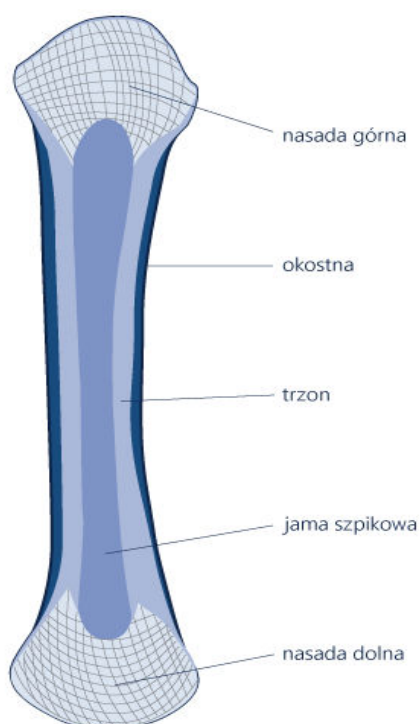
2.4. Budowa kości

Układ szkieletowy stanowi średnio 15–20% masy ciała. Kość nie ma budowy jednolitej, w pewnych miejscach tworzy tkankę zbitą (istota zbita), w innych miejscach tworzy układy krzyżujących się beleczek (istota gąbczasta):

- istota zbita tworzy kość twardą, składającą się na warstwę zewnętrzną kości, czyli korę; zbudowane są z niej trzony kości długich oraz powierzchnia niektórych innych kości (np. czaszki); tkanka ta stanowi o odporności mechanicznej kości i jest stosunkowo mało aktywna metabolicznie,
- istota gąbczasta (beleczkowa) ma znacznie mniejszy ciężar właściwy i regularnie ułożony system delikatnych, elastycznych połączeń, nazwanych beleczkami kostnymi; taka budowa pozwala na równomierny rozkład sił działających na kości i odciążenie szkieletu; istota gąbczasta jest bardzo aktywna metabolicznie, a proces osteoporozy dotyczy głównie tej tkanki. [13]

Rysunek 2 przedstawia schematyczną budowę kości długiej. Nasady górna oraz dolna kości są zbudowane z istoty gąbczastej (beleczkowej), natomiast trzon kości z istoty zbitej.

Rysunek 2.
Budowa kości długiej [14, 15]



Niezależnie od rodzaju kości można w niej wyróżnić trzy podstawowe elementy:

- szkielet nieorganiczny, który jest głównym składnikiem kości, a jego podstawowym budulcem są związki wapnia i fosforu, występujące w postaci uwodnionych kryształów (hydroksyapatytów); niedobór wapnia upośledza tworzenie się hydroksyapatytów, co prowadzi do zaburzenia struktury beleczek kostnych, a w konsekwencji do osteoporozy,

- włókna kolagenowe, które nadają kości elastyczność i w większości przypadków osteoporozy są uszkodzone,
- komórki kostne, wśród których wyróżniamy:
 - osteoblasty – komórki kościotwórcze, produkujące kolagen i macierz kostną; sterują również czynnościami osteoklastów; odpowiadają na sygnały hormonalne, a po okresie dużej aktywności przekształcają się w osteocyty,
 - osteocyty – dojrzałe komórki kostne,
 - osteoklasty – komórki kościogubne, odpowiedzialne za trawienie składników kości. [13]

2.5. Etiologia i przebieg choroby

Przyczyną osteoporozy jest niska szczytowa masa kostna, którą organizm osiąga w okresie dojrzałości, lub też szybka utrata masy kostnej. [16]

W rozwoju masy kostnej wyróżnia się 3 główne okresy:

- wzrostu – do ok. 17–18 r.ż.,
- konsolidacji – pomiędzy 20 a 35 r.ż.,
- inwolucji – po 45 r.ż. [3]

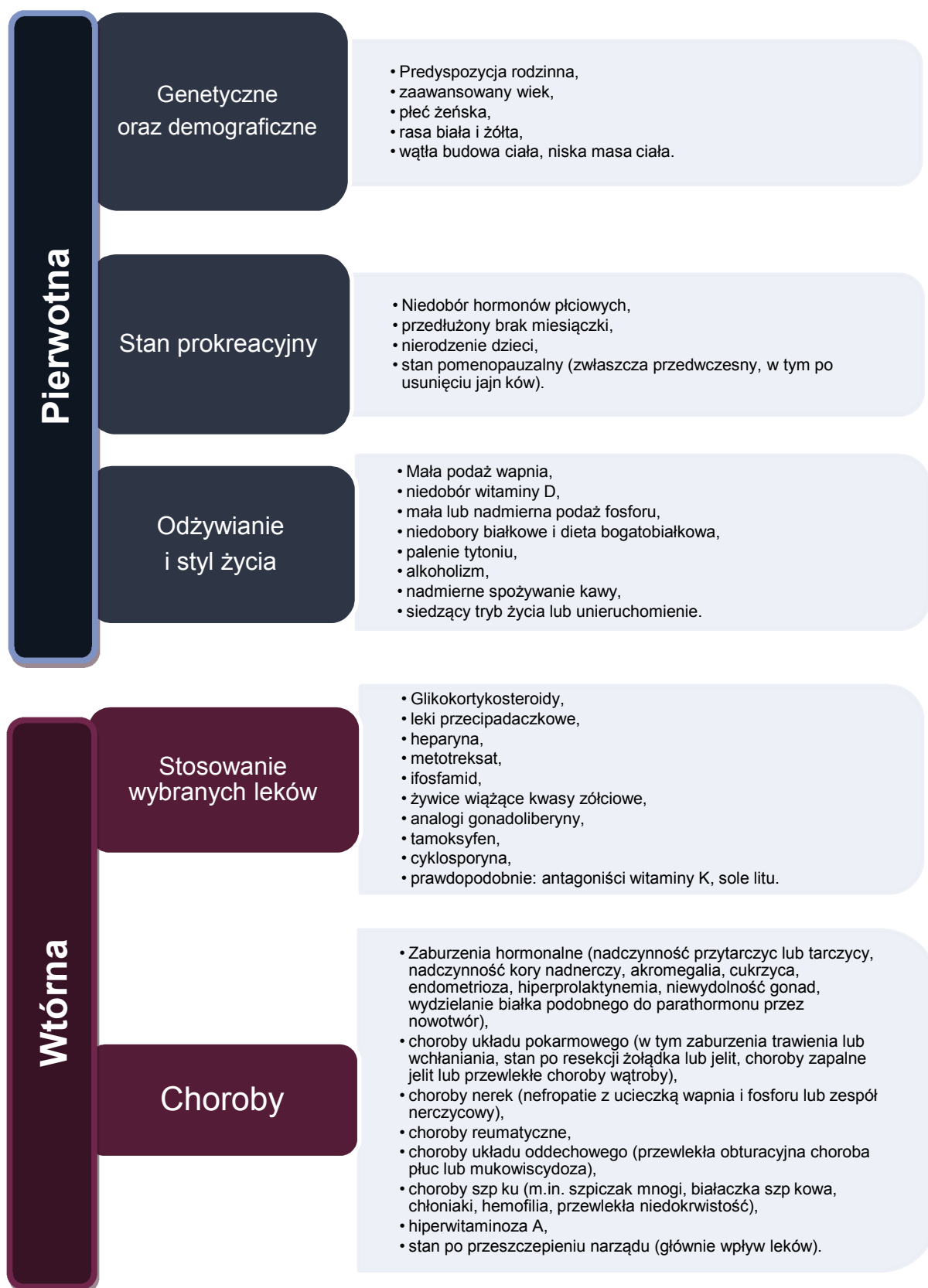
Każdy wiek ma swoją normę gęstości kości. Szczytowa masa kostna jest osiągnięta w drugiej połowie okresu konsolidacji (pomiędzy 30 a 39 r.ż.). Od 39 r.ż. u kobiet zaczyna się stopniowy proces zmniejszania gęstości kości, który przyspiesza wyraźnie po menopauzie i osiąga średni spadek 1,2–2% rocznie do 50–59 roku życia, po czym zwalnia do 0,9% rocznie. Niekorzystny wpływ menopauzy na masę kostną spowodowany jest obniżeniem poziomu steroidów jajników, zwłaszcza estrogenów. Mężczyźni tracą masę kostną wolniej i nie doświadczają przyspieszonego ubytku po 50 roku życia. [3, 16]

Wytrzymałość kości zależy od masy (gęstości mineralnej kości – BMD, *Bone Mineral Density*) i jakości tkanki kostnej. Naturalną konsekwencją zmniejszenia gęstości kości są ich złamania. Ze względu na różne proporcje części beleczkowej i zbitnej w poszczególnych kościach, złamania w osteoporozie dotyczą w pierwszej kolejności przedramienia przy nasadzie dalszej, a następnie kręgow. Dopiero w dalszej kolejności, przy osteoporozie starczej, duże ryzyko złamań wiąże się z bliższym odcinkiem kości udowej. Największe ryzyko złamań skojarzone jest z małą szczytową masą kostną oraz szybką jej utratą. [3]

Osteoporoza pierwotna rozwija się zwykle u kobiet po menopauzie i u mężczyzn w podeszłym wieku. [3] **Osteoporoza wtórna** jest wynikiem określonych stanów patologicznych bądź zażywania niektórych leków i występuje z częstością zależną od przyczyny. [3]

Rysunek 3 przedstawia główne czynniki ryzyka zarówno osteoporozy pierwotnej, jak i wtórnej. [3]

Rysunek 3.
Czynniki ryzyka osteoporozy pierwotnej i wtórnej [3]



Przebieg choroby

Charakterystyczną cechą osteoporozy są złamania kości. [3] W przebiegu osteoporozy około 40% kobiet 50-letnich doznaje do końca życia przynajmniej jednego złamania. Najbardziej powszechnie występują złamania osteoporotyczne kręgow. Mimo, że tylko 25–30% spośród nich objawia się klinicznie w postaci ostrego zespołu bólowego, to wszystkie mogą prowadzić do obniżenia wzrostu, deformacji sylwetki z pogłębieniem kifozy piersiowej, ograniczenia pojemności płuc, utrudnienia powrotu żylnego z dolnej połowy ciała i zwiększenia śmiertelności (w badaniu EVOS umieralność z powodu złamania kręgu wyniosła od 1%–4%, do 20% w ciągu 5 lat). Ryzyko złamań u mężczyzn 50-letnich jest mniejsze i wynosi 13–22%. [2, 3, 17]

Osteoporoza bardzo często przebiega bez żadnych objawów klinicznych, a ujawnia się dopiero złamaniem kości. Występujące bóle kostne nasilają się podczas siedzenia i chodzenia. Jeśli dojdzie do złamania kręgow, mogą pojawić się objawy neurologiczne obejmujące zaburzenia czucia i niedowłady mięśniowe, spowodowane uciskiem na nerwy międzykręgowe bądź rdzeń kręgowy. [18]

2.6. Rozpoznanie

Stwierdzenie złamaniaiskoenergetycznego u osoby po 50 r.ż. w praktyce oznacza rozpoznanie osteoporozy, z niewielkimi wyjątkami, tzn. złamaniami patologicznymi, jak np. szpiczak mnogi, nadczynność przytarczyc czy zmiany nowotworowe. W diagnostyce różnicowej należy wykonać badania podstawowe: OB, morfologię, badanie moczu, oznaczyć w surowicy poziom wapnia (ponieważ istnieje ryzyko obniżenia jego poziomu przez leki antyresorpcyjne, a z kolei podwyższony poziom może wskazywać na obecność choroby nowotworowej), fosforu, kreatyniny i witaminy D, oraz inne badania diagnostyczne w zależności od danych z wywiadu (fosfataza alkaliczna, fosfataza kwaśna, PTH i inne). [4]

Zdjęcie rentgenowskie układu kostnego umożliwia rozpoznanie osteoporozy jedynie w zaawansowanych przypadkach, kiedy wystąpi podstawowy objaw, jakim jest zmniejszenie gęstości kości o około 40% (zwiększenie przejrzystości kości, ścieńczenie warstwy korowej, zaakcentowanie beleczek kostnych o przebiegu pionowym przy jednoczesnym zaniku beleczek o przebiegu poziomym, zdwojenie obrysów warstwy korowej w panewkach stawowych). Osteoporozie możliwej do zdiagnozowania za pomocą zdjęcia rentgenowskiego towarzyszą już przeważnie współistniejące złamania, dlatego też do wcześniejszego rozpoznania osteoporozy stosuje się badania densytometryczne. Udowodniono istnienie ujemnej korelacji między ilością masy kostnej a częstotliwością występowania złamań. [16]

Zgodnie z zaleceniami WHO kryteria rozpoznania oraz monitorowania osteoporozy zostały opracowane w oparciu o **metodę densytometryczną**, którą jest DXA (*Dual Energy X-ra – Absorptiometry*; dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska). Jest to metoda pozwalająca na ocenę gęstości mineralnej kości (BMD). [2, 3]

Uzyskany wynik pozwala na wyznaczenie **wskaźnika T** wyrażanego jako liczba odchyłeń standardowych, gdzie punkt odniesienia stanowi szczytowa masa kostna:

- $T > -1$ SD – wartość prawidłowa,
- T od -1 do $-2,5$ SD – osteopenia,
- $< -2,5$ SD – osteoporoza,
- $< -2,5$ SD i złamanie osteoporotyczne – osteoporoza zaawansowana. [2, 3]

U młodych dorosłych i dzieci należy dodatkowo uwzględnić wskaźnik Z (punkt odniesienia, którym jest grupa rówieśników). [2]

Jednakże, współcześnie, wyniki badania densytometrycznego traktuje się jako jeden z czynników ryzyka złamania. Opisane powyżej kryterium rozpoznania osteoporozy (wskaźnik $T < -2,5$) niestety jest zawodne. Niska wartość tego wskaźnika świadczy o zwiększonym ryzyku wystąpienia złamania, ale jego prawidłowa wartość nie wyklucza go. W wielu badaniach wykazano, że ok. 70% złamań występuje u osób z prawidłowymi wartościami densytometrycznymi. [4]

Najnowsze zasady WHO jako podstawę decyzji terapeutycznej wskazują obliczenie bezwzględnego ryzyka złamania (metodą FRAX), opartego o czynniki ryzyka osteoporozy, m.in. wiek, BMD, niski wskaźnik masy ciała, czy wcześniej przebytych złamań. [4]

U każdej kobiety po 65. r.ż. lub mężczyzny powyżej 70. r.ż., a także u każdego pacjenta – niezależnie od wieku – obciążonego co najmniej jednym klinicznym czynnikiem ryzyka złamania należy ocenić **10 letnie ryzyko złamań** za pomocą kalkulatora ryzyka **FRAX**. Algorytm ten służy do określania ryzyka złamań głównych (złamanie trzonów kręgowych, biodra, złamanie bliższej części kości ramiennej oraz dalszej części przedramienia) oraz oddzielnie ryzyka złamania biodra. Za ryzyko wysokie, równoważne z progiem interwencji terapeutycznej (farmakologicznej), uznaje się wartości:

- ≥ 10 -procentowe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek złamania,
- > 3 -procentowe ryzyko wystąpienia złamania bliższego końca kości udowej. [19]

10-letnie ryzyko złamania jest zależne od wieku pacjentki i wzrasta w miarę starzenia. Ryzyko to jest również tym większe, im niższe wartości osiąga wskaźnik T. Tabela 1 przedstawia zależność 10-letniego ryzyka złamań od wieku i wskaźnika T pacjentki. [20]

Tabela 1.
10-letnie ryzyko złamań u kobiet w zależności od wieku i wskaźnika T [20]

Wiek	Wskaźnik T					
	$> -2,0$	$-2,0$ do $-2,5$	$-2,5$ do $-3,0$	$-3,0$ do $-3,5$	$-3,5$ do $-4,0$	$< -4,0$
50 lat	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie
55 lat	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
60 lat	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
65 lat	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
70 lat	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
75 lat	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie

Wiek	Wskaźnik T					
	>-2,0	-2,0 do -2,5	-2,5 do -3,0	-3,0 do -3,5	-3,5 do -4,0	< -4,0
80 lat	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
85 lat	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie

Ryzyko niskie <10%; ryzyko średnie 10–20%; ryzyko wysokie >20%.

Kość jest tkanką bardzo aktywną metabolicznie, która podlega ciągłej przebudowie wewnętrznej. W okresie menopauzy dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy tworzeniem kości przez osteoblasty a jej resorpcją przez osteoklasty, czego skutkiem jest postępująca utrata masy kostnej. Biochemicznym odzwierciedleniem metabolizmu kości są białka lub enzymy uwalniane do krwi, tzw. **markery obrotu kostnego**. W związku z tym określenie stężenia lub aktywności odpowiednich markerów jest pewnego stopnia miarą tempa obrotu kostnego, co może być przydatne w ocenie szybkości ubytku gęstości mineralnej, w monitorowaniu leczenia i ocenie ryzyka złamań. [21] W diagnostyce osteoporozy markery obrotu kostnego mają niewielkie zastosowanie ze względu na ich olbrzymią zmienność oraz koszty. W praktyce są one natomiast wykorzystywane w badaniach klinicznych w ocenie skuteczności nowych leków. [11]

2.7. Rokowanie

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, o długim okresie utajenia poprzedzającym wystąpienie objawów klinicznych i powikłań. Złamania kręgow są bolesne i powodują deformację kręgosłupa, ale to złamania kości długich są najczęstszą przyczyną śmierci oraz trwałego inwalidztwa. [16] Najgroźniejszą konsekwencją osteoporozy są złamania biodra, wskutek których ponad 50% poszkodowanych traci zdolność do samodzielnego poruszania się, a co piąta kobieta i co trzeci mężczyzna umiera w pierwszym roku po złamaniu. [2]

Wystąpienie złamania w sposób znaczący zwiększa ryzyko pojawienia się kolejnych złamań:

- po złamaniu kręgosłupa następuje:
 - 11-krotny wzrost ryzyka następnego złamania kręgosłupa,
 - ponad 2-krotny wzrost ryzyka złamania biodra,
- po złamaniu dalszego odcinka kości przedramienia następuje:
 - 2-krotny wzrost ryzyka złamania biodra,
- po złamaniu biodra udowej następuje:
 - 6-krotny wzrost ryzyka złamania biodra po drugiej stronie. [11]

2.8. Jakość życia kobiet z osteoporozą

Osteoporoza jest chorobą powodującą obniżenie jakości życia. Złamania powodują psychologiczne następstwa w postaci niepokoju, lęku, depresji, obniżenia poczucia własnej wartości i izolacji od społeczeństwa. Obniżona jakość życia u kobiet z osteoporozą i towarzyszącymi jej złamaniami została dobrze udokumentowana. Raportowana jakość życia pacjentek różni się w zależności typu złamań,

ich liczby, czasu pojawienia oraz stopnia ich ciężkości. Niektóre aspekty jakości życia są obniżone nawet u pacjentów z subklinicznymi (przebiegającymi bezobjawowo) złamaniami kręków, mimo iż spadek BMD przebiega generalnie bezobjawowo. Dodatkowe czynniki takie jak współistniejące choroby oraz ból pleców także mogą wpływać na jakość życia, szczególnie w przypadku starszych kobiet. [22–24]

Po złamaniu biodra jedynie 25% osób wraca do wcześniejszych codziennych aktywności, takich jak gotowanie czy chodzenie po zakupy. Utrata samodzielności, związana z brakiem możliwości poruszania się, spowodowanym zarówno ograniczeniami funkcjonowania jak i strachem przed upadkiem, jest główną konsekwencją złamania biodra. Paradoksalnie, brak aktywności wśród kobiet po złamaniu zwiększa ryzyko upadku i następnego złamania. [22]

Także złamania kręków mogą nieść za sobą obniżenie zdolności pacjentów do wykonywania codziennych czynności i zajmowania się sobą, co skutkuje narastaniem strachu przed upadkiem, a także podnosi ryzyko wystąpienia nowych złamań. Złamania kręków są silnie związane z bólem części lędźwiowej kręgosłupa i ograniczeniami codziennego funkcjonowania. Złamania takie powodują zmniejszenie pojemności płuc, serca, brzucha i układu moczowego, znacznie redukując tym samym jakość życia chorych. [22]

2.9. Profilaktyka osteoporozy i złamań

Profilaktykę osteoporozy (prewencja pierwotna) należy zastosować w szczególności u osób z co najmniej średnim 10-letnim ryzykiem złamania >5%. Profilaktyka ta obejmuje przede wszystkim właściwe odżywianie oraz ograniczenie ryzyka upadków (Rysunek 4). [2] Innym ważnym aspektem profilaktyki osteoporozy jest unikanie szkodliwych dla metabolizmu kości czynników, takich jak palenie czy nadmierne picie alkoholu. [16]

Rysunek 4.
Profilaktyka osteoporozy [2]

Właściwe odżywianie:

- spożycie białka w ilości ok. 1,2 g/kg masy ciała, co zmniejsza ryzyko złamań bliższego końca kości udowej oraz skraca czas rehabilitacji po złamaniu,
- dzienna dawka potasu >3500 mg,
- dzienna dawka magnezu >300 mg,
- dzienna dawka wapnia ok. 1000 mg, w przeliczeniu na wapń elementarny; głównym źródłem wapnia w diecie powinno być mleko i jego przetwory,

Zmniejszenie ryzyka upadków:

- odpowiednia do wieku i możliwości aktywność fizyczna, rehabilitacja ruchowa (ćwiczenia równowagi, trening siłowy i wytrzymałościowy),
- odstawienie, jeśli możliwe, leków o działaniu psychotropowym, stosowanie leków długo działających o stabilnym mechanizmie działania,
- usunięcie środowiskowych czynników ryzyka (maty antypoślizgowe, uchwyty, poręczce, stabilne meble, oświetlenie),
- edukacja i porady dotyczące bezpiecznego zachowania (np. w hipotensji ortostatycznej), wykonywania codziennych czynności (ograniczenie zgięcia i obrotu kręgosłupa, bezpieczny upadek).

2.10. Leczenie osteoporozy

Głównym celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie złamań kości, dlatego stosuje się interwencje o sprawdzonej skuteczności w tym zakresie. [3] Skuteczne leczenie osteoporozy powoduje wzrost BMD, co z kolei wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań kości. [25]

Leczenie osteoporozy ma charakter kompleksowy. Obejmuje ono zarówno postępowanie dietetyczne, poprawę sprawności fizycznej, zapobieganie upadkom, jak i leczenie farmakologiczne. [26]

2.10.1. Leczenie niefarmakologiczne

Niefarmakologiczne leczenie osteoporozy obejmuje podobne założenia do tych opisanych w przypadku prewencji tej choroby. Jednym z kluczowych aspektów jest wdrożenie diety bogatej w wapń i fosfor, najlepiej obfitującej w mleko i jego przetwory, które są bogatym źródłem obu tych składników. Należy za to ograniczać produkty utrudniające wchłanianie wapnia, takie jak szpinak i inne warzywa zawierające kwas szczawiowy, ziarna zbóż posiadające kwas fitynowy; prawdopodobnie także herbata utrudnia wchłanianie wapnia. W razie niemożliwości pokrycia zapotrzebowania na wapń samą dietą, zaleca się jego dodatkową suplementację. [3] Odpowiednie spożycie białka jest niezbędne do podtrzymania sprawności układu mięśniowo-szkieletowego, a także usprawnia gojenie się złamań. [3] W ramach leczenia osteoporozy zaleca się również ekspozycję na promieniowanie słoneczne (około 20 minut dziennie) oraz suplementację witaminy D. [3]

2.10.2. Leczenie farmakologiczne

W leczeniu osteoporozy zaleca się suplementację wapnia i witaminy D. Preparaty wapnia (w postaci węglanu wapnia lub innych związków takich jak: glukonian, glukonolaktozobionian, laktoglukonian wapnia) uzupełniają jego niedobory w diecie, tym samym zapobiegają uwalnianiu tego pierwiastka z kości. Przyjmuje się je doustnie w dawce dobowej 0,5–1 g. Witaminę D suplementuje się codzienną dawką 800–1200 IU lub większą w razie zapotrzebowania. Najczęściej stosowane preparaty witaminy D to cholekalcyferol lub jego analogi, takie jak alfakalcydol, kalcyfediol oraz kalcytriol. [3]

Dopuszczenie do stosowania poszczególnych terapii farmakologicznych oparto na wynikach wieloośrodkowych badań klinicznych, przy czym do leczenia zostały wprowadzone tylko te leki, dla których wykazano efekt przeciwwłamaniowy. Efekt ten może dotyczyć kręgosłupa lub złamań pozakręgowych. [26]

Leki stosowane w leczeniu osteoporozy dzieli się na:

- antykataboliczne/antyresorpcyjne (bisfosfoniary, denosumab, hormonalne leczenie zastępcze (HTZ), selektywne modulatory receptorów estrogenowych [SERM], kalcytonina),
- anaboliczne (teryparatyd, parathormon – PTH),
- o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu). [2, 3]

2.10.3. Leki antyresorpcyjne

2.10.3.1. Bisfosfoniany

Bisfosfoniany, a zwłaszcza alendronian, są obecnie najczęściej stosowanymi lekami w terapii osteoporozy. Leki te wykazały zmniejszenie o około 50% częstości złamań kręgosłupa i złamań pozakręgowych. Skuteczność przeciwwłamaniową bisfosfonianów udokumentowano u chorych ze wskaźnikiem T <-2,0 SD (kręgi) i <-2,5 SD (biodro), a także przy prawidłowym zaopatrzeniu w witaminę D. Dlatego właśnie przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami zaleca się ocenę BMD i wyrównanie niedoboru witaminy D. [2, 11]

Bisfosfoniany podawane doustnie są wskazane w leczeniu osteoporozy pierwotnej u kobiet po menopauzie i osteoporozy związanej ze stosowaniem glikokortykosteroidów. Podczas terapii tymi lekami niezwykle ważne jest aby pamiętać o rygorze doustnego ich przyjmowania. W związku z ryzykiem powikłań ze strony układu pokarmowego oraz bardzo złym wchłanianiem tych leków, chory jest zobowiązany przyjmować leki na czczo i nie kłaść się przez minimum godzinę po ich przyjęciu. W razie przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów doustnie można rozważyć zastosowanie wlewu dożylnego². Przeciwwskazania te obejmują niemożliwość utrzymania pozycji pionowej, hipokalcemię, przepuklinę rozworu przełykowego, refluksowe zapalenie przełyku lub inne schorzenia opóźniające opróżnianie przełyku oraz czynną chorobę wrzodową. Poszczególne rodzaje bisfosfonianów różnią się między sobą sposobem dawkowania oraz zakresem działania (Tabela 2). [3, 11, 27, 28]

Tabela 2.
Dawkowanie i działanie poszczególnych bisfosfonianów [26]

Lek	Sposób podawania	Efekt przeciwwłamaniowy		
		Kręgosłup	Biodro	Pozakręgowo
Alendronian	p.o. 1 x tydz.	+	+	+
Ryzedronian	p.o. 1 x tydz.	+	+	+
Kwas ibandronowy	p.o. 1 x mies., i.v. 1 x 3 mies.	+	-	+
Kwas zoledronowy	i.v. 1 x rok	+	+	+

p.o. – podanie doustne; i.v. – podanie dożylnie

2.10.3.2. Denosumab

Denosumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko RANKL, które zapobiega aktywacji receptora RANK na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. Hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając tym samym resorpcję warstwy korowej kości i tkanki gąbczastej. Wykazuje szybkie i silne działanie antyresorpcyjne (silniejsze niż bisfosfoniany), dzięki czemu zmniejsza ryzyko złamań u kobiet po menopauzie

² Kwas ibandronowy jest dostępny w postaci doustnej i dożylniej, natomiast kwas zoledronowy tylko w postaci dożylniej, pozostałe bisfosfoniany są dostępne tylko w postaci doustnej.

w szerokim przedziale wiekowym oraz u mężczyzn poddanych terapii antyandrogenowej z powodu raka gruczołu krokowego. Denosumab podawany jest podskórnie raz na 6 miesięcy. Lek ten jest wskazany do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie. Może być stosowany również u chorych, którzy uprzednio stosowali bisfosfoniany, jak również u chorych leżących oraz tych z niewydolnością nerek. [2, 3, 11]

2.10.3.3. Hormonalne terapie zastępcze

Obecność receptorów dla estrogenu została potwierdzona w obrębie osteoblastów i osteoklastów. Podawanie egzogennych estrogenów lub estrogenów wraz z gestagenami jest skuteczne w utrzymywaniu gęstości mineralnej tkanki kostnej, niezależnie od czasu rozpoczęcia terapii po wystąpieniu deficytu estrogenów w organizmie. Podawanie estrogenów zmniejsza stopień przebudowy kości do poziomu z okresu przedmenopauzalnego i w ten sposób redukuje współczynnik utraty tkanki kostnej, który to efekt utrzymuje się do czasu odstawienia estrogenów. [16]

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) u kobiet może zapobiegać rozwojowi osteoporozy i złamaniom po menopauzie, jednakże zwiększa także ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej oraz przede wszystkim raka piersi i raka macicy, w związku z czym wiele wytycznych nie zaleca stosowania tej metody. [3]

2.10.3.4. Kalcytonina

Kalcytonina stosowana donosowo prawdopodobnie zmniejsza ryzyko złamań kręgow. Jest to jednak obecnie rzadko stosowana metoda leczenia ze względu na brak działania zapobiegającego złamaniom pozakręgowym. Donosowy sposób podania jest zaletą tego leku i umożliwia zastosowanie go w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do terapii preparatami w formie doustnej. Kalcytonina ma udokumentowany efekt przeciwbólowy. Ze względu na zwiększanie ryzyka nowotworu złośliwego nie zaleca się stosowania tego leku do przewlekłego leczenia osteoporozy. [2, 3, 11]

2.10.3.5. Raloksyfen

Raloksyfen należy do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Selektywnie aktywuje lub blokuje receptor estrogenowy, w zależności od lokalizacji. Raloksyfen posiada unikalne właściwości farmakologiczne, które odróżniają go od estrogenów. Lek ten zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa, jednakże nie wpływa na ryzyko złamań pozakręgowych. Zaletą tej terapii jest dodatkowe działanie pozaszkieletowe – kardioprotekcyjne – oraz zmniejszenie ryzyka nowotworu gruczołu piersiowego. Dodatkowym atutem jest fakt, iż nie wywiera on wpływu na śluzówkę żołądka. [3, 11, 16]

2.10.4. Leki anaboliczne

Peptydy parathormonu (PTH) mają działanie anaboliczne na szkielet, w wyniku czego stymulują proces tworzenia kości. [29]

Rekombinowany ludzki PTH (1–84) jest dostępny w niektórych krajach do leczenia osteoporozy u kobiet z wysokim ryzykiem złamań. Ma udowodnioną skuteczność w zmniejszaniu ryzyka złamań kręgosłupa, jednakże brak jest danych odnośnie jego skuteczności w stosunku do innych miejsc działania. [29]

Teryparatyd, to rekombinowany fragment cząsteczki PTH (fragment N-końcowy, 1–34) wykazujący taką aktywność jak PTH. Teryparatyd pobudza tworzenie kości poprzez wpływ na osteoblasty, zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach, wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych oraz wydalanie fosforanów. Podaje się go w formie codziennych wstrzyknięć dootrzewnowych, a długość terapii jest limitowana do 18 miesięcy, po którym to czasie zaleca się stosowanie bisfosfonianów. Teryparatyd znajduje zastosowanie u chorych z ciężką osteoporozą i licznymi złamaniami. Wpływa on zarówno na zmniejszenie ryzyka złamań obwodowych, jak i złamań kręgosłupa. Terapia teryparatydem wydaje się być najskuteczniejsza spośród dostępnych w zaawansowanej osteoporozie, jednakże jest też bardzo kosztowna. [3, 11]

2.10.5. Leki mieszane

Przykładem terapii o mieszanym mechanizmie działania jest ranelinian strontu. Ranelinian strontu pobudza tworzenie kości oraz zmniejsza ich resorpcję. Lek ten skutecznie zapobiega złamaniom osteoporotycznym niezależnie od wyjściowych wartości BMD, aktywności metabolizmu kostnego i stopnia zagrożenia złamaniami. Jest alternatywą dla kobiet po menopauzie niemogących stosować bisfosfonianów. Ranelinian strontu należy przyjmować doustnie każdego dnia. [2, 3]

2.11. Stosowanie się do zasad terapii (współpraca pacjenta)

Na stopień współpracy pacjenta (*compliance*) podczas terapii, składa się zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie z zaleconym schematem (zgodność, *adherence*) oraz długość czasu, przez który chory przyjmuje leki (wytrwałość, *persistence*). Stopień *compliance* w przypadku terapii osteoporozy jest stosunkowo niski, szczególnie w przypadku przyjmowania bisfosfonianów. W przeglądzie systematycznym Vieira 2013, do którego włączone zostały badania traktujące na temat stopnia współpracy pacjentów podczas terapii bisfosfonianami, zawarto informacje, że w większości badań europejskich i amerykańskich współpraca ta jest wciąż niewystarczająca. Jedynie jedno badanie przeprowadzone w Singapurze, oraz jedno europejskie przeprowadzone w Bułgarii, wskazywało na wysoką zgodność i wytrwałość pacjentów podczas terapii. Dawkowanie raz na miesiąc okazało się być związane z wyższym stopniem współpracy pacjenta podczas terapii w porównaniu ze stosowaniem leku raz na tydzień. [30]

W innym przeglądzie systematycznym (Kothawala 2007), w którym oceniano stopień współpracy pacjentek leczonych głównie bisfosfonianami, wykazano że nawet co druga pacjentka nie przestrzega zaleceń lekarskich i nie przyjmuje leków, w sposób zalecony przez lekarza. Stopień współpracy pacjentów spadał w miarę czasu trwania leczenia i wynosił 53% dla terapii trwającej 1–6 miesięcy oraz 43% w przypadku terapii trwających dłużej niż 6 miesięcy (7–24-miesiące). Wytrwałość pacjentów w przyjmowaniu leków spadała wraz ze czasem trwania terapii (52% w przypadku terapii trwającej 1–6 miesięcy, 50% w przypadku terapii trwającej 7–12 miesięcy i 42% dla terapii trwającej 13–24 miesięcy, natomiast wzrastał ponownie do 52% w przypadku terapii trwającej ponad 24 miesiące). W pracy nie oceniano wpływu współpracy pacjenta podczas terapii na poziom skuteczności leczenia ani na ryzyko wystąpienia złamania kości. [31]

Retrospektywne badanie GRAND zostało zaprojektowane celem analizy stopnia współpracy (*compliance*) oraz wytrwałości pacjentów (*persistence*) w czasie terapii oraz oceny wpływu tych czynników na ryzyko wystąpienia złamań kości u pacjentek z osteoporozą leczonych bisfosfonianami podawanymi doustnie. Do badania włączonych zostało 4147 kobiet. Współpraca pacjentek podczas leczenia wynosiła odpowiednio 27,9% po 1. roku i 12,9% po 2. roku leczenia. Około 66% kobiet przestrzegało zaleceń lekarskich co do częstości przyjmowania i dawki leku. Nie wystąpiły istotne różnice pod względem stopnia współpracy pomiędzy pacjentkami przyjmującymi leki w dawce raz na tydzień i dawce raz na miesiąc (odpowiednio 28,6% i 29,4%), podczas gdy odsetek pacjentek przyjmujących leki codziennie osiągnął tylko 7,2%. Po 24 miesiącach terapii kobiety stosujące się do zaleceń lekarskich miały mniej złamań niż kobiety nie stosujące się do tych zaleceń ($p = 0,0147$). [32]

Randomizowane badanie DAPS miało na celu ocenę *adherence* 250 pacjentek stosujących denosumab oraz alendronian. Badanie trwało 2 lata i miało charakter cross-over, w efekcie czego połowa z pacjentek stosowała denosumab 60 mg raz na 6 mies. a potem alendronian 70 mg raz na tydzień, natomiast druga połowa stosowała oba leki w odwrotnej kolejności. Po 2-letniej obserwacji stwierdzono, że zarówno w pierwszym, jak i drugim roku stosowania terapii pacjentki wykazywały większy poziom non-adherence w przypadku alendronianu porównanego z denosumabem (odpowiednio po 1 roku 23,4% vs 11,9% oraz po 2 roku 36,5% vs 7,5%). Ponadto, 92,4% pacjentek preferowało opcję stosowania podskórnej terapii raz na pół roku w porównaniu z cotygodniową terapią doustną. [33]

W badaniu Bryl 2012 przeprowadzonym na grupie Polek z osteoporozą oceniano wpływ kompetencji społecznych (w 3 wymiarach – intymność, ekspozycja społeczna oraz asertywność) lekarza prowadzącego na stopień współpracy pacjentek podczas terapii alendronianem. Okazało się, że akceptacja choroby i metod leczenia jest niezwykle istotnym elementem decydującym o efektywności terapii (56% pacjentek w grupie lepiej współpracującej z lekarzem akceptowała chorobę i leczenie, w porównaniu z 33% kobiet w grupie gorzej współpracującej z lekarzem). Istotny wpływ mają także zdolności interpersonalne i umiejętność nawiązania bliskiego kontaktu z chorym, która podnosi zaufanie pacjentek do lekarza, a także eliminuje w znacznej mierze obawy związane z chorobą. Wysoki stopień zaufania do lekarza pozytywnie wpływa na stopień współpracy pacjentek. [34]

3. ANALIZA WYTYCZNYCH

W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 7 źródeł rekomendacji i zaleceń (9 publikacji) dotyczących farmakologicznego leczenia osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w farmakologicznym leczeniu osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Zalecenia polskie			
Krajowy Konsultant w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezes Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego	Diagnostyka, profilaktyka i leczenie osteoporozy	2012	[11]
Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie	Diagnostyka, profilaktyka i leczenie osteoporozy	2013	[2]
Zalecenia zagraniczne			
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Zalecenia postępowania w pierwotnej i wtórnej profilaktyce złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie	2010, 2011	[35–37]
European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) i Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF)	Europejskie wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie	2012	[38]
National Osteoporosis Foundation (NOF)	Diagnostyka, profilaktyka i leczenie osteoporozy	2013	[39]
National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)	Diagnostyka i leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn w wieku ≥ 50 lat	2013	[29]
Institute for Clinical System Improvement (ICSI)	Diagnostyka, profilaktyka i leczenie osteoporozy	2013	[40]

3.1. Zalecenia ogólne

Celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie pierwszego złamania, a u chorych z przebyłym złamaniem – niedopuszczenie do kolejnego. Leczenie osteoporozy powinno uwzględniać:

- poprawę sprawności i stanu ogólnego chorego,
- zmianę dotychczasowego trybu życia i eliminację czynników ryzyka złamań,
- suplementację wapnia i witaminy D,
- stosowanie leków modyfikujących metabolizm kostny (przeciworesorpcyjne i stymulujące tworzenie tkanki kostnej). [11]

W leczeniu farmakologicznym osteoporozy najczęściej stosuje się bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian, kwasy ibandronowy i zoledronowy), raloksyfen, parathormon i analogi parathormonu (teryparatyd) oraz ranelinian strontu, a w ostatnim czasie także denosumab. Wykazano, że wszystkie te interwencje zmniejszają ryzyko złamań kręgowych, jeśli są stosowane łącznie z suplementacją wapnia i witaminy D. Niektóre zmniejszają też ryzyko złamań pozakręgowych. [2, 11, 29, 35–40]

3.2. Zalecenia szczegółowe

3.2.1. Zalecenia polskie

3.2.1.1. Wytyczne Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego (2012)

Polskie zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporetycznych złamań kości, opublikowane na stronie Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego w 2012 roku, sformułowane zostały na podstawie zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF), Europejskiej Federacji Towarzystw Ortopedycznych (EFORT), Brytyjskiego Stowarzyszenia Ortopedów (BOA), Amerykańskiej Akademii Chirurgów Ortopedycznych (AAOS) oraz współczesnego piśmiennictwa. [11]

Poza leczeniem farmakologicznym, terapia osteoporozy powinna obejmować suplementację wapnia (dziennie dawki 800–1200 mg) i witaminy D (dziennie do 1000 IU). [11]

Do leków modyfikujących metabolizm kostny o skuteczności działania potwierdzonej w badaniach klinicznych zaliczono:

- bisfosfoniany – doustnie alendronian, ryzedronian, kwas ibandronowy, a także kwas zoledronowy stosowany dożylnie; bisfosfoniany są obecnie najczęściej stosowanymi lekami w terapii osteoporozy (w szczególności dawka tygodniowa alendronianu 70 mg lub ryzedronianu 35 mg); należy pamiętać o przestrzeganiu rygoru dawkowania przy zażywaniu tych leków doustnie,
- ranelinian strontu – zażywany codziennie (doustnie); ma działanie antyresorpcyjne i kościotwórcze,
- denosumab – podawany podskórnie, raz na 6 miesięcy, w porównaniu do bisfosfonianów ma silniejsze działanie antyresorpcyjne.; może być podawany również po bisfosfonianach, oraz u chorych leżących i z niewydolnością nerek,
- teryparatyd/PTH – podawany podskórnie, jest zalecany w zaawansowanej osteoporozie; prowadząc do odbudowy kości wpływa na zmniejszenie ryzyka złamań zarówno kręgosłupa, jak i obwodowych, z wyłączeniem biodra,

- kalcytonina – rzadko stosowana w leczeniu osteoporozy, ponieważ nie zapobiega złamaniom pozakręgowym; zaletą terapii jest możliwość podawania donosowego, u osób u których istnieją przeciwwskazania do terapii doustnej (np. bisfosfonianami); ma też udowodnione działanie przeciwbólowe,
- raloksyfen – zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa; ma dodatkowe działanie pozaszkieletowe (kardioprotekcyjne, zmniejszenie ryzyka nowotworów gruczołu piersiowego, brak wpływu na śluzówkę żołądka),
- HTZ – nie jest leczeniem typowo przeciwzłamaniowym, ma natomiast swoje zastosowanie w leczeniu powikłań menopauzy; oceny zasadności stosowania HTZ powinien dokonywać ginekolog. [11]

3.2.1.2. Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie (2013)

Wapń i witamina D

Do zapewnienia skuteczności leczenia osteoporozy niezbędne jest podawanie preparatów wapnia (ok. 1000 mg/d w przeliczeniu na wapń elementarny) i witaminy D (800–1000 IU/d). Prawidłowe stężenie witaminy D w surowicy (30–50 mg/ml) pomaga utrzymać odpowiednie BMD, zapewnia sprawność mięśni oraz zmniejsza ryzyko upadku i złamań. Ze względu na powszechny niedobór witaminy D wskazane jest wcześniejsze jego uzupełnienie, na przykład poprzez podawanie witaminy D w dawce 2000–4000 IU (lub więcej w razie ciężkiego niedoboru) przez 3 miesiące pod kontrolą stężenia witaminy D w surowicy. Oznaczanie stężenia witaminy D w surowicy jest wskazane także u chorych obciążonych dużym ryzykiem niedoboru witaminy D – z zaburzeniami wchłaniania, z zespołem nerczycowym, z podejrzeniem osteomalacji, z chorobą wątroby, ze zmniejszeniem masy kostnej lub masy mięśniowej, z otyłością, a także leczonych glikokortykosteroidami, lekami przeciwpadaczkowymi lub immunosupresyjnymi. W trakcie leczenia wskazane jest monitorowanie stężenia witaminy D w surowicy co 3 miesiące. [2]

Leczenie pierwszego wyboru:

- bisfosfoniany doustne – leczenie z wyboru w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym u kobiet po menopauzie (alendronian, ryzedronian, kwas ibandronowy),
- preparaty dożylnie bisfosfonianów (kwas ibandronowy, zoledronowy) – mogą umożliwić skuteczną terapię u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia doustnego, czyli pacjentom unieruchomionym (bezpośrednio po złamaniu kręgu lub biodra, po udarze mózgu), z chorobami przewodu pokarmowego i nietolerujących bisfosfonianów podawanych doustnie,
- denosumab – jest alternatywą u kobiet po menopauzie w szerokim przedziale wieku i niezależnie od wyjściowej aktywności metabolizmu kostnego; można go stosować także u pacjentek z niewydolnością nerek; wykazuje silne i szybkie działanie antyresorpcyjne a jego skuteczność jest proporcjonalna do wielkości zagrożenia,
- ranelinian strontu – jest alternatywą u kobiet po menopauzie niezależnie od wyjściowego stężenia markerów obrotu kostnego, wyjściowych wartości BMD, aktywności metabolizmu

kostnego i stopnia zagrożenia złamaniami; może być leczeniem z wyboru u kobiet z małym stężeniem markerów obrotu kostnego lub z dużym ryzykiem złamania i osteopenią (wskaźnik T od -1 do -2,5 SD) oraz u kobiet po 80 roku życia. [2]

Leczenie drugiego wyboru

Można zastosować je u chorych, u których leki z pierwszego wyboru są przeciwwskazane, którzy są fizycznie niezdolni do przestrzegania zaleceń dotyczących ich przyjmowania lub w razie złej tolerancji leków z pierwszego wyboru:

- raloksyfen – zmniejsza ryzyko złamania jedynie trzonów kręgow; jego zastosowanie należy rozważyć u kobiet po menopauzie z hiperlipidemią, a zwłaszcza ze zwiększonym ryzykiem raka piersi; przyjmowanie tego leku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej,
- teryparatyd – wykazuje wysoką skuteczność w redukcji złamań osteoporetycznych u kobiet i mężczyzn z ciężką osteoporozą, niezależnie od wyjściowych wartości BMD, aktywności metabolizmu kostnego i stopnia zagrożenia złamaniami; ze względów bezpieczeństwa czas stosowania teryparatydu ograniczono do 24 miesięcy (EMA, Unia Europejska, FDA, USA); w celu utrzymania uzyskanego efektu terapeutycznego konieczne jest kontynuowanie leczenia bisfosfonianem. [2]

Leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany, denosumab, raloksyfen) zapobiegają złamaniom kręgow i złamaniom pozakręgowym u chorych z osteoporozą potwierdzoną densytometrycznie. [2]

Dodatkowo wytyczne odnoszą się do innych dwóch rodzajów terapii, lecz nie zalecają ich stosowania:

- hormonalna terapia zastępcza (HTZ) może zapobiegać rozwojowi osteoporozy i złamaniom po menopauzie, jednakże ze względu na zwiększenie ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i innych stanów chorobowych, nie jest zalecana w osteoporozie;
- kalcytonina łososiowa może znaleźć doraźne zastosowanie po objawowych (bólowych) złamaniach kręgow i u chorych z zespołami bólowymi w przebiegu innych złamań osteoporetycznych, jednakże ze względu na zwiększanie ryzyka nowotworu złośliwego nie zaleca się stosowania kalcytoniny do przewlekłego leczenia osteoporozy. [2]

3.2.2. Zalecenia zagraniczne

3.2.2.1. National Institute for Clinical Excellence (NICE, 2010, 2011)

Wytyczne NICE zakładają, że kobiety otrzymujące leczenie farmakologiczne przeciwko osteoporozie muszą mieć właściwy poziom wapnia i witaminy D w diecie. Póki lekarz nie upewni się, że pacjentka spełnia te kryteria, powinna zostać rozważona dodatkowa suplementacja wapnia i/lub witaminy D. Właściwy poziom wapnia i witaminy D we krwi jest konieczny do uzyskania optymalnych efektów leczenia osteoporozy. [35, 36]

Rekomendacje NICE dotyczące stosowania **bisfosfonianów** w leczeniu osteoporozy zostały przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 4 oraz Tabela 5).

Tabela 4.
Rekomendacje dotyczące stosowania bisfosfonianów w prewencji pierwotnej i wtórnej osteoporetycznych złamań patologicznych [35, 36]

Lek	Prewencja pierwotna	Prewencja wtórna
Alendronian	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety w wieku ≥ 70 lat z niezależnym klinicznym czynnikiem ryzyka złamań^a lub niskim BMD^b, oraz zdiagnozowaną osteoporozą (wskaźnik T $\leq -2,5$), kobiety w wieku ≥ 75 lat z dwoma niezależnymi klinicznymi czynnikami ryzyka złamań lub niskim BMD^b (skan DXA może nie być wymagany), kobiety w wieku 65–69 lat z niezależnym klinicznym czynnikiem złamania^a i potwierdzoną osteoporozą (wskaźnik T $\leq -2,5$), kobiety po menopauzie w wieku < 65 lat z niezależnym klinicznym czynnikiem ryzyka złamań^a i przynajmniej jednym dodatkowym wskaźnikiem niskiego BMD^b oraz potwierdzoną osteoporozą (wskaźnik T $\leq -2,5$), wybór preparatu powinien być dyktowany najniższą ceną. 	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety z potwierdzoną osteoporozą (wskaźnik T $\leq -2,5$), kobiety w wieku ≥ 75 lat z osteoporozą (badanie DXA nie jest wymagane), wybór preparatu powinien być dyktowany najniższą ceną.
Ryzedronian i etydronian	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety po menopauzie, u których nie jest możliwe przestrzeganie zaleceń dotyczących sposobu stosowania alendronianu lub z nietolerancją alendronianu, oraz przy określonej kombinacji wartości wskaźnika T, wieku oraz liczby niezależnych klinicznych czynników ryzyka złamań^a (Tabela 5). 	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety po menopauzie, u których nie jest możliwe przestrzeganie zaleceń dotyczących sposobu stosowania alendronianu lub z nietolerancją alendronianu, oraz przy określonej kombinacji wartości wskaźnika T, wieku oraz liczby niezależnych klinicznych czynników ryzyka złamań^a (Tabela 5).

a) Niezależne kliniczne czynniki ryzyka złamań: występowanie złamań biodra u rodziców, spożycie alkoholu w ilości większej niż 4 jednostki dziennie, reumatoidalne zapalenie stawów.

b) Wskaźniki niskiego BMD: BMI < 22 kg/m², choroby takie jak zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba Crohna, stany związane z przedłużonym unieruchomieniem i nieleczoną przedwczesną menopauzą.

Tabela 5.
Wartości wskaźnika T (SD)^a, dla których (lub poniżej których) ryzedronian i etydronian są rekomendowane, w przypadku braku możliwości stosowania alendronianu [35, 36]

Wiek	Liczba niezależnych czynników ryzyka złamań ^b		
	0	1	2
Prewencja pierwotna			
65–69	x ^c	-3,5	-3,0
70–74	-3,5	-3,0	-2,5
75 lub więcej	-3,0	-3,0	-2,5
Prewencja wtórna			
50–54	x ^c	-3,0	-2,5
55–59	-3,0	-3,0	-2,5
60–64	-3,0	-3,0	-2,5
65–69	-3,0	-2,5	-2,5
70 lub więcej	-2,5	-2,5	-2,5

a) Wskaźnik T jest wyznaczany na podstawie pomiaru BMD i jest wyrażany jako liczba odchylen standardowych, gdzie punkt odniesienia stanowi szczytowa masa kostna.

b) Niezależne kliniczne czynniki ryzyka złamań: występowanie złamań biodra u rodziców, spożycie alkoholu w ilości większej niż 4 jednostki dziennie, reumatoidalne zapalenie stawów.

c) Leczenie nie jest rekomendowane.

Teryparatyd jest rekomendowany w prewencji wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie, u których występują przeciwwskazania do stosowania alendronianu, ryzedronianu, etydronianu i ranelinianu strontu, bądź wykazują nietolerancję na te leki. Jest zalecany także tym kobietom, u których uzyskano niezadowalające rezultaty przy stosowaniu bisfosfonianów, oraz spełniającym następujące kryteria: wiek ≤ 65 lat i wskaźnik $T \leq -4,0$ albo $T \leq -3,5$ i więcej niż dwa złamania, lub wiek 55–64 lata i wskaźnik $T \leq -4,0$ oraz więcej niż dwa złamania. [36]

Denosumab jest rekomendowany jako alternatywna metoda leczenia w prewencji pierwotnej i wtórnej złamań patologicznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym, które nie są w stanie zastosować się do instrukcji przyjmowania alendronianu, ryzedronianu i etydronianu, bądź wykazują nietolerancję na te leki, oraz, w przypadku kwalifikacji do terapii denosumabem w prewencji pierwotnej, u których występuje określona kombinacja wartości wskaźnika T, wieku i liczby niezależnych czynników ryzyka złamań (Tabela 6). [35–37] W prewencji wtórnej z wykorzystaniem denosumabu brak jest ograniczeń wiekowych oraz wskazań co do wartości wskaźnika T, a jedynym warunkiem jest obecność przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami (alendronianem, ryzedronianem i etydronianem), nietolerancja te leki lub brak możliwości zastosowania się do instrukcji zażywania bisfosfonianów. [35–37]

Ranelinian strontu jest rekomendowany jako alternatywna metoda leczenia w prewencji pierwotnej i wtórnej złamań patologicznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym, które nie są w stanie zastosować się do instrukcji przyjmowania alendronianu, ryzedronianu i etydronianu, bądź wykazują nietolerancję na te leki, oraz u których występuje określona kombinacja wartości wskaźnika T, wieku i liczby niezależnych czynników ryzyka złamań (Tabela 6). [35–37]

Raloksyfen może być stosowany jako alternatywna metoda w prewencji wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet niemogących stosować alendronianu, ryzedronianu i etydronianu, które spełniają warunki przedstawione poniżej (Tabela 6). Dokonując wyboru pomiędzy ranelinianem strontu a raloksyfenem, lekarze i pacjenci powinni wziąć pod uwagę ich dowiedzioną ogólną efektywność, tolerancję oraz inne efekty pojawiające się u poszczególnych pacjentów. [35–37]

Tabela 6.

Wartości wskaźnika T (SD)^a, dla których (lub poniżej których) ranelinian strontu i denosumab (a także raloksyfen w przypadku prewencji wtórnej) są rekomendowane, jeśli alendronian, ryzedronian i etydronian nie mogą być stosowane [35–37]

Wiek	Liczba niezależnych czynników ryzyka złamań ^b		
	0	1	2
Prewencja pierwotna (ranelinian strontu, denosumab)			
65–69	x ^c	-4,5	-4,0
70–74	-4,5	-4,0	-3,5
75 lub więcej	-4,0	-4,0	-3,0

Wiek	Liczba niezależnych czynników ryzyka złamań ^b		
	0	1	2
Prewencja wtórna (ranelinian strontu, raloksyfen)^d			
50–54	x ^c	-3,5	-3,5
55–59	-4,0	-3,5	-3,5
60–64	-4,0	-3,5	-3,5
65–69	-4,0	-3,5	-3,0
70–74	-3,0	-3,0	-2,5
75 lub więcej	-3,0	-2,5	-2,5

a) Wskaźnik T jest wyznaczany na podstawie pomiaru BMD i jest wyrażany jako liczba odchyłeń standardowych, gdzie punkt odniesienia stanowi szczytowa masa kostna.

b) Niezależne kliniczne czynniki ryzyka złamań: występowanie złamania biodra u rodziców, spożycie alkoholu w ilości większej niż 4 jednostki dziennie, reumatoidalne zapalenie stawów.

c) Leczenie nie jest rekomendowane.

d) W prewencji wtórnej możliwe jest zastosowanie denosumabu – brak ograniczeń wiekowych oraz wskazań co do wartości wskaźnika T.

3.2.2.2. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO 2012), International Osteoporosis Foundation (IOF, 2012)

Zalecenia europejskie opublikowane w 2012 roku, utworzone przez ESCEO we współpracy z IOF, stanowią swego rodzaju dokument roboczy, który należy wykorzystać w celu adaptacji schematów terapii do szczególnych potrzeb danego kraju. Poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące farmakologicznego leczenia osteoporozy:

- dodatkowa suplementacja wapnia powinna być rozważona u pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na osteoporozę, w przypadku gdy ilość wapnia dostarczana z pożywieniem nie jest wystarczająca; rekomendowana dzienna dawka wapnia dla osób powyżej 50 lat wynosi przynajmniej 1000 mg, a rekomendowana dzienna dawka witaminy D wynosi odpowiednio 800 IU w tej grupie; przyjmowanie wapnia i witaminy D w wymienionych dawkach jest rekomendowane jako główna zasada terapii osteoporozy; dodatkowo zaleca się spożycie 1 g białka na kg masy ciała; alfakalcydol (syntetyczny analog witaminy D) i kalcytriol (aktywna forma witaminy D) są używane w niektórych krajach do leczenia osteoporozy,
- najczęściej stosowanymi w Europie lekami do leczenia osteoporozy są raloksyfen, bisfosfoniany (alendronian, kwas ibandronowy, ryzedronian i kwas zoledronowy), analogi PTH, denosumab i ranelinian strontu; HTZ również do niedawna była szeroko stosowana,
- raloksyfen jest jedynym szeroko dostępnym selektywnym modulatorem receptorów estrogenowych stosowanym w prewencji i leczeniu osteoporozy; bazedoksyfen jest innym lekiem z tej grupy, jednakże dostępnym jedynie w Niemczech i Hiszpanii,
- alendronian (70 mg raz na tydzień) i ryzedronian (35 mg raz na tydzień) są najczęściej stosowanymi bisfosfonianami; ogólny profil bezpieczeństwa bisfosfonianów jest korzystny, przy czym istnieją przesłanki, że dostępne generyczne preparaty alendronianu są gorzej tolerowane, co może skutkować ich niższą skutecznością,
- ranelinian strontu jest zarejestrowany i dopuszczony do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej celem zmniejszenia ryzyka złamania kręgosłupa i biodra,

- efekty terapii denosumabem są szczególnie widoczne u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia złamania,
- kalcytonina powoduje niewielkie zwiększenie gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w przedramieniu; konieczność powtarzania iniekcji oraz wysoki koszt postaci donosowej uniemożliwiają długotrwałe stosowanie kalcytoniny w I linii leczenia osteoporozy,
- wyniki dużych badań obserwacyjnych wskazują, że ryzyko związane ze stosowaniem HTZ przewyższa osiągnięte korzyści (sugeruje się, że HTZ może być korzystna jedynie u młodszych kobiet po menopauzie, jednak brak jest badań z kontrolą placebo potwierdzających długookresowe bezpieczeństwo stosowania tego typu terapii); w większości krajów HTZ jest rekomendowana tylko w leczeniu objawów menopauzy i z zastosowaniem najniższych możliwych dawek przez ograniczony czas,
- etydronian nie jest rekomendowany jako leczenie I linii w terapii osteoporozy w większości krajów europejskich. [38]

3.2.2.3. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG 2013), Institute for Clinical System Improvement (ICSI, 2013)

Brytyjskie rekomendacje NOGG oraz amerykańskie rekomendacje ICSI zostały przedstawione razem ze względu na zbieżność zawartych w nich zaleceń (Tabela 7). Rekomendacje dotyczące głównych metod leczenia osteoporozy oparte są w obu przypadkach na wysokiej jakości dowodach naukowych bazujących na przeglądach systematycznych lub – w razie ich niedostępności – na wynikach randomizowanych badań klinicznych. [29, 40]

Wytyczne NOGG zalecają suplementację wapnia i witaminy D u starszych osób unieruchomionych w domu i zamieszkujących domy opieki. Zaleca się również stosowanie preparatów wapnia i witaminy D w skojarzeniu z farmakologicznym leczeniem osteoporozy. Wytyczne ICSI zalecają spożywanie wapnia i witaminy D zarówno w prewencji, jak i w terapii osteoporozy pomenopauzalnej. Wytyczne NOGG w przeciwieństwie do ICSI, dopuszczają stosowanie kalcytriolu w leczeniu osteoporozy. [29, 40]

Ze względu na możliwe działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem terapii bisfosfonianami, zasadność kontynuowania leczenia powinna być weryfikowana w regularnych odstępach czasowych (co 5 lat w przypadku alendronianu, ryzedronianu oraz kwasu ibandronowego, oraz co 3 lata w przypadku kwasu zoledronowego). NOGG nie rekomenduje stosowania kalcytoniny w leczeniu pomenopauzalnej osteoporozy ze względu na zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworu, oraz niewielkie korzyści osiągnięte przez pacjentów. [29]

Główne rekomendacje ICSI dotyczące farmakologicznej terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie są następujące:

- stosowanie bisfosfonianów jest wskazane celem zmniejszenia ryzyka złamań (zarówno kręgowych, jak i pozakręgowych),

- wlew dożylny kwasu zoledronowego (do stosowania w schemacie 1 wlew/rok) może być wykonany u kobiet ze złamaniem biodra w ciągu 90 dni od zdarzenia,
- terapia anaboliczna przy pomocy PTH jest wskazana u pacjentek z wysokim ryzykiem złamania,
- denosumab obniża łączną częstość nowych złamań kręgosłupa oraz biodra,
- kalcytonina w formie donosowej jest przeznaczona do stosowania w III linii leczenia, ale może być użyteczna w niektórych przypadkach jako terapia krótkoterminowa,
- leczenie raloksyfenem redukuje ryzyko złamań kręgosłupa i zapobiega rakowi piersi. [40]

Szczegółowe wytyczne NOGG i ICSI zamieszczono poniżej (Tabela7).

Tabela 7.
Rekomendacje NOGG i ICSI [29, 40]

Lek	Zapobieganie złamaniom ^a			Wskazania	Przeciwwskazania
	Kręgi	Inne niż kręgi	Biodro		
Alendronian	+++	++	+++	Leczenie i prewencja osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet oraz leczenie osteoporozy indukowanej przyjmowaniem glikokortykoidów	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia skutkujące opóźnionym opróżnianiem przełyku, • niezdolność do stania lub siedzenia w pozycji pionowej przez przynajmniej 30 min, • nadwrażliwość, • hipokalcemia, • zaburzenia funkcji nerek (klirens kreatyniny <35 ml/min).
Etydronian^b		bd		Leczenie i prewencja osteoporozy pomenopauzalnej oraz osteoporozy indukowanej przyjmowaniem glikokortykoidów	bd
Kwas ibandronowy	+++	+	-	Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamania. Dwie postacie leku: doustna lub wlew dożylny.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipokalcemia, • niezdolność do stania lub siedzenia w pozycji pionowej^c; przez przynajmniej 60 min, • nadwrażliwość^c, • postać doustna tego leku powinna być stosowana z zachowaniem szczególnej ostrożności u osób z chorobą górnej części układu pokarmowego^b, • w przypadku upośledzenia czynności nerek (osoczowe stężenie kreatyniny <200 μmol/l lub klirens kreatyniny <30 ml/min) należy zachować szczególną ostrożność podczas przyjmowania obydwu postaci leku (wg NOGG, natomiast ICSI nie rekomenduje kwasu ibandronowego w tym przypadku).
Ryzendronian	+++	++	+++	Prewencja i leczenie pomenopauzalnej osteoporozy celem zmniejszenia ryzyka złamań kręgowych oraz bioder. Jest także rekomendowany w prewencji osteoporozy indukowanej glikokortykoidami u kobiet po menopauzie.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipokalcemia, • zaburzenia funkcji nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), • ciąża i laktacja, • niezdolność do stania lub siedzenia w pozycji pionowej przez przynajmniej 30 min, • nadwrażliwość^c, • należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobą górnej części układu pokarmowego^b.
Kwas zoledronowy	+++	++	++	Leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem złamania, oraz tych u których wystąpiło wcześniejsze złamanie. Zapobieganie osteoporozie indukowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykoidów.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipokalcemia, • ciąża i laktacja^b, • nadwrażliwość^c. • należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniem funkcji nerek (klirens kreatyniny <35 ml/min).

Lek	Zapobieganie złamaniom ^a			Wskazania	Przeciwwskazania
	Kręgi	Inne niż kręgi	Biodro		
Denosumab	+++	+	++	Leczenie osteoporozy u pacjentek po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem złamania.	<ul style="list-style-type: none"> Hipokalcemia, nadwrażliwość na którykolwiek ze składników leku^b, ciąża, pacjenci ≤18 lat^b.
Raloksyfen	+++/ ^d	-	-	Prewencja i leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie.	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety w wieku rozrodczym (także ciąża i laktacja)^{b,c}, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub niewyjaśnione krwawienia z macicy w wywiadzie^b, zaburzenia funkcji wątroby oraz nerek^b, nadwrażliwość^c, należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentek po przebytych udarze lub z czynnikami ryzyka udaru^b.
Ranelinian strontu^b	Bd (lek niedostępny w USA ^c)			Leczenie osteoporozy u pacjentek po menopauzie celem zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i biodra. CHMP ^e rekomenduje ten lek do zastosowania ty ko w przypadku ciężkiej postaci osteoporozy z wysokim ryzykiem złamań.	<ul style="list-style-type: none"> Lek powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka żylny choroby zakrzepowo-zatorowej. Według CHMP^e lek nie powinien być stosowany u osób z niekontrolowanym nadciśnieniem, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i chorobą naczyń mózgowych.
Teryparatyd	+++	+++	bd	Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet ze zwiększonym ryzykiem złamania, oraz osteoporozy wywołanej długotrwałym stosowaniem glikokortykoidów. Czas trwania leczenia jest ograniczony do 18 miesięcy.	<ul style="list-style-type: none"> Hiperkalcemia, metaboliczne choroby kości inne niż osteoporoza, ciężkie zaburzenia funkcji nerek^b, wcześniejsze stosowanie radioterapii układu kostnego, nowotwory złośliwe układu kostnego lub przerzuty nowotworowe do kości, niewyjaśniony podniesiony poziom fosfatazy zasadowej^c, nadwrażliwość^c, choroba Pageta^c, pacjenci pediatryczni lub przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich^c, ciąża i karmienie^c, szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów ze średnią niewydolnością nerek^b.
PTH	bd w rekomendacjach ICSI			Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet ze zwiększonym ryzykiem złamania. Lek ten może być stosowany w pierwszej linii u pacjentów z największym zagrożeniem wystąpienia złamania ^c .	<ul style="list-style-type: none"> Hiperkalcemia, metaboliczne choroby kości inne niż osteoporoza, ciężkie zaburzenia funkcji nerek i wątroby, wcześniejsze stosowanie radioterapii układu kostnego, nowotwory złośliwe układu kostnego lub przerzuty nowotworowe do kości, szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z przebyłą lub czynną kamicą moczową.

Lek	Zapobieganie złamaniom ^a			Wskazania	Przeciwwskazania
	Kręgi	Inne niż kręgi	Biodro		
HTZ (Estrogen^c)	+++	++	+++	Niektóre spośród HTZ składających się z estrogenu lub estrogenu i progesteronu są rekomendowane w zapobieganiu osteoporozie u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamania ^b . Nie jest rekomendowany w leczeniu i prewencji osteoporozy w pierwszej linii. Powinien być stosowany w prewencji osteoporozy ty ko u kobiet ze znacznym ryzykiem rozwinięcia tej choroby, nie mogących przyjmować innych terapii ^c .	<ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie ograniczone do młodszych kobiet po menopauzie, u kobiet starszych stosunek ryzyka do korzyści wynikających ze stosowania jest niekorzystny. • zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie^c, • ciąża^c, • rak piersi (z wyłączeniem wyselekcjonowanych pacjentów leczonych w związku z przerzutami) lub inny nowotwór zależy od estrogenu^c, • niezdiagnozowane krwawienie z pochwy^c, • nadwrażliwość^c, • choroba lub dysfunkcja wątroby w ciągu roku poprzedzającego leczenie^c, • udar lub zawał serca^c.
Kalcytonina	+	-	-	Leczenie osteoporozy u kobiet przynajmniej 5 lat po menopauzie i z niskim wskaźnikiem masy kości w stosunku do zdrowych kobiet przed menopauzą ^c .	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość^c; • NOGG nie rekomenduje stosowania kalcytoniny w leczeniu pomenopauzalnej osteoporozy ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo rozwinięcia nowotworu, oraz niewielkie korzyści osiągnięte przez pacjentów leczonych z jej użyciem^b.
Kalcytriol	bd w rekomendacjach ICSI			Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej.	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperkalcemia.

a) Ocena skuteczności wg ICSI: „+++” - >50% redukcji, „++” – 40–50% redukcji, „+” - <40% redukcji.

b) Dane z wytycznych NOGG.

c) Dane z wytycznych ICSI.

d) Kobiety bez wcześniejszych złamań/kobiety ze złamaniami.

e) Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

3.2.2.4. National Osteoporosis Foundation (NOF 2013)

NOF zaleca rozpoczęcie farmakologicznego leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie w wieku ≥ 50 lat, spełniających następujące kryteria:

- złamanie kręgosłupa (objawowe lub nieujawnione) lub złamanie biodra (prewencja wtórna),
- wynik badania DXA biodra lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa (wskaźnik $T \leq -2,5$),
- niska masa kości (osteopenia) i 10-letnie ryzyko złamania biodra $\geq 3\%$ lub 10-letnie ryzyko innych głównych złamań osteoporotycznych $\geq 20\%$; preferencje pacjenta mogą wskazywać na rozpoczęcie leczenia w przypadku wartości prawdopodobieństwa wystąpienia złamania w ciągu 10 lat niższych lub wyższych niż wymienione powyżej. [39]

Zapewnienie odpowiedniego spożycia wapnia i witaminy D jest rekomendowane dla wszystkich pacjentów z osteoporozą, celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań. Zastosowanie suplementów diety może zostać rozważone w przypadku niedoboru zawartości obu substancji w diecie (zalecana dzienna dawka wapnia: 1200 mg u kobiet powyżej 51 r.ż., zalecana dzienna dawka witaminy D to 800–1000 IU u osób powyżej 50 r.ż.). [39]

Wytyczne NOF zawierają wskazania do stosowania leków zatwierdzonych przez FDA:

- bisfosfoniany (alendronian, alendronian w połączeniu z witaminą D, kwas ibandronowy (forma doustna i do wlewu dożylnego), rizedronian, kwas zoledronowy),
- denosumab,
- kalcytonina,
- estrogeny (estrogeny lub dwuskładnikowa terapia hormonalna),
- raloksyfen,
- teryparatyd. [39]

NOF nie opowiada się za stosowaniem leków niezatwierdzonych przez FDA (kalcytriol, genisteina; PTH (1-84), fluorek sodu, ranelinian strontu, tibolon), w tym także niektórych bisfosfonianów (etydronian, pamidronian, tiludronian). [39]

Przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów występują u pacjentów, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego jest niższy niż 30–35 ml/min. Stosowanie kwasu zoledronowego jest niewskazane u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 35 ml/min i u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. HTZ powinna być prowadzona przy użyciu najniższych efektywnych dawek leków do leczenia umiarkowanie ciężkich objawów menopauzy. Kiedy terapia ta jest rozważana wyłącznie w celu prewencji osteoporozy, należy najpierw dokładnie prześledzić możliwości zastosowania innych terapii nie opierających się na estrogenie. Leczenie denosumabem jest wskazane w przypadku kobiet w wieku pomenopauzalnym i o wysokim ryzyku wystąpienia złamań. Lek ten jest także zalecany do stosowania w leczeniu utraty masy kostnej u kobiet z rakiem piersi. [39]

Preferowana jest terapia sekwencyjna złożona z leczenia anabolicznego oraz następującego po nim leczenia antyresorpcyjnego. Terapia z zastosowaniem teryparatydu i leku antyresorpcyjnego powinna być rozważona w szczególnych przypadkach, u pacjentów z ciężką postacią osteoporozy. Leczenie dwoma lekami antyresorpcyjnymi może być rozważone w ramach krótkotrwałej terapii u kobiet, u których występuje utrata masy kostnej spowodowana przyjmowaniem niskodawkowej hormonalnej terapii zastępczej w leczeniu objawów menopauzy lub raloksyfenu w prewencji raka piersi. Nie ma żadnych uniwersalnych wskazań co do długości trwania poszczególnych terapii – decyzja powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta. [39]

3.3. Podsumowanie

Podsumowanie odszukanych wytycznych dotyczących leczenia osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8). W zestawieniu nie zawarto danych z wytycznych ESCEO i IOF, ponieważ stanowią one swoisty opis wykorzystywanych w Europie metod, nie zaś konkretne zalecenia. [38]

Wszystkie wytyczne wskazują na konieczność zapewnienia prawidłowego poziomu wapnia i witaminy D w organizmie zarówno w prewencji jak i podczas terapii osteoporozy. W przypadku niewystarczającej zawartości wapnia i witaminy D w codziennej diecie zaleca się dodatkową suplementację tych substancji. Właściwy poziom wapnia i witaminy D we krwi jest konieczny do uzyskania optymalnych efektów leczenia osteoporozy. [2, 11, 29, 35, 36, 39, 40]

Polskie wytyczne w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej wskazują na denosumab, ranelinian strontu oraz bisfosfoniany (doustne i dożylnie) jako terapię pierwszego wyboru, natomiast w drugiej kolejności zalecają stosowanie raloksyfenu i teryparatydu. Leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany, denosumab, raloksyfen) zapobiegają złamaniom kręgow i złamaniom pozakręgowym u chorych z osteoporozą potwierdzoną densytometrycznie. Polskie wytyczne nie rekomendują stosowania HTZ ze względu na związane z tą terapią powikłania (sercowo-naczyniowe i nowotworowe). [2]

Denosumab pojawia się we wszystkich odnalezionych opracowaniach zagranicznych. Wytyczne są zgodne co do zasadności stosowania denosumabu jako terapii osteoporozy pomenopauzalnej, szczególnie w przypadku pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia złamań osteoporotycznych. Wytyczne NICE wyraźnie wskazują na denosumab jako lek odpowiedni dla pacjentek z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów oraz tych, które doświadczyły niepowodzenia terapii przy ich zastosowaniu, niezależnie od wieku. [29, 37, 39, 40]

Kolejnymi lekami rekomendowanymi przez zagraniczne agencje są ranelinian strontu, raloksyfen oraz PTH lub jego analogi (teryparatyd). Wszystkie spośród wymienionych interwencji są rekomendowane do stosowania u pacjentek z dużym ryzykiem wystąpienia złamania osteoporotycznego. Wyjątkiem jest ranelinian strontu, nierekomendowany przez NOF z powodu braku rejestracji przez FDA. [29, 35, 36, 39, 40]

Wytyczne nie są zgodne co do stosowania kalcytoniny i HTZ w leczeniu osteoporozy. Część z nich wskazuje na możliwość zastosowania kalcytoniny w leczeniu osteoporozy, szczególnie ze względu na jej silne właściwości przeciwbólowe, natomiast niektóre z wytycznych odradzają stosowanie kalcytoniny w sposób długotrwały, ze względu na jej niską skuteczność i zwiększone ryzyko zachorowalności na nowotwory. Wytyczne zagraniczne nie zalecają HTZ w terapii I linii, dopuszczając możliwość stosowania HTZ, gdy nie ma możliwości zastosowania innych terapii, nieopartych na estrogenie (NOF, ICSI, NOGG). [29, 39, 40]

Spośród odnalezionych wytycznych, w dokumentach opublikowanych przez NICE oraz NOF zawarto podział zaleceń na pierwotną oraz wtórną prewencję w osteoporozie pomenopauzalnej. W ramach prewencji pierwotnej zaleca się alendronian, ryzedronian, etydronian, denosumab oraz ranelinian strontu, natomiast w prewencji wtórnej, oprócz leków wymienionych powyżej, zaleca się także kwas zoledronowy, kwas ibandronowy w postaci dożylniej, kalcytoninę, raloksyfen i teryparatyd. [37, 39]

Tabela 8.
Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym

Lek	Wytyczne polskie			Wytyczne zagraniczne		
	Krajowy konsultant 2012	Polskie zalecenia 2013	NICE 2010, 2011	NOGG 2013	ICSI 2013	NOF 2013
Bisfosfoniary						
Alendronian	TAK	TAK	TAK ^{a,b}	TAK	TAK	TAK ^b
Ryzedronian	TAK	TAK	TAK ^{a,b}	TAK	TAK	TAK ^b
Kwas zoledronowy	TAK	TAK	x	TAK	TAK	TAK ^b
Kwas ibandronowy	TAK ^c	TAK ^d	x	x	TAK ^e	TAK ^{b,c}
Etydronian	x	x	TAK ^{a,b}	TAK	x	NIE ^b
Inne terapie						
Denosumab	TAK	TAK	TAK ^{a,b}	TAK	TAK	TAK ^b
Raloksyfen	TAK	TAK	TAK ^b	TAK	TAK	TAK ^b
PTH^f	TAK	TAK	TAK ^b	TAK	TAK	TAK ^b
Ranelinian strontu	TAK	TAK	TAK ^{a,b}	TAK	x	NIE ^b
Kalcytonina	TAK	NIE	x	NIE	TAK ⁱ	TAK ^b
HTZ	NIE	NIE	x	TAK ^g	TAK ^g	TAK ^h
Terapia standardowa – suplementacja diety						
Wapń	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Witamina D	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

a) Prewencja pierwotna złamań osteoporotycznych.

b) Prewencja wtórna złamań osteoporotycznych.

c) Postać doustna lub do wstrzyknięć.

d) Postać doustna albo dożylna u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia doustnego lub nietolerujących bisfosfoniów podawanych doustnie.

e) Postać doustna.

f) PTH lub jego analog – teryparatyd.

g) Nie jest rekomendowany w leczeniu i prewencji osteoporozy w pierwszej linii. Powinien być stosowany w prewencji osteoporozy tylko u kobiet ze znacznym ryzykiem złamań, niemogących przyjmować innych terapii.

h) Kiedy terapia ta jest rozważana wyłącznie w celu prewencji osteoporozy, należy najpierw dokładnie prześledzić możliwości zastosowania innych terapii nieopartych na estrogenie.

i) W terapii III linii.

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

Podczas terapii osteoporozy zaleca się stosowanie suplementacji wapnia oraz witaminy D (terapia standardowa), które otrzymują wszyscy pacjenci.

Na podstawie analizy odnalezionych wytycznych wyróżniono leki uznane za potencjalne komparatory dla denosumabu, które można stosować po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami (doustnymi) lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do ich stosowania:

- kwas zoledronowy stosowany dożylnie,
- kwas ibandronowy stosowany dożylnie,
- ranelinian strontu,
- raloksyfen,
- PTH i jego analogi,
- kalcytoninę.

4.1. Terapia standardowa

Niezależnie od leczenia farmakologicznego, skuteczna terapia osteoporozy powinna uwzględniać poprawę sprawności i stanu ogólnego chorego, zmianę dotychczasowego trybu życia, eliminację czynników ryzyka złamań oraz suplementację wapnia i witaminy D do zalecanej dziennej dawki. Preparaty wapnia i witaminy D należą do grupy leków o kategorii dostępności OTC (dostępne bez recepty, ang. *Over The Counter Drug*) i są dostępne na rynku pod wieloma postaciami różniącymi się dawką, składem i postacią farmaceutyczną. Dostępne są również preparaty łączące w swoim składzie związek wapnia oraz witaminę D, umożliwiające jednoczesną suplementację obu substancji. [11, 41]

4.1.1. Witamina D

Witamina D występuje w organizmach zwierzęcych w postaci cholekalcyferolu, a jej analogami są między innymi alfakalcydol i kalcyfediol.

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Witamina D i jej analogi (A11CC):

- alfakalcydol (A11CC03), [42]
- cholekalcyferol (A11CC05), [43]
- kalcyfediol (A11CC06). [44]

Mechanizm działania

Witamina D (cholekalcyferol) ulega w ustroju przekształceniu do aktywnego metabolitu – kalcytriolu. Alfakalcydol i kalcyfediol są pochodnymi witaminy D i również stanowią prekursory kalcytriolu. Kalcytriol jest obok parathormonu i kalcytoniny podstawowym czynnikiem regulującym przemianę wapnia w organizmie. Przy zapewnieniu odpowiedniej podaży wapnia, prowadzi on do intensyfikacji procesu wbudowywania tego pierwiastka w strukturę tkanki kostnej. Receptor dla aktywnej metabolicznie witaminy D występuje w komórkach wielu tkanek, natomiast podstawowymi narządami, w których ujawnia się jej działanie są: jelita, kości i nerki. Kalcytriol uruchamia procesy, prowadzące do podwyższenia stężenia wapnia w surowicy poprzez nasilenie syntezy białka transportującego wapń ze światła przewodu pokarmowego do krwi oraz nasilenie resorpcji zwrotnej wapnia w kanalikach nerkowych. [42–44]

Postać farmaceutyczna

Z zależności od preparatu witamina D jest dostępna w różnych postaciach farmaceutycznych, np. w postaci miękkich kapsułek czy też płynu doustnego. [42–44]

Wskazania do stosowania

- Osteoporoza pomenopauzalna i starcza z jednoczesnym niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów (brak tego wskazania w przypadku kalcyfediolu),
- hipokalcemia, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach,
- krzywica i osteomalacja odporne na witaminę D,
- niedoczynność przytarczyc,
- zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek,
- zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami,
- osteodystrofia nerkowa. [42, 44]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawki preparatu należy ustalić indywidualnie, biorąc pod uwagę ilość jednocześnie przyjmowanego wapnia (zarówno w diecie, jak i w postaci produktów leczniczych). [43]

Działania niepożądane

Praktycznie nie występują przy podawaniu w zalecanych dawkach. W przypadku rzadko występującej nadwrażliwości na witaminę D lub przy stosowaniu zbyt dużych dawek przez dłuższy czas może dojść do zatrucia określanego jako hiperwitaminoza D. Objawy hiperwitaminozy obejmują:

- zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca,
- zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, letarg,
- zaburzenia oka: zapalenie spojówek, światłowstręt,

- zaburzenia żołądka i jelit: utrata łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: mocznica, wielomocz,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni i stawów, osłabienie mięśniowe,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, ubytek masy ciała, nadmierne pragnienie, obfite pocenie, zapalenie trzustki,
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: świąd skóry,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: podwyższona aktywność aminotransferaz,
- zaburzenia psychiczne: obniżone libido, depresje, zaburzenia psychiatryczne. [43]

Mogą również wystąpić: wodnisty wyciek z nosa, hipertermia, suchość w jamie ustnej, zwiększenie stężenia wapnia we krwi i (lub) w moczu, kamica nerkowa i zwapnienia tkanek. [43]

Status rejestracyjny

- 29 czerwca 1990 roku firma GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Alfadiol (alfakalcydol) do obrotu. [42] W Polsce dostępny jest także preparat One-Alpha w postaci roztworu do wstrzykiwań, jednakże w zarejestrowany jest on we wskazaniach nie dotyczących osteoporozy. [41]
- 7 września 1986 roku firma Medana Pharma SA uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Devikap (cholekalcyferol) do obrotu. [43] W Polsce zarejestrowane są także preparaty Juvit D3, Vigantol, Vigantoletten 500 i 1000. [41]
- 6 grudnia 1985 roku firma CHEMA-ELEKTROMET uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Devisol-25® (kalcyfediol) do obrotu. Preparat ten nie jest jednak zarejestrowany do leczenia osteoporozy. [44]

Status refundacyjny w Polsce

Preparat Alfadiol (0,25 µg i 1 µg) jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i jest wydawany po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej (na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku). Preparat Devisol-25 jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i jest wydawany po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej, jednakże osteoporoza nie pojawia się w jego wskazaniach rejestracyjnych. [45]

4.1.2. Wapń

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Związki wapnia (A12AA) oraz mieszaniny wapnia z innymi lekami (A12AX). [46]

Mechanizm działania

Wapń jest podstawowym składnikiem mineralnym organizmu, który współtworzy tkankę kostną; odgrywa ogromną rolę w utrzymaniu prawidłowej czynności wielu mechanizmów regulacyjnych, wpływa na działanie licznych enzymów, jest przekaźnikiem informacji wewnątrzkomórkowej, a także niezbędnym elementem procesu krzepnięcia krwi. Wpływa też na przewodnictwo nerwowe i kurczliwość mięśni poprzecznie prążkowanych, jak również zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych, dzięki czemu wykazuje działanie przeciwwysiękowe, przeciwobrzękowe, przeciwalergiczne i przeciwzapalne. Homeostaza wapnia podlega ścisłej kontroli hormonalnej (zwiększanie stężenia się pod wpływem parathormonu i czynnej postaci witaminy D, zmniejszanie pod wpływem kalcytoniny). Po podaniu p.o. ok. 30% wapnia wchłania się w jelicie cienkim; w dwunastnicy dominuje transport aktywny, zależny od 1,25-dihydroksylocholekalcyferolu, który pobudza syntezę białka wiążącego wapń. W bardziej dystalnych odcinkach jelita cienkiego większość wapnia ulega wchłanianiu na skutek dyfuzji ułatwionej lub biernej. Następnie wapń przenika do płynu zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego, jednak zdecydowana jego większość zostaje wbudowana do tkanki kostnej. 50% wapnia we krwi znajduje się w postaci zjonizowanej (odsetek ten zależy od pH krwi), 45% związane jest z białkami osocza, głównie albuminami, a 5% występuje w postaci cytrynianów, fosforanów, mleczanów i innych soli. Między stężeniem wapnia a fosforanów we krwi zachodzi zależność odwrotnie proporcjonalna. Wapń wydalany jest z moczem, kałem i potem. Ponad 99% przesączonego w kłębuszkach nerkowych wapnia zjonizowanego i znajdującego się w kompleksach jonowych ulega wchłanianiu zwrotnemu. [46]

Postać farmaceutyczna

Preparaty wapnia są dostępne pod różnymi postaciami, np. tabletki musujące, tabletki powlekane, syrop. Preparaty te często łączą w swoim składzie związki wapnia (np. węglan wapnia) z innymi substancjami, takimi jak związki magnezu lub witamina D. [41]

Wskazania do stosowania

- Niedobory wapnia będące wynikiem zaburzeń wchłaniania, długotrwałego odżywiania pozajelitowego, nieprawidłowej diety, nadmiernego odkładania się soli wapnia w tkance kostnej, przetaczania krwi,
- okresy zwiększonego zapotrzebowania na wapń – okres intensywnego wzrostu dzieci i młodzieży, ciąża, okres karmienia piersią, rekonwalescencja,
- leczenie tężyczki, krzywicy, złamań kości, demineralizacji kości,
- profilaktyka i leczenie osteoporozy,
- leczenie hiperfosfatemii w celu zmniejszenia stężenia fosforanów we krwi,
- w leczeniu wspomagającym chorób alergicznych i stanów zapalnych, w zatruciach solami metali ciężkich, czterochlorkiem węgla, solami magnezu i fluoru,
- związki wapnia (najczęściej węglan wapnia) wchodzi w skład preparatów zobojętniających sok żołądkowy. [46]

Preparaty wapnia łączące w swoim składzie związki wapnia i witaminę D są wskazane do: zapobiegania i leczenia niedoborów tych związków u osób w podeszłym wieku oraz ich suplementacji jako uzupełnienia swoistego leczenia osteoporozy u tych pacjentów, u których występuje ryzyko niedoboru tych związków. [47]

Dawkowanie i sposób podawania

Preparaty wapnia:

- i.v. jednorazowo 2,25–4,5 mmol,
- p.o. zazwyczaj do 50 mmol/d. W leczeniu osteoporozy u dorosłych p.o. 500–2000 mg/d. [46]

Działania niepożądane

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wzdęcia, odbijania, nudności, ból w nadbrzuszu). Stosowanie dawek znacznie przekraczających dawki terapeutyczne może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia jonów wapnia we krwi. Lek stosowany zgodnie z zaleceniami nie wpływa na sprawność psychofizyczną i zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę maszyn. [48]

Status rejestracyjny

W Polsce dopuszczonych jest do obrotu bardzo wiele preparatów wapnia, różniących się składem i postacią farmaceutyczną, między innymi tabletek musujących (np. Calcium Sandoz Forte), twardych kapsułek (np. Calperos 500) lub syropu (np. Calcium Aflofarm). [41]

Dostępne są również preparaty łączące w swoim składzie związek wapnia oraz witaminę D, np. Calcilac (tabletki do rozgryzania i żucia). [47]

Status refundacyjny w Polsce

Preparaty wapnia są stosowane jako suplementy diety i nie są objęte refundacją ze środków publicznych. [45]

4.2. Interwencja

4.2.1. Denosumab

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Leki stosowane w chorobach kości: inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (M05BX04). [9]

Mechanizm działania

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając aktywacji jego receptora, RANK, na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości bełczkowej. [9]

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Klarowny roztwór, w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego. [9]

Wskazania do stosowania

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz biodra),
- leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości (Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow). [9]

Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Denosumab stosowany jest w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię, w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy. Pacjenci leczeni denosumabem muszą przyjmować odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w grupie osób w wieku ≥ 65 lat oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek. Denosumab nie jest zalecany do stosowania u dzieci (< 18 lat), ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u tych pacjentów. [9]

Działania niepożądane

Tabela 9 zawiera najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu.

Tabela 9.
Najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu [9]

Częstość występowania		
Często	Niezbyt często	Rzadko
<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie układu moczowego, • zakażenie górnych dróg oddechowych, • rwa kulszowa, • zaćma, • zaparcie, • wysypka, • ból kończyn. 	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie uchyłka jelita grubego, • zapalenie tkanki łącznej, • zakażenie ucha, • wyprysk. 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość, • hipokalcemia, • martwica kości szczęki, • atypowe złamania kości udowej.

Status rejestracyjny

26 maja 2010 roku firma Amgen Europe B.V. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Prolia® do obrotu wydane przez Komisję Europejską. Pozwolenie obowiązuje na terenie Unii Europejskiej i jest ważne przez 5 lat, po upływie których musi zostać odnowione. [9]

Status refundacyjny w Polsce

Lek jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dla populacji pacjentek z osteoporozą w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (wskaźnik T mniejszy lub równy -2,5 mierzony metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów, na poziomie odpłatności 30% ceny leku na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku. [45] Niepowodzenie terapii bisfosfonianami w dawkach terapeutycznych zostało zdefiniowane jako wystąpienie nowego złamania niskoenergetycznego po 12 miesiącach terapii lub obniżenie wartości BMD po 12 miesiącach terapii w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany, mierzonej w tym samym miejscu i tym samym aparatem, techniką DXA. Najmniejsza znacząca zmiana dla kręgow to >4%, dla szyjki kości udowej >2%. Przeciwwskazaniami do leczenia bisfosfonianami doustnymi są: czynna choroba wrzodowa żołądka, zaburzenia połykania, choroba refluksowa, resekcja żołądka, uczulenie na lek lub udokumentowany inny stan pacjenta uniemożliwiający regularne przyjmowanie doustnych bisfosfonianów oraz inne przeciwwskazania wymienione w ChPL. Za nietolerancję należy uważać zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego wystarczająco poważne dla decyzji o przerwaniu leczenia. [49]

4.3. Potencjalne komparatory

4.3.1. Kwas zoledronowy

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Bisfosfoniary (kod ATC: M05BA08). [50]

Mechanizm działania

Kwas zoledronowy należy do grupy bisfosfoniarów zawierających azot i działa głównie na kości. Jest inhibitorem zależnej od osteoklastów resorpcji kości. [50]

Postać farmaceutyczna

Przejrzysty i bezbarwny roztwór do infuzji. [50]

Wskazania do stosowania

- Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, w tym tych, którzy przebyli ostatnioiskoenergetyczne złamanie szyjki kości udowej,
- leczenie osteoporozy związane z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo u kobiet po menopauzie i u dorosłych mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań,
- leczenie choroby Pageta, [50]
- zapobiegania powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową),
- leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową, (ang. *tumor-induced hypercalcaemia*) u dorosłych pacjentów. [51]

Dawkowanie i sposób podawania

W leczeniu osteoporozy zalecana dawka to pojedyncza infuzja dożylna 5 mg preparatu, podawana raz na rok. W trakcie terapii kwasem zoledronowym zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D. U pacjentów z niedawnymiskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie infuzji po co najmniej 2 tygodniach od wygojenia złamania kości. [50]

Kwas zoledronowy należy podawać przez zestaw do infuzji, który wyposażony jest w otwór wentylacyjny. Czas infuzji nie powinien być krótszy niż 15 minut. Należy zachować stałą szybkość infuzji. Przed podaniem kwasu zoledronowego pacjenci (szczególnie w podeszłym wieku oraz przyjmujący leki moczopędne) muszą być odpowiednio nawodnieni. [50]

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie, w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem kwasu zoledronowego, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii. [50]

Działania niepożądane

Bardzo często ($\geq 1/10$) występującym działaniem niepożądanym jest gorączka. Często ($\geq 1/100$; $< 1/10$ przypadków) występujące działania niepożądane to:

- hipokalcemia,
- ból głowy, zawroty,
- przekrwienie oka,
- migotanie przedsionków,
- nudności wymioty biegunka,
- ból mięśni, ból stawów, ból kości, ból pleców, ból kończyn,
- objawy grypopodobne, dreszcze,
- uczucie zmęczenia, osłabienie,
- ból, złe samopoczucie, reakcje w miejscu podania,
- zwiększone stężenie białka C-reaktywnego. [50]

Status rejestracyjny

15 kwietnia 2005 r. firma Novartis Europharm Limited uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Aclasta na terenie Unii Europejskiej. [50]

Inne preparaty kwasu zoledronowego dostępne w Polsce to: Desinobon, Fayton, Ospiril, Symblasta, Symdronic, Zolacitor, ZolAKO, Zoledronic Acid Hospira, Zometa, Acidum Zoledronicum Medac, Zoledronic Acid firm Mylan, Teva Pharma, Fresenius Kabi, Polpharma, Sandoz, Fair-Med, Actavis, Hospira. [41]

FDA po raz pierwszy dopuściła do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych kwas zoledronowy (preparat Zometa) w dniu 20 sierpnia 2001 roku. [52]

Status refundacyjny w Polsce

Spośród preparatów kwasu zoledronowego, w Polsce refundowany jest lek Zomikos, stosowany we wskazaniu prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Żaden spośród preparatów nie jest refundowany we wskazaniu do terapii osteoporozy. [45]

4.3.2. Kwas ibandronowy

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Bisfosfoniany (kod ATC: M05BA06). [53]

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającą substancją, należącą do grupy bisfosfonianów zawierających azot. Lek działa wybiórczo na tkankę kostną, selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy. [53]

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane w kolorze białym do prawie białego o podłużnym kształcie, oznakowane na jednej stronie „BNVA”, na drugiej stronie „150”³. [53]

Przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań. [53]

Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań. Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona. [53]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka roztworu do wstrzykiwań to 3 mg we wstrzyknięciu dożylnym (trwającym 15–30 sekund) co 3 miesiące. Kolejne wstrzyknięcia należy planować dokładnie co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji. Podczas terapii kwasem ibandronowym należy stosować preparaty wapnia i witaminy D, jeżeli ich podaż w diecie jest niewystarczająca. [53]

Działania niepożądane

Często występujące ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ przypadków) działania niepożądane związane ze stosowaniem kwasu ibandronowego w postaci roztworu do wstrzykiwań:

- ból głowy,
- zapalenie błony śluzowej żołądka,
- dyspepsja,
- biegunka, ból brzucha,

³ Ta postać nie jest przedmiotem niniejszej analizy i nie będzie szerzej omawiana w niniejszym rozdziale.

- nudności,
- zaparcia,
- wysypka,
- ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców,
- objawy grypopodobne,
- zmęczenie.

Rejestracja

23 lutego 2004 r. firma Roche Registration Limited uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Bonviva 150 mg (tabletki powlekane) i Bonviva 3 mg (roztwór do wstrzykiwania) na terenie Unii Europejskiej. [53]

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty kwasu ibandronowego: Bonifurbit, Bonacid, Kwas ibandronowy Liconsa, Nucodran, Osagrand (roztwór do wstrzykiwań i tabletki), Osabonelle (50 mg i 150 mg), Ossica (tabletki, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji i roztwór do wstrzykiwań), Ostone, Quodixor, Ibandronat Apotex, Ibandronat Polpharma (tabletki 50 mg i 150 mg), Ibandronate Bluefish, Ibandronian Actavis (koncentrat i roztwór), Ibandronic acid Alvogen, Ibandronic Acid Mylan, Ibandronic Acid Polpharma, Ibandronic acid Sandoz (tabletki, koncentrat i roztwór), Ibandronic acid STADA, Ibandronic acid Teva Pharma (tabletki, koncentrat i roztwór), Ibandronic acid Accord, Bondenza (roztwór do wstrzykiwań, tabletki), Bondronat, lasibon (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, tabletki), Kefort, Ikametin, Indrofar. [41]

FDA po raz pierwszy dopuściła do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych kwas zoledronowy (preparat Boniva) w dniu 16 maja 2003 roku. [54]

Sposób finansowania

Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [45]

4.3.3. Ranelinian strontu

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Leki stosowane w leczeniu chorób kości – inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (kod ATC: M05BX03). [55]

Mechanizm działania

W badaniach *in vitro* i *in vivo* stwierdzono podwójny mechanizm działania leku. Ranelinian strontu zwiększa odbudowę kości w hodowlach komórek tkanki kostnej jak również zwiększa replikację prekursorów osteoblastów oraz syntezę kolagenu w hodowlach komórek kostnych; zmniejsza resorpcję kości przez zmniejszenie różnicowania się osteoklastów i zmniejszenie ich aktywności

resorpcyjnej. Powoduje to przywrócenie równowagi obrotu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości. [55]

Postać farmaceutyczna

Granulat (koloru żółtego) do sporządzania zawiesiny doustnej. [55]

Wskazania do stosowania

- leczenie ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z dużym ryzykiem złamań w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i biodra,
- leczenie ciężkiej osteoporozy u dorosłych mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań. [55]

Decyzja o przepisaniu ranelinianu strontu powinna być oparta na ocenie całkowitego ryzyka dla indywidualnego pacjenta. [55]

Przeciwwskazaniami do stosowania ranelinianu strontu są:

- czynna lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, ang. *Venous thromboembolism events*), w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna,
- tymczasowe lub stałe unieruchomienie pacjenta spowodowane np. rekonwalescencją po przebytym zabiegu chirurgicznym lub długotrwałe pozostawanie pacjenta w pozycji leżącej,
- czynna lub w wywiadzie zdiagnozowana choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. [55]

Dawkowanie i sposób podawania

Ranelinian strontu stosowany jest doustnie w postaci zawiesiny. Zalecaną dawką dobową jest jedna saszетка 2 g raz na dobę. Podczas terapii ranelinianem strontu należy stosować preparaty wapnia i witaminy D, jeżeli ich podaż w diecie jest niewystarczająca. [55]

Lek należy stosować pomiędzy posiłkami, gdyż jego wchłanianie może być zmniejszone przez pokarm, mleko i produkty mleczne. Aby zapewnić powolną absorpcję, ranelinian strontu powinien być stosowany wieczorem, przed snem, przynajmniej 2 godziny po jedzeniu. Granulat z saszetek musi być przyjmowany w postaci zawiesiny przygotowanej w szklance wody. Zaleca się wypicie zawiesiny natychmiast po sporządzeniu. [55]

Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane to:

- nudności,
- biegunka,
- luźne stolce,
- zapalenia skóry,

- bóle głowy,
- zaburzenia świadomości,
- utrata pamięci,
- egzema,
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa,
- zawał mięśnia sercowego,
- zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi. [55]

Status rejestracyjny

21 września 2004 r. firma Les Laboratoires Servier uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Protelos ważne na terenie Unii Europejskiej. [55]

15 marca 2012 r. oraz 25 kwietnia 2013 r. EMA wraz z CHMP opublikowały ograniczenia odnośnie do stosowania ranelinianu strontu. Według tych dokumentów ranelinian strontu nie powinien być stosowany u osób:

- z aktualną lub wcześniej przebytą chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych, chorobą naczyń mózgowych i z niekontrolowanym nadciśnieniem,
- u osób z aktualną lub wcześniej przebytą chorobą zakrzepowo-zatorową i u pacjentów tymczasowo lub stale unieruchomionych. [56, 57]

Inny preparat ranelinianu strontu dostępny w Polsce to Osseor. [41]

Ranelinian strontu nie został dopuszczony przez FDA do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych.

Status refundacyjny w Polsce

Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [45]

8 kwietnia 2013 r. Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Protelos we wskazaniu: leczenie osteoporozy u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (wskaźnik T mniejszy lub równy -2,5, mierzony metodą DXA), ze złamaniem kręgowym biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów. [58]

4.3.4. Raloksyfen

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Selektywny modulator receptora estrogenowego (kod ATC: G03XC01) [59]

Mechanizm działania

Raloksyfen (chlorowodorek raloksyfenu) jest selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (SERM), dlatego wykazuje selektywne działanie agonistyczne lub antagonistyczne w stosunku do tkanek wrażliwych na estrogeny. Jako agonista działa na kości i częściowo na metabolizm cholesterolu (zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu), natomiast nie wykazuje działania agonistycznego na podwzgórze, macicę ani tkanki sutka. [59]

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana. Tabletki o eliptycznym kształcie i białej barwie, z nadrukowanym kodem „4165”. [59]

Wskazania do stosowania

Produkt Evista jest wskazany w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie u kobiet w okresie po menopauzie. Wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow, nie wykazano natomiast zmniejszenia częstości występowania złamań szyjki kości udowej. Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu u kobiet w okresie po menopauzie produktu Evista, jak również innych rodzajów terapii, włącznie z podawaniem estrogenów, należy wziąć pod uwagę objawy pomenopauzalne, wpływ produktu na macicę i sutek oraz rozważyć ryzyko i korzyści związane z oddziaływaniem produktu na układ sercowo-naczyniowy. [59]

Dawkowanie i sposób podawania

Raloksyfen stosowany jest doustnie w postaci tabletki powlekanej. Zalecana dawka to 1 tabletka na dobę (60 mg), przyjmowana o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków. Podczas terapii raloksyfenem należy stosować preparaty wapnia i witaminy D, jeżeli ich podaż w diecie jest niewystarczająca. [59]

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane:

- bóle głowy, w tym migrenowe bóle głowy,
- objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność),
- rozszerzenie naczyń (uderzenia gorąca),
- kurcze mięśni kończyn dolnych,
- objawy grypopodobne,
- obrzęki obwodowe,
- wysypka,
- łagodne dolegliwości w obrębie piersi, takie jak ból, powiększenie i tkliwość,
- zwiększone ciśnienie tętnicze krwi. [59]

Status rejestracyjny

5 sierpnia 1998 r. firma Daiichi Sankyo Europe GmbH uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Evista ważne na terenie Unii Europejskiej. [59]

Inne preparaty raloksyfenu dopuszczone do obrotu na terenie Polski to Optruma i Raloxifene Teva.

FDA po raz pierwszy dopuściła do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych raloksyfen (preparat Evista) w dniu 13 września 2007 roku.

Status refundacyjny w Polsce

Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [45]

4.3.5. Parathormon i jego analogi

Zbudowany z 84 aminokwasów endogenny parathormon (PTH) jest głównym czynnikiem regulującym metabolizm zarówno wapnia, jak i fosforanów w tkance kostnej i w nerkach. W Polsce wg danych Ministerstwa Zdrowia z tej grupy leków aktualnie zarejestrowany jest teryparatyd oraz rekombinowany ludzki parathormon. [41, 60]

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Hormony przytarczyc i analogi (kod ATC: H05AA03)[61, 62]

Mechanizm działania

Preparat Preotact zawiera rekombinowany ludzki parathormon identyczny z naturalnym pełnołańcuchowym 84-aminokwasowym polipeptydem.

Teryparatyd (Forsteo) ma strukturę identyczną, jak aktywny fragment (1–34) endogennego ludzkiego parathormonu.

Działanie fizjologiczne PTH i jego analogów obejmuje pobudzanie procesu tworzenia kości, wpływając bezpośrednio na osteoblasty, pośrednio powodując zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach oraz zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych i wydalania fosforanów przez nerki. [61, 62]

Postać farmaceutyczna

Preotact (PTH): proszek (biały lub w kolorze złamanej bieli) i przejrzysty bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. [62]

Forsteo (teryparatyd): bezbarwny, przezroczysty roztwór do wstrzykiwań. [61]

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania preparatu Preotact obejmują leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie. [62]

Wskazania do stosowania teryparatydu:

- leczenie osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym i u mężczyzn z podwyższonym ryzykiem złamań (u kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow oraz złamań pozakręgowych, nie dotyczy to jednak szyjki kości udowej),
- leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn z podwyższonym ryzykiem złamań. [61]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecaną dawką dobową dawką teryparatydu jest 20 mikrogramów, a PTH 100 mikrogramów. Preparat powinien być podawany raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch. Całkowity maksymalny czas leczenia teryparatydem i PTH wynosi 24 miesiące. Podczas terapii teryparatydem należy stosować preparaty wapnia i witaminy D, jeżeli ich podaż w diecie jest niewystarczająca. Po zakończeniu terapii, pacjenci mogą stosować inne metody leczenia osteoporozy. [61, 62]

Działania niepożądane

Tabela 10 przedstawia najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem PTH i teryparatydu.

Tabela 10.
Działania niepożądane związane ze stosowaniem PTH i teryparatydu [61, 62]

Występowanie działań niepożądanych	PTH	Teryparatyd
Bardzo często (≥1/10)	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperkalcemia, • nudności, • hiperkalciuria, 	Brak
Często (≥1/100 do <1/10)	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenia stężenia wapnia w surowicy, • ból i zawroty głowy, • kołatanie serca, • wymioty, • zaparcia, • dyspepsja, • biegunka, • skurcze mięśni, • ból kończyn, • ból pleców, • rumień w miejscu wstrzyknięcia, • zmęczenie, • astenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kołatanie serca, • niedokrwistość, • zawroty i bóle głowy, • rwa kulszowa, • omdlenie, duszność, • nudności i wymioty, • przepuklina rozworu przełykowego, • choroba refluksowa przełyku, • zwiększona potliwość, • ból kończyn, kurcze mięśni, • hipercholesterolemia, • niedociśnienie tętnicze, • zmęczenie, osłabienie, depresja, astenia • ból w klatce piersiowej, • łagodne i przemijające objawy w miejscu podania (w tym ból, obrzęk, rumień, miejscowe zasinienie, świąd i niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia).

Status rejestracyjny

10 czerwca 2003 r. firma Eli Lilly Nederland B.V. uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Forsteo (teryparatyd) ważne na terenie Unii Europejskiej. [61]

24 kwietnia 2006 r. firma Nycomed Danmark ApS uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej dla preparatu Preotact będącego rekombinowanym ludzkim PTH. [62]

FDA po raz pierwszy dopuściła do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych teryparatyd (preparat Forsteo) w dniu 26 listopada 2002 roku. [63]

Status refundacyjny w Polsce

Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [45]

30 maja 2008 r. Rada Konsultacyjna AOTM wydała rekomendację o niefinansowaniu teryparatydu (Forsteo) w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej u pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie bisfosfonianami, w ramach wykazów leków refundowanych. [64]

6 września 2010 r. Rada Konsultacyjna AOTM wydała rekomendację o niefinansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych, parathormonu (Preotact) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupy dużego ryzyka wystąpienia złamań. [65]

4.3.6. Kalcytonina

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Leki wpływające na homeostazę wapnia (H05BA01). [66]

Mechanizm działania

Kalcytonina hamuje uwalnianie wapnia z kości przez zmniejszenie aktywności osteoklastów oraz przez zmniejszenie liczby osteoklastów na skutek hamowania przekształcania prekursorów osteoklastów w osteoklasty. Zmniejsza stężenie wapnia we krwi u osób z hiperkalcemią, a także sprzyja odkładaniu wapnia w kościach. Ułatwia mineralizację kości i chrząstki poprzez hamowanie demineralizacji kości w stanach unieruchomienia kości i podczas stosowania glikokortykosteroidów oraz przyspiesza gojenie się złamań kości. Zwiększa także wydalanie wapnia, magnezu, sodu, potasu, chloru, wody i w nerkach i zmniejsza resorpcję zwrotną fosforanów. Kalcytonina pobudza nerkową produkcję kalcytriolu. Zmniejsza wydzielanie kwasu solnego, pepsyny i enzymów trzustkowych. W ośrodkowym układzie nerwowym wywiera działanie przeciwbólne poprzez wzrost stężenia beta-endorfin, bezpośrednie działanie na receptory ośrodkowego układu nerwowego. i wpływ na transport błonowy wapnia w neuronach. [66]

Postać farmaceutyczna

Calcitonin Jelfa 100: klarowny płyn do wstrzykiwań. [66]

Miacalic Nasal 200: aerozol donosowy w butelkach z pompką dozującą, dostarczającą co najmniej 14 dawek po 200 j.m. kalcytoniny łososiowej. [67]

Wskazania do stosowania

- Choroba Pageta,
- hiperkalcemia,
- osteoporoza pomenopauzalna,
- osteoporoza wtórna, np. po leczeniu kortykosteroidami lub po unieruchomieniu. [66, 67]

Dawkowanie i sposób podawania

Kalcytoninę stosuje się w postaci iniekcji podskórnej lub domięśniowej, albo donosowo (aerozol). [66]

Leczenie rozpoczyna się zwykle od podawania podskórnie lub domięśniowo 100 j.m. kalcytoniny łososiowej na dobę. Lekarz może dodatkowo zalecić pacjentowi stosowanie witaminy D (400 j.m. na dobę) oraz preparatów wapnia (zwykle 1,5 g węglanu wapnia na dobę). Minimalna dawka kalcytoniny w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej nie została ustalona. W celu określenia minimalnej dawki skutecznej, należy u pacjenta wykonywać okresowo ocenę wskaźników resorpcji kości (pomiar w moczu porannym stosunku hydroksyproliny do kreatyniny) i oznaczać gęstość mineralną kości. Jeżeli objętość podawanego jednorazowo preparatu Calcitonin 100 Jelfa przekracza 2 ml, zaleca się stosowanie domięśniowe i zmienianie miejsca podania. [66]

Aerozol donosowy należy stosować w dawce 200 j.m. na dobę (preparat Miacalic Nasal 200). [68]

Działania niepożądane

Tabela 11 przedstawia najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatów kalcytoniny o różnym sposobie podania.

Tabela 11.
Najczęściej występujące działania niepożądane w przypadku stosowania różnych preparatów kalcytoniny [66, 67]

Calcitonin 100 Jelfa (iniekcje)	Miacalic Nasal 200 (podanie donosowe)
<ul style="list-style-type: none"> • Nudności, • wymioty, • bóle brzucha, • biegunki, • pogorszenie apetytu, • nietypowy smak w ustach, • zwiększona częstość oddawania moczu, • bóle i zawroty głowy, • napadowe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca, • bóle mięśniowe, • bóle stawowe. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nieprzyjemne odczucia w obrębie nosa, • przekrwienie błony śluzowej nosa, • obrzęk błony śluzowej nosa, • kichanie, nieżyt nosa, • suchość śluzówek nosa, • alergiczny nieżyt nosa, • podrażnienie nosa, • nieprzyjemny zapach z nosa, • rumień śluzówki nosa, • otarcie śluzówki nosa, • krwawienie z nosa, • zapalenie zatok, • nieżyt wrzodziejący, • zapalenie gardła.

Status rejestracyjny

20 kwietnia 1984 roku oraz 28 lutego 1991 roku firma Novartis Pharma AG uzyskała pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Miacalcic (odpowiednio: 100 j.m./ml oraz 50j.m./ml roztwory do wstrzykiwań) na terytorium Polski, natomiast dnia 22 września 1998 r. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu MiacalcicNasal200 (200 j.m. aerozol donosowy). [69, 70, 67, 66]

Inne preparaty kalcytoniny stosowane w Polsce to Calcitonin Jelfa (roztwór do wstrzykiwań), Miacalcic (50 j.m./ml i 100 j.m./ml), Tonocalcin (aerozol i roztwór), Calcistad 50 oraz Calcistad 100. [41]

FDA po raz pierwszy dopuściła do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych kalcytoninę w dniu 3 lipca 1986 roku (preparat Miacalcin — roztwór do wstrzykiwań), natomiast kalcytoninę w postaci aerozolu do nosa (preparat Miacalcin) w dniu 17 sierpnia 1995 roku. [68, 71]

W sierpniu 2012 roku firma Novartis wydała komunikat o wycofaniu z obrotu formy donosowej kalcytoniny, ze względu na zwiększone ryzyko występowania nowotworów po długotrwałym stosowaniu tego leku. Nie zaleca się stosowania kalcytoniny w terapii osteoporozy. [72]

W dniu 19 lipca 2012 roku EMA dokonała ponownej oceny korzyści i ryzyka stosowania leków zawierających kalcytoninę, stwierdzając, że istnieją dane potwierdzające niewielkie podwyższenie ryzyka wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania tych leków. Działający przy EMA Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zalecił zatwierdzenie tych leków wyłącznie do krótkotrwałego stosowania w leczeniu choroby Pageta, ostrej utraty masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem oraz hiperkalcemii wywołanej przez raka. Według stanowiska CHMP, korzyści ze stosowania leków zawierających kalcytoninę nie przewyższają ryzyka w leczeniu osteoporozy, zatem kalcytonina nie powinna być dłużej stosowana w leczeniu tego schorzenia. Komisja Europejska wydała tę decyzję 13 lutego 2013 roku. [73]

Status refundacyjny w Polsce

Preparat Calcitonin Jelfa 100 (roztwór do wstrzykiwań) jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i wydawany w leczeniu osteoporozy po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty w wysokości 30% ceny leku (na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku). [45]

5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

5.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

W Polsce we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna refundacją objęte są kalcytonina⁴ oraz denosumab (ten ostatni w określonej grupie pacjentek). Kwas zoledronowy znajduje się w wykazie leków refundowanych, przy czym refundacja ta nie dotyczy zastosowania go w terapii osteoporozy, a w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości (Tabela 12). [41, 45]

Pozostałe analizowane leki (kwas ibandronowy, ranelinian strontu, raloksyfen, PTH, teryparatyd) są dopuszczone do obrotu na terenie Polski, jednakże nie znalazły się w wykazie leków refundowanych. [41, 45] Ranelinian strontu nie jest ujęty w wykazie leków refundowanych (Tabela 12). [41, 45, 58]

Tabela 12.
Status rejestracyjny i refundacyjny w RP leków stosowanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej [41, 45]

Substancja czynna	Status w RP		Kategoria dostępności	Refundowane produkty lecznicze
	Rejestracyjny	Refundacyjny		
Denosumab	WLD	WLR	Rp.	Prolia (Amgen Europe B.V.)
Kwas zoledronowy	WLD	Brak na WLR ^a	Rp.	Zomikos (Vipharm S.A.)
Kwas ibandronowy	WLD	Brak w WLR	Rp.	Brak
Ranelinian strontu	WLD	Brak w WLR	Rp.	Brak
Raloksyfen	WLD	Brak w WLR	Rp.	Brak
PTH/ Teryparatyd	WLD	Brak w WLR	Rp.	Brak
Kalcytonina	WLD	WLR	Rp.	Calcitonin Jelfa ^b 100 (Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A)

WLD – wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium RP; WLR – wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; Rp – wydawane z przepisu lekarza

a) Refundowany we wskazaniach nieobejmujących osteoporozy.

b) Roztwór do wstrzykiwań.

Wszyscy pacjenci cierpiący na osteoporozę stosują terapię standardową – suplementację wapnia oraz witaminy D. Preparaty wapnia są stosowane jako suplementy diety i nie są objęte refundacją ze środków publicznych. [45] Preparat Alfadiol (0,25 µg i 1 µg) jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i jest wydawany po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej (na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku). [45]

⁴ Wg oceny EMA z 2013, niezalecana w osteoporozie ze względu na zwiększone ryzyko nowotworów. [72]

5.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przeanalizowano stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTM) oraz zagranicą, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH). Szczegółowe rekomendacje zaprezentowano w Aneksie, Rozdz. 13.1.

Wszystkie analizowane agencje wydały pozytywne opinie dotyczące finansowania denosumabu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie. Szczegółowe ograniczenia rekomendacji, podane w opublikowanych dokumentach, dotyczą przede wszystkim profilaktyki pierwotnej złamań. Warunki te obejmują: potwierdzoną badaniem DXA niską gęstość kości: wskaźnik T $\leq -2,5$ (AOTM, SMC, CADTH, PBAC) lub ≤ -3 (HAS), występowanie dodatkowych czynników ryzyka złamań (NICE, HAS), wiek >60 lat (HAS), >70 (PBAC) lub >75 lat (CADTH), a także nieskuteczność (HAS) albo brak możliwości zastosowania doustnych bisfosfonianów: przeciwwskazanie, nietolerancja lub brak możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących podawania doustnych bisfosfonianów (NICE, SMC, HAS i CADTH). W odniesieniu do profilaktyki wtórnej złamań, leczenie denosumabem jest rekomendowane głównie przy nieskuteczności (AOTM, HAS) lub braku możliwości zastosowania bisfosfonianów (AOTM, CADTH, NICE, SMC). Niektóre agencje podają również dodatkowe kryteria: niskie BMD (AOTM, SMC) oraz wiek >65 lat (AOTM). Kanadyjska agencja HTA (CADTH) wymaga spełnienia dodatkowo tylko jednego z warunków: wiek >75 lat lub T-score $\leq -2,5$. Australijska agencja HTA (PBAC) nie wyznaczyła natomiast żadnych kryteriów poza rozpoznaniem osteoporozy pomenopauzalnej. AOTM rekomenduje finansowanie denosumabu jedynie w profilaktyce wtórnej złamań. [37, 74–79]

AOTM, jak również brytyjski NICE nie ustosunkowały się w kwestii finansowania kwasu zoledronowego. Agencje CADTH i SMC zalecają finansowanie kwasu zoledronowego w przypadku pacjentek, które nie mogą przyjmować bisfosfonianów doustnie (ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję). [80, 81] HAS i PBAC rekomendują finansowanie kwasu zoledronowego u pacjentek z osteoporozą i zwiększonym ryzykiem złamań (HAS) lub u których wystąpiło złamanie z powodu niewielkiego urazu (PBAC). [82, 83]

AOTM, NICE oraz CADTH nie wydały rekomendacji dla kwasu ibandronowego w żadnej z dostępnych postaci. Kwas ibandronowy stosowany w postaci doustnej uzyskał pozytywną rekomendację jedynie agencji szkockiej. [84] Agencje HAS (postacie dożylna i doustna) oraz PBAC (postać doustna) negatywnie ustosunkowały się do finansowania kwasu ibandronowego w omawianym wskazaniu, z powodu braku wystarczających dowodów na większą skuteczność kwasu ibandronowego, w porównaniu do innych dostępnych leków. [85, 86]

Ranelinian strontu rekomendowany jest przez AOTM, NICE, SMC i HAS w przypadku pacjentek, u których zaleca się leczenie doustnymi bisfosfonianami, lecz nie mogą być one stosowane ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję. Wymienione agencje podają szczegółowe warunki

rekomendacji (określone wartości T-score oraz występowanie innych czynników ryzyka). [87–91] Agencja australijska również pozytywnie zaopiniowała finansowanie ranelinianu strontu (w przypadku pacjentek w wieku ≥ 70 lat i ze znacząco obniżoną gęstością kości: wskaźnik $T \leq -3$). [92]

AOTM oraz CADTH nie wydały opinii w sprawie finansowania raloksyfenu. Lek ten uzyskał natomiast pozytywne rekomendacje agencji NICE, HAS i PBAC. NICE zaleca stosowanie raloksyfenu we wtórnej profilaktyce złamań w przypadku kobiet, u których niemożliwe jest leczenie bisfosfonianami oraz przy określonej kombinacji wartości T-score i liczby dodatkowych czynników ryzyka. Agencja francuska ogranicza rekomendację do populacji kobiet z osteoporozą kręgosłupa i małym ryzykiem złamania szyjki kości udowej, w wieku < 70 lat oraz przy braku czynników ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. [88, 89, 93, 94] Agencje NICE, SMC, HAS i PBAC pozytywnie zaopiniowały finansowanie teryparatydu w przypadku ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej. Wytyczne NICE szczegółowo określają warunki rekomendacji (brak możliwości stosowania innych terapii lub ich nieskuteczność, oraz inne kryteria uwzględniające wiek, T-score i występowanie dodatkowych czynników ryzyka). [89, 95–97] Polska agencja HTA wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania teryparatydu u pacjentek z ciężką osteoporozą, które wcześniej nieskutecznie leczone były bisfosfonianami. [64] Kanadyjska agencja również negatywnie ustosunkowała się w kwestii finansowania teryparatydu ze środków publicznych. [98]

Finansowanie ze środków publicznych rekombinowanego parathormonu zostało pozytywnie zaopiniowane jedynie przez dwie spośród analizowanych agencji: HAS oraz SMC. Rekomendacje dotyczą stosowania leku w przypadku pacjentek z bardzo wysokim ryzykiem złamań. [99, 100] Polska agencja HTA zarekomendowała niefinansowanie leku w omawianym wskazaniu. [65]

Żadna z agencji uwzględnionych w analizie nie wydała rekomendacji dotyczących finansowania kalcytoniny w omawianym wskazaniu, prawdopodobnie dlatego, że lek ten jest w zastosowaniu już od dawna.

Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie

Substancja lecznicza	AOTM	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Denosumab	PR [74]	PR [37]	PR [75]	PR [76]	PR [77]	PR [78, 79]
Kwas zoledronowy	Brak	Brak	PR [81]	PR [82]	PR [80]	PR [83]
Kwas ibandronowy	Brak	Brak	PR [84] ^a	NR [85] ^b	Brak	NR [86] ^a
Ranelinian strontu	PR [87]	PR [9]	PR [90]	PR [91]	Brak	PR [92]
Raloksyfen	Brak	PR [9]	Brak	PR [94]	Brak	PR [93]
Teryparatyd	NR [64]	PR [9]	PR [95]	PR [96]	NR [98]	PR [97]
Parathormon	NR [65]	Brak	PR [100]	PR [99]	Brak	Brak
Kalcytonina	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak

NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja.

a) Postać doustna.

b) Postać dożylna i doustna.

6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy oraz ilości i jakości dostępnych badań randomizowanych (RCT) na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz potencjalnych komparatorów:

- kwasu zoledronowego podawanego dożylnie,
- kwasu ibandronowego podawanego dożylnie,
- ranelinianu strontu,
- raloksyfenu,
- PTH i jego analogów,
- kalcytoniny.

6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W pierwszej kolejności przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej w celu zidentyfikowania przeglądów systematycznych dotyczących ocenianych leków w terapii osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Odnaleziono 13 opracowań, które uznano za najbardziej aktualne:

- 5 przeglądów systematycznych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich lub większości interwencji zalecanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej: Migliore 2013 [101], Cheng 2012 [102], Jopkins 2011 [103], Brandao 2008 [104], MacLean 2008 [105],
- 3 przeglądy systematyczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu względem alendronianu (ALN) lub placebo (PLC) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej: Silva-Fernandez 2013 [106], Lin 2012 [107], Bridgeman 2011 [108],
- 1 przegląd systematyczny dotyczący porównania skuteczności poszczególnych bisfosfonianów w prewencji złamań osteoporotycznych: Jansen 2011 [109],
- 2 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego: Serrano 2013 [110], Zhang 2012 [111],
- 2 przeglądy systematyczne dotyczące wpływu teryparatydu na gęstość mineralną kości: Han 2012 [112], Shen 2011 [113].

Wyszukiwanie badań obejmowało szeroki zakres populacji – kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, przy czym szukano zwłaszcza badań obejmujących populację docelową (kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku powyżej 60 lat oraz ze złamaniem osteoporotycznym i po niepowodzeniu

leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów).

Na podstawie ww. przeglądów systematycznych oraz niesystematycznego doszukania badań od daty ukazania się najnowszego przeglądu dla danej substancji zidentyfikowano badania RCT, które następnie uwzględniono we wstępnej analizie klinicznej. Badania te dotyczyły następujących porównań:

- denosumab vs PLC lub inne interwencje (ALN, TRD, IBAND stosowany doustnie, ryzedronian (RIS)),
- kwas zoledronowy stosowany dożylnie (ZLN) vs PLC,
- kwas ibandronowy stosowany dożylnie (IBAND) vs PLC,
- PTH/teryparatyd (TRD) vs PLC lub ALN,
- ranelinian strontu (RS) vs PLC,
- raloksyfen (RLX) lub vs PLC lub ALN,
- kalcytonina (KAL) vs PLC.

Za niespełniające kryteriów włączenia do wstępnej analizy klinicznej uznano badania przeprowadzone w populacji azjatyckiej oraz badania dotyczące innych aspektów niż skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych interwencji.

Łącznie do wstępnej analizy klinicznej włączono 32 badania RCT.

6.2.1. Denosumab

Odnaleziono 9 badań RCT dla denosumabu, w tym:

- 2 badania porównujące denosumab z PLC (DEFEND, FREEDOM),
- 2 badania porównujące denosumab z ALN (Brown 2009, Kendler 2010),
- 2 badania porównujące denosumab z PLC i ALN (Seeman 2010, McClung 2006),
- 1 badanie porównujące denosumab z IBAND zażywany doustnie (Recknor 2013),
- 1 badanie porównujące denosumab z RIS (Roux 2013),
- 1 badanie porównujące denosumab z TRD oraz ze schematem DENO+TRD (Tsai 2013, Tabela 14).

Wszystkie badania obejmowały populację kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą lub osteopenią. Badanie McClung 2006 dotyczyło populacji kobiet z osteoporozą lub osteopenią. Okres obserwacji we wszystkich odnalezionych badaniach wynosił 12–36 miesięcy. Liczebność pacjentek włączonych do badań była stosunkowo wysoka (247–7868 chorych), z wyjątkiem badania Tsai 2013 przeprowadzonego na grupie 100 chorych. W większości odnalezionych badań wykazano przewagę denosumabu nad IBAND, RIS, ALN oraz PLC pod względem zmiany BMD. Badanie FREEDOM wykazało przewagę denosumabu nad PLC pod względem redukcji ilości nowych złamań kręgowych, pozakręgowych i biodra.

Tabela 14.
Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównań DENO vs ALN, IBAND, TRD oraz PLC

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I° PK	Wnioski
Bone 2008 [114] (DEFEND)	Określenie zdolności DENO do zwiększania BMD i obniżania obrotu kostnego.	322	24	PLC	T pomiędzy -1,0 a -2,5	Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (%)	Przewaga DENO pod względem zwiększania wartości BMD (odcinek lędźwiowy, biodro i całe ciało).
Brown 2009 [115]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DENO i ALN.	1189	12	ALN	T ≤ -2,0 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze	Zmiana BMD w biodrze (%)	Przewaga DENO pod względem przyrostu BMD. Profil bezpieczeństwa DENO jest zbliżony do ALN.
Cummings 2009 [116] (FREEDOM)	Ocena przydatności DENO w leczeniu osteoporozy.	7868	36	PLC	Wiek 60–90 lat, T pomiędzy -2,5 a -4,0, mierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub biodrze	Nowe złamania kręgosłupa	Przewaga DENO pod względem obniżania ryzyka wystąpienia złamań kręgowych, pozakręgowych i biodra.
Kendler 2010 [117]	Ocena wpływu zmiany ALN na DENO na bezpieczeństwo, BMD i przebudowę kości.	504	12	ALN	Wiek ≥55 lat, T pomiędzy -2,0 a -4,0, terapia ALN przez przynajmniej 6 miesięcy	Zmiana BMD w biodrze (%)	Przewaga zmiany leku na DENO pod względem przyrostu BMD we wszystkich analizowanych miejscach w szkielecie. Profil bezpieczeństwa DENO i ALN jest podobny.
McClung 2006 [118], Lewiecki 2007 [119]	Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania DENO.	412	24	ALN, PLC	Osteopenia lub osteoporoza. Wskaźnik T od -1,8 do -4,0 w odcinku lędźwiowym lub od -1,8 do -3,5 w bliższym końcu kości udowej	Zmiana BMD (%) w odcinku lędźwiowym	Przewaga DENO lub zbliżone wyniki uzyskiwane przez pacjentów przyjmujących DENO lub ALN pod względem zwiększania BMD (w zależności od miejsca pomiaru BMD). Podobny profil bezpieczeństwa we wszystkich grupach.
Recknor 2013 [120]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DENO i IBAND.	833	12	IBAND p.o.	Wiek ≥55 lat, wskaźnik T pomiędzy -2 a -4 w biodrze, lub odcinku lędźwiowym kręgosłupa, próba podjęcia leczenia bisfosfonianami przynajmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania (przerwanie terapii lub niewystarczająca współpraca)	Zmiana BMD w biodrze	Przewaga DENO pod względem przyrostu BMD we wszystkich badanych miejscach. Brak nowych działań ubocznych, profil bezpieczeństwa obu substancji jest podobny.
Roux 2013	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DENO i RIS.	870	12	RIS p.o.	Wiek ≥55 lat, leczenie ALN przynajmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania przy niewystarczającej współpracy lub przerwaniu terapii ALN.	Zmiana BMD	Przewaga DENO nad RIS pod względem wzrostu BMD. Profil bezpieczeństwa DENO podobny do tego stwierdzonego w innych badaniach.

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I° PK	Wnioski
Seeman 2010 [121]	Porównanie wpływu DENO i ALN na mikroarchitekturę korową i gąbczastą kości promieniowej i piszczelowej.	247	12	ALN, PLC	Wiek 50–70 lat, wskaźnik T w odcinku lędźwiowym lub biodrze pomiędzy -2,0 a -3,0	Zmiana mikroarchitektury kości (w tym vBMD) oraz poziomu markerów obrotu kostnego ^a	Przewaga DENO pod względem zwiększania BMD i zapobiegania strukturalnemu niszczeniu kości spowodowanemu przebudową i zwiększaniem ich kruchości.
Tsai 2013 [122]	Ocena czy terapia DENO+TRD ma dodatkowy wpływ na wartości BMD w stosunku do każdej z tych terapii stosowanych pojedynczo.	100 ^b	12	TRD, DENO +TRD	Wiek ≥45 lat, przynajmniej 36 miesięcy po ostatniej miesiączce, wskaźnik T ≤-2,5 w kręgosłupie, biodrze lub szyjce kości udowej lub wskaźnik T ≤-2,0 i przynajmniej jeden niezależny czynnik ryzyka: (złamanie biodra u rodzica po 50 r.ż, nadczynność tarczycy, niezdolność do wstania z krzesła z podniesionymi rękami, palenie) lub wskaźnik T ≤-1,0 i złamanie patologiczne	Zmiana BMD w kręgosłupie	We wszystkich grupach zaobserwowano wzrost BMD, ale występuje przewaga schematu DENO + TED. Stwierdzono znamienne przewagę DENO nad TRD pod względem zwiększania BMD w całym biodrze.

N – liczba pacjentów, OB – okres obserwacji (średnia) w miesiącach, K – komparator, I PK – pierwszorzędowy punkt końcowy; p.o. – doustnie (per os); T – wskaźnik T
vBMD – całkowite wolumetryczne BMD

a) Brak wyraźnego wskazania punktu pierwszorzędowego.

b) 94 włączono do analizy.

6.2.2. Kwas zoledronowy

Odnaleziono 2 badania RCT porównujące ZLN z PLC w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (Tabela 15). W badaniu Black 2007 do analizy trwającej 36 miesięcy włączono 7765 pacjentek, natomiast w badaniu Reid 2002 12-miesięcznej analizie poddano 351 chorych.

Badanie Black 2007 wskazało na znaczącą przewagę ZLN pod względem ograniczania liczby nowych złamań, natomiast w badaniu Reid 2005 wykazano przewagę ZLN pod względem zwiększenia BMD. Profil bezpieczeństwa raportowany w grupach pacjentów przyjmujących ZLN i PLC był zbliżony.

Tabela 15.
Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównania ZLN vs PLC

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I° PK	Wnioski
Black 2007 [123]	Określenie czy coroczny dożylny wlew ZLN zmniejsza ryzyko złamań kręgowych, pozakręgowych, biodra i innych.	7765	36	PLC	Wiek 65–89 lat, niskie BMD (-2,5 lub mniej w szyjce kości udowej lub -1,5 lub mniej wraz z radiologicznym dowodem przynajmniej dwóch łagodnych złamań kręgow, lub jednym średnim).	Nowe złamania kręgowo oraz biodra.	Znacząca przewaga ZLN pod względem zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań kręgowych, pozakręgowych, biodra oraz innych. Podobny odsetek działań niepożądanych raportowany w obu grupach.
Reid 2002 [124]	Ocena efektu stosowania ZLN na BMD i obrót kostny oraz określenie wpływu wielkości dawki i odstępu między kolejnymi dawkami na leczenie.	351	12	PLC	Wiek 45–80 lat, czas od menopauzy przynajmniej 5 lat, stan menopauzy osiągnięty w sposób naturalny lub poprzez obustronną oforektomię, wskaźnik T w odcinku lędźwiowym <-2, nie więcej niż jedno złamanie kręgowe.	BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa.	Przewaga ZLN pod względem wzrostu BMD w kręgosłupie i szyjce kości udowej. Podobne współczynniki utraty z badania w obu grupach.

N – liczba pacjentów, OB – okres obserwacji (średnia) w miesiącach, K – komparator, I PK – pierwszorzędowy punkt końcowy

6.2.3. Kwas ibandronowy

Odnaleziono 2 badania RCT porównujące IBAND (w postaci wlewu dożylnego) z PLC. Badania zostały przeprowadzone na dużej liczbie pacjentów (>500 osób) i obejmowały populację kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Czas obserwacji w zidentyfikowanych badaniach wynosił 12 miesięcy (Adami 2004) oraz 36 miesięcy (Recker 2004, Tabela 16).

W badaniu Adami 2004 wykazano przewagę IBAND w porównaniu z PLC pod względem wzrostu BMD zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa jak i w biodrze. W badaniu Recker 2004 zaobserwowano zmniejszanie częstości złamań kręgowych, pozakręgowych i biodra w grupie IBAND w porównaniu z grupą PLC, jednakże większość wyników porównań nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Tabela 16.
Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównania IBAND (wlew dożylny) vs PLC

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I° PK	Wnioski
Adami 2004 [125]	Ustalenie optymalnej dawki IBAND do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie	520	12	PLC	Wiek 55–75 lat, czas od menopauzy ≥ 5 lat, wskaźnik T w odcinku lędźwiowym kręgosłupa $< -2,5$	Zmiana BMD części lędźwiowej kręgosłupa	Przewaga IBAND pod względem wzrostu BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i biodrze.
Recker 2004 [126]	Ocena terapii IBAND pod względem bezpieczeństwa oraz skuteczności w zapobieganiu złamaniom	2862	36	PLC	Wiek 55–76 lat, 1–4 złamań kręgowych, wskaźnik T w odcinku lędźwiowym kręgosłupa od -2.0 do -5.0 w przynajmniej jednym kręgu.	Częstość występowania nowych złamań kręgow	Przewaga ilościowa IBAND pod względem zmniejszania częstości występowania złamań kręgowych, pozakręgowych i biodra. Większość z tych wyników nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej

N – liczba pacjentów, OB – okres obserwacji (średnia) w miesiącach, K – komparator, I° PK – pierwszorzędowy punkt końcowy.

6.2.4. PTH i teryparatydy

Odnaleziono 2 badania RCT dla PTH, spośród których jedno badanie dotyczyło porównania PTH z PLC (Hodsman 2003), natomiast drugie porównania PTH z ALN i z terapią łączącą równoczesne stosowanie ALN i PTH (Black 2003, Tabela 17).

Odnaleziono 6 badań RCT dotyczących TRD, w tym:

- 2 badania porównujące TRD z ALN+PLC (Body 2002, McClung 2005),
- 1 badanie porównujące TRD z ALN i z terapią łączącą równoczesne stosowanie ALN i PTH (Finkelstein 2010),
- 3 badania porównujące TRD z PLC (Gallagher 2005, Neer 2001, Cosman 2010, Tabela 17).

Okres obserwacji w obydwu badaniach poświęconych PTH wynosił 12 miesięcy, a badana populacja obejmowała odpowiednio 217 (Hodsman 2003) i 338 (Black 2003) pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną. Badanie Hodsman 2003 wykazało przewagę PTH nad PLC pod względem zwiększania BMD w kręgach, a badanie Black 2003 wykazało przewagę PTH pod względem zwiększania BMD mierzonego wolumetrycznie w kości bełczkowej. Stosowanie PTH było generalnie bezpieczne.

Wszystkie badania dotyczące TRD obejmowały populację kobiet w wieku menopauzalnym i z osteoporozą. Liczba osób włączonych do analizy wahała się od 93 (Finkelstein 2010) do 1637 (Neer 2001). Badanie Cosman 2010 miało najkrótszy okres obserwacji (6 miesięcy), a badanie Finkelstein 2010 najdłuższy (30 miesięcy). Wszystkie badania wskazały na przewagę TRD pod względem zwiększania BMD lub redukcji ilości nowych złamań, w zależności od analizowanego w badaniu pierwszorzędowego punktu końcowego. Badanie Cosman 2010 opisuje lepsze wyniki pacjentów otrzymujących TRD w postaci iniekcji transdermalnej, niż w postaci tradycyjnego wlewu.

Tabela 17.
Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównań PTH/TRD vs ALN i PLC

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I° PK	Wnioski
PTH							
Black 2003 [123]	Ocena czy jednoczesne użycie ALN i PTH spowoduje większy wzrost BMD niż w przypadku stosowania każdego z tych leków osobno.	238	12	ALN, ALN+PTH	Wskaźnik T < -2,5 w szyjce kości udowej, biodrze, kręgosłupie, lub wskaźnik T < -2,0 i obecność dodatkowego czynnika ryzyka (wiek ≥ 65 lat, obecność kręgowego lub pozakręgowego złamania w okresie pomenopauzalnym, złamanie biodra u matki)	BMD (odcinek lędźwiowy, biodro, szyjka kości udowej, kość promieniowa) ^a	Brak różnic pomiędzy grupami (PTH i ALN+PTH) pod względem zwiększania BMD w kręgach. Przewaga PTH stosowanego oddzielnie pod względem zwiększania BMD mierzonego wolumetrycznie w kości bełeczkwatej. ALN zmniejsza anaboliczne efekty PTH.
Hodsman 2003 [127]	Ocena bezpieczeństwa stosowania PTH oraz określenie zależności zmian BMD w odcinku lędźwiowym i biodrze od dawki leku.	217 (206 włączonych do analizy)	12	PLC	Wiek 50–75 lat, czas po menopauzie przynajmniej 5 lat, lat, wskaźnik T ≤ -2,5	Zmiana BMD (%) w kręgach	Przewaga PTH pod względem wzrostu BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Wzrost jest zależny od czasu i dawki. Stosowana interwencja jest bezpieczna.
TRD							
Body 2002 [128]	Porównanie wpływu stosowania TRD i ALN na BMD, częstość złamań pozakręgowych i obrót kostny.	146	14 (mediana)	ALN+PLC (wlew)	Wiek 30–85 lat, leczenie ambulatoryjne, czas po menopauzie ≥5 lat, brak ciężkich chorób przewlekłych innych niż osteoporoza, BMD w odcinku lędźwiowym lub szyjce kości udowej przynajmniej o 2,5 SD niższe niż średnia dla młodej, dorosłej kobiety.	Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym (mierzona DXA)	Znacząca przewaga TRD pod względem zwiększania wartości BMD (odcinek lędźwiowy, szyjka kości udowej, całe ciało) i zmniejszania ilości złamań kręgowych. Leczenie TRD i jest dobrze tolerowane.
Cosman 2010 [129]	Określenie bezpieczeństwa i skuteczności nowej, transdermalnej metody podawania TRD, w porównaniu z PLC oraz standardową metodą polegającą na wlewie dożylnym.	165	6	Iniekcja transdermalna TRD, PLC	Wiek 50–81 lat, ostatnia miesiączka przynajmniej rok wcześniej, wskaźnik T w odcinku lędźwiowym ≤ -2,5, lub ≤ -2,5 w szyjce kości udowej lub biodrze i ≤ 1,0 w odcinku lędźwiowym, lub ≤ -2,0 dla wymienionych wcześniej miejsc wraz z obecnością złamań kręgowych	Zmiana BMD (%) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	Przewaga transdermalnej drogi podania pod względem wzrostu wartości BMD w biodrze i w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Metoda jest bezpieczna.

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I° PK	Wnioski
Finkelstein 2010 [130]	Określenie czy terapia TRD połączona z ALN wpłynie na anaboliczne właściwości TRD.	93	30	TRD+ALN, ALN	Wiek 46–85 lat, brak miesiączki w ciągu 2 lat, wartość T w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w szyjce kości udowej przynajmniej 2 SD niższa niż wartość dla zdrowej młodej kobiety	Zmiana (%) BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa pomiędzy grupą zażywającą TRD, a grupą TRD+ALN	Przewaga TRD nad ALN w pod względem wzrostu BMD w kręgosłupie i szyjce kości udowej. ALN obniża zdolność TRD do podnoszenia BMD.
Gallagher 2005 [131]	Ocena ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgowych związanych z wzrastającą liczbą wcześniejszych złamań kręgowych u kobiet otrzymujących PLC lub TRD.	931	21 (mediana)	PLC	Czas od menopauzy przynajmniej 5 lat, leczenie ambulatoryjne, przynajmniej jedno średnie lub dwa łagodne patologiczne złamania kręgów. W przypadku niedostatecznej liczby złamań dodatkowym kryterium był pomiar BMD odcinka lędźwiowego przynajmniej 1 SD niższy niż wartość dla młodej, białej kobiety (20–35 lat)	Odsetek kobiet z przynajmniej jednym nowym złamaniem	Przewaga TRD pod względem braku istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia nowych złamań.
McClung 2005 [132]	Porównanie efektów TRD i ALN stosowanych w zatwierdzonych dziennych dawkach na BMA mierzone absorpcyjometrycznie (przy pomocy DXA) i wolumetrycznie (ilościowa tomografia komputerowa), oraz na poziom markerów obrotu kostnego.	203	18	ALN+PLC	Wiek 45–84 lat, czas po menopauzie przynajmniej 5 lat, leczenie ambulatoryjne, wskaźnik T pomiędzy -2,5 a -4,0 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w szyjce kości udowej, odbiegające od normy wyniki badań laboratoryjnych (stężenie wapnia w serum, stężenie PTH, kalcyfediolu i alkalicznej fosfatazy)	Zmiana BMD (%) wolumetrycznego i mierzonego przy pomocy DXA w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i biodrze, poziom markerów obrotu kostnego ^a	Przewaga TRD pod względem zwiększania BMD, zarówno wolumetrycznego jak i absorpcyjometrycznego.
Neer 2001 [133]	Wpływ TRD na prewencję złamań osteoporotycznych u kobiet z wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa.	1637	21 (mediana)	PLC	Czas po menopauzie ≥5 lat, leczenie ambulatoryjne, wcześniejsze złamanie kręgowe (przynajmniej 1 umiarkowanie ciężkim lub 2 łagodne). Jeśli mniejsza liczba złamań to wskaźnik T w biodrze lub odcinku lędźwiowym przynajmniej 1 SD poniżej normy dla kobiety przed menopauzą.	Pozakręgowe nowe złamania patologiczne	Przewaga TRD pod względem obniżania ryzyka wystąpienia złamań kręgowych i pozakręgowych oraz podnoszenia BMD w kręgach, szyjce kości udowej i całym ciele. Terapia dobrze tolerowana.

N – liczba pacjentów, OB – okres obserwacji (średnia) w miesiącach, K – komparator, I PK – pierwszorzędowy punkt końcowy.

a) Brak wyraźnego wskazania punktu pierwszorzędowego.

6.2.5. Ranelinian strontu

Odnaleziono 3 badania RCT dotyczące porównania RS z PLC (Tabela 18), przeprowadzone na zróżnicowanej liczbie pacjentek (353, 1649 oraz 5091 kobiet). Okres obserwacji wahał się od 24 do 60 miesięcy.

Wszystkie badania wskazują na redukcję częstości i ryzyka występowania złamań osteoporotycznych związaną ze stosowaniem RS. Badanie Meunier 2002, w którym pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana BMD również wskazuje na przewagę RS. Wszystkie badania wskazywały na dobrą tolerancję stosowanego leczenia.

Tabela 18.
Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównania RS z PLC

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I ^o PK	Wnioski
Meunier 2002 [134]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych dawek RS.	353	24	PLC	Rasa biała, wiek 45–78 lat, BMI ≤ 30 kg/m ² , przynajmniej 12 miesięcy po menopauzie, obecność przynajmniej jednego złamania kręgowego, wskaźnik T w odcinku lędźwiowym < -2,4 .	BMD odcinka lędźwiowego (mierzone DXA)	Przewaga RS pod względem podnoszenia BMD w kręgach i redukcji częstości występowania złamań kręgowych. Leczenie jest dobrze tolerowane.
Meunier 2004 [135]	Ocena skuteczności RS w zapobieganiu złamaniom kręgowym	1649	36	PLC	Wiek ≥ 50 lat, niska gęstość kości ≤ 0,84 g/cm ² , przynajmniej jedno złamanie kręgowo	Ryzyko złamań kręgowych	Przewaga RS pod względem utrzymujących się redukcji ryzyka złamań kręgowych. Zbliżony profil bezpieczeństwa w obu grupach.
Reginster 2005 [136] (TROPOS)	Ocena efektywności RS u w zapobieganiu złamaniom pozakręgowym. Ocena tolerancji na lek.	5091	60 ^a	PLC	Wiek > 74 lata i wartość BMD < 0,60 g/cm ² (wskaźnik T < -2,5) lub wiek 70–74 lata + dodatkowy niezależny czynnik ryzyka złamania	Częstość występowania złamań pozakręgowych.	Przewaga RS pod względem zmniejszania ryzyka złamań kręgowych oraz innych (biodro, nadgarstek, miednica, kość krzyżowa, żebra, mostek, obojczyk, kość ramienna) w całej badanej populacji po 3 latach stosowania. Zbliżony profil bezpieczeństwa w obu grupach.

N – liczba pacjentów, OB – okres obserwacji (średnia) w miesiącach, K – komparator, I PK – pierwszorzędowy punkt końcowy.

a) Główna analiza statystyczna po 3 latach.

6.2.6. Raloksyfen

Odnaleziono 7 badań randomizowanych dotyczących raloksyfenu (RLX), w tym:

- 2 badania porównujące RLX z PLC (Ettinger 1999, Meunier 1999),
- 3 badania porównujące RLX z ALN (Luckey 2004, Recker 2007, Sambrook 2004),
- 1 badanie porównujące RLX z ALN i PLC (Michalska 2006),

- 1 badanie porównujące RLX z ALN i PLC oraz z terapią jednocześnie przy pomocy ALN i RLX (Johnell 2002, Tabela 19).

Wszystkie badania obejmowały populację kobiet po menopauzie i z osteoporozą. Liczba osób włączonych do poszczególnych badań wahała się od 99 (Michalska 2006) do 7705 (Ettinger 1999), a czas trwania okresu obserwacji wynosił od niecałego roku (Reckner 2007) do 3 lat (Ettinger 1999).

Badania porównujące RLX z PLC wskazywały na przewagę RLX pod względem zwiększania BMD i zmniejszania liczby złamań kręgowych. W 4 spośród 5 badań porównujących RLX z ALN wykazano przewagę ALN pod względem zwiększania BMD. Jedynie badanie Michalska 2006 wykazało zbliżone wartości osiągnięte przez pacjentów stosujących RLX i ALN pod względem zwiększania BMD. RLX oraz ALN charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa.

Tabela 19.
Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównania RLX vs ALN, PLC

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I° PK	Wnioski
Ettinger 1999 [137]	Ocena wpływu terapii RLX na ryzyko kręgowych i pozakręgowych złamań osteoporotycznych	7705	36	PLC	Wiek 31–80 lat, czas od wystąpienia menopauzy przynajmniej 2 lata	Nowe złamania kręgowe oraz BMD	Przewaga RLX pod względem wzrostu BMD w kręgosłupie i szyjce kości udowej oraz zmniejszania ryzyka złamań kręgowych.
Johnell 2002 [138]	Ocena wpływu leczenia przy pomocy RLX i ALN, na BMD i biochemiczne markery metabolizmu kostnego.	331	12	ALN, ALN+RLX, PLC	Wiek ≤75 lat, leczenie ambulatoryjne, czas od menopauzy przynajmniej 2 lata, wskaźnik T <-2,0 w szyjce udowej .	BMD (odcinek lędźwiowy kręgosłupa, szyjka kości udowej), markery obrotu kostnego ^a	Przewaga ALN nad RLX pod względem zwiększania BMD. RLX+ALN wykazuje przewagę nad wszystkimi pozostałymi grupami pod względem zwiększania BMD.
Luckey 2004 [139]	Porównanie skuteczności i tolerancji na terapię ALN i RLX.	456	12	ALN	Wiek > 40 lat lub >25 lat w przypadku menopauzy wywołanej operacją, czas po menopauzie 18 przynajmniej miesięcy, BMD > 2,0 SD poniżej normalnej wartości dla młodej kobiety (mierzone w odcinku lędźwiowym lub biodrze)	Zmiana BMD(%) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	Przewaga ALN nad RLX pod względem zwiększania BMD w kręgosłupie i biodrze. Oba leki mają zbliżony profil bezpieczeństwa oraz są podobnie tolerowane.
Michalska 2006 [140]	Porównanie BMD i poziomu markerów obrotu kostnego u pacjentów leczonych przez długi czas ALN, którzy kontynuowali terapię, zmienili lek na RLX lub zaprzestali leczenia antyresorpcyjnego.	99	12	ALN, PLC	Wiek 50–80 lat, leczenie ambulatoryjne, wcześniejsze leczenie ALN (10 mg/dzień) przez przynajmniej 3 lata.	Zmiana BMD w kręgach	Zbliżone wartości BMD osiągane przez pacjentów stosujących RLX i ALN. Oba schematy leczenia są dobrze tolerowane.
Meunier 1999 [141]	Ocena wpływu stosowania RLX na BMD, biochemiczne markery metabolizmu kostnego oraz poziom tłuszczów w serum.	129	24	PLC	Osteoporoza lub niska gęstość kości, wiek 50–75 lat, leczenie ambulatoryjne, rasa biała, czas po menopauzie przynajmniej 1 rok, lub odpowiedni poziom estradiolu i fol kulotropiny w serum, BMD w niezłamanym kręgosłupie przynajmniej 1 SD niższe niż wynik normalny dla danej populacji	Zmiana BMD ^a	Przewaga RLX pod względem zwiększania BMD. Stosowanie RLX jest bezpieczne i efektywne.
Recker 2007 [142]	Bezpośrednie porównanie dwóch terapii celem określenia redukcji ryzyka złamań	1423	312 dni	ALN	Wiek 50–80 lat, wskaźnik T pomiędzy -2,5 a -4,0, brak wcześniejszych złamań i stosowania leków aktywnie działających na kości.	Liczba kobiet z przynajmniej jednym złamaniem kręgowym lub pozakręgowym.	Przewaga ALN pod względem zwiększenia BMD. Nowe złamania u 20 i 22 kobiet odpowiednio w grupie RLX i ALN.
Sambrook 2004 [143]	Porównanie efektywności i tolerancji na ALN i RLX	487	12	ALN+PLC	Wartość wskaźnika T w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub biodrze ≤-2,0	BMD odcinka lędźwiowego ^a	ALN wykazuje przewagę nad RLX pod względem zwiększania BMD w odcinku lędźwiowym i w biodrze.

N – liczba pacjentów, OB – okres obserwacji (średnia) w miesiącach, K – komparator, I PK – pierwszorzędowy punkt końcowy.

a) Brak wyraźnego wskazania punktu pierwszorzędowego.

6.2.7. Kalcytonina

Odnaleziono tylko 1 badanie RCT dotyczące stosowania KAL w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej (Chesnut 2000, Tabela 20). W badaniu tym dokonano porównania KAL z PLC na dużej grupie pacjentów (1255) poddanych terapii przez okres 60 miesięcy. Wykazano znaczącą przewagę KAL nad PLC pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia nowych złamań pozakręgowych.

Tabela 20.
Szczegółowe dane dotyczące odnalezionego badania RCT dla porównania KAL vs PLC

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I° PK	Wnioski
Chesnut 2000 [144]	Określenie czy KAL zmniejsza ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych.	1255	60	PLC	Przynajmniej 1 rok po menopauzie, 1–5 złamań kręgowych w odcinku lędźwiowym lub piersiowym, BMD przynajmniej 2 SD niższe niż u normalnej kobiety w wieku 30 lat	Ryzyko nowych złamań kręgowych	Znacząca przewaga KAL (w dawce 200 IU na dzień) pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgowych.

N – liczba pacjentów, OB – okres obserwacji (średnia) w miesiącach, K – komparator, I PK – pierwszorzędowy punkt końcowy; IU – biologiczna jednostka aktywności hormonu.

6.3. Podsumowanie

Odnaleziono 2 badania, w których oceniano skuteczność denosumabu oraz porównano go z kwasem ibandronowym lub ryzedronianem stosowanymi doustnie w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, które przynajmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania stosowały bisfosfoniany, lecz przerwały tę terapię lub kontynuowały ją, ale z niskim wskaźnikiem zgodności *adherence* (Recknor 2013, Roux 2013). [120, 145]

W jednym badaniu porównującym RLX z ALN, wszystkie pacjentki stosowały ALN, a następnie część z nich została zrandomizowana do ramienia RLX (nie zawarto informacji na temat ewentualnego niepowodzenia terapii ALN lub przeciwwskazań do jego stosowania, Michalska 2006). [140]

W przypadku pozostałych badań dla denosumabu oraz badań dla wszystkich potencjalnych komparatorów nie sprecyzowano, czy populację stanowiły pacjentki, u których wystąpiły przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów, czy też które stosowały taką terapię i leczenie zakończyło się niepowodzeniem.

Na podstawie przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej wykazano, że możliwe jest porównanie denosumabu z każdym z wybranych komparatorów w oparciu o badania RCT:

- bezpośrednio z PLC, ALN, IBAND p.o., RIS p.o. oraz TRD,
- pośrednio z resztą komparatorów (ZLN, PTH, RS, RLX, KAL) poprzez wspólną grupę referencyjną (PLC lub ALN).

We wstępnej analizie klinicznej stwierdzono większą skuteczność denosumabu w porównaniu bezpośrednim z PLC, ALN, a także RIS i IBAND (przyjmowanymi doustnie) pod względem zwiększania BMD.

Wszystkie pacjentki włączone do odnalezionych badań stosowały suplementację witaminy D i wapnia.

Tabela 21 zawiera zebrane wyniki wstępnej analizy klinicznej dla denosumabu i pozostałych analizowanych substancji.

Tabela 21.
Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej

Komparator	Liczba RCT	Punkty końcowe
Denosumab		
PLC	5	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga DENO pod względem zmiany BMD (4 RCT), przewaga DENO pod względem zmniejszania ryzyka nowych złamań kręgowych, pozakręgowych i biodra (1 RCT)
ALN	4	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga DENO pod względem zwiększania BMD (3 RCT), przewaga lub zbliżone wyniki DENO i ALN pod względem zwiększania BMD w zależności od miejsca pomiaru (1 RCT), zbliżony profil bezpieczeństwa DENO i ALN.
IBAND p.o.	1	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga DENO pod względem zwiększania BMD.
RIS		<ul style="list-style-type: none"> Przewaga DENO nad RIS pod względem zwiększania BMD.
TRD	1	<ul style="list-style-type: none"> Wzrost BMD w grupach DENO, TRD, DENO + TRD. Przewaga DENO nad TRD pod względem zwiększania BMD w całym biodrze.
Kwas zoledronowy		
PLC	2	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga ZLN pod względem zwiększania BMD, przewaga ZLN pod względem redukcji ilości złamań, lek jest bezpieczny.
Kwas ibandronowy i.v.		
PLC	2	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga IBAND pod względem wzrostu BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w biodrze (1 RCT), przewaga IBAND pod względem zmniejszania częstości złamań (1 RCT, wynik nieistotny statystycznie).
PTH/teryparatyd		
PLC	4	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga PTH/TRD pod względem zwiększania BMD (2 RCT dla TRD, 1 RCT dla PTH), przewaga TRD pod względem redukcji ilości złamań (2 RCT).
ALN	4	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga PTH/TRD pod względem zwiększania BMD (3 RCT dla TRD, 1 RCT dla PTH).
Ranelinian strontu		
PLC	3	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga RS pod względem podnoszenia BMD, przewaga RS pod względem redukcji częstości występowania złamań kręgowych i pozakręgowych (2 RCT), leczenie jest dobrze tolerowane.
Raloksyfen		
PLC	2	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga RLX pod względem zwiększania BMD (1 RCT), przewaga RLX pod względem zmniejszania ryzyka złamań kręgowych (1 RCT), stosowanie RLX jest bezpieczne.
ALN	4	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga ALN pod względem zwiększenia BMD (3 RCT), podobna skuteczność RLX i ALN (1 RCT).
Kalcytonina		
PLC	1	<ul style="list-style-type: none"> Przewaga KAL pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgowych.

7. ANALIZA KOSZTÓW

W poniższej analizie uwzględniono analizę kosztów potencjalnych komparatorów dla denosumabu, z wykluczeniem kosztów suplementacji wapnia i witaminy D, ze względu na fakt, iż koszty te należałoby dodać do każdej z ocenianych interwencji. Zatem pominięcie kosztów tej terapii nie ma wpływu na wnioskowanie.

7.1. Dawkowanie

Dawkowanie leków wykorzystywanych w leczeniu osteoporozy menopauzalnej określono na podstawie obowiązujących charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Szczegółowe zestawienie możliwych schematów dawkowania poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 22.

Tabela 22.
Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	Sposób dawkowania	Źródło [ref]
Denosumab	Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne, 60 mg raz na 6 miesięcy	ChPL [9]
Kwas zoledronowy	Infuzja dożylna 5 mg preparatu raz na rok	ChPL [50]
Kwas ibandronowy	3 mg we wstrzyknięciu dożylnym (trwającym 15-30 sekund) co 3 miesiące	ChPL [53]
Ranelinian strontu	Jedna saszetka 2 g raz na dobę	ChPL [55]
Raloksyfen	Jedna tabletkę na dobę (60 mg)	ChPL [59]
PTH ^a /Teryparatyd ^a	100 m krogramów raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym/ 20 mikrogramów raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym	ChPL [61, 62]
Kalcytonina	Podskórnie lub domięśniowo – 100 j.m na dobę	ChPL [66, 68]

a) Całkowity maksymalny czas leczenia teryparatydem i PTH wynosi 24 miesiące.

7.2. Ceny leków

Ceny leków refundowanych ustalono w większości w oparciu o dane opublikowane na stronach internetowych IKARpro oraz Portal Medycyna Praktyczna. Cenę preparatu Osagrand (kwas ibandronowy) ustalono przy pomocy informacji zamieszczonych na stronie internetowej Polskiego Portalu Osteoporozy. Nie odnaleziono polskich danych na temat ceny produktu leczniczego Preotect (parathormon), skorzystano więc z danych zamieszczonych na stronie Państwowego Instytutu Kontroli Leków w Czechach, a cenę przeliczono według średniego kursu NBP korony czeskiej na dany dzień.

Ceny poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 23.

Tabela 23.
Ceny opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł]

Lek	Produkt leczniczy ^a	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Źródło danych [ref]
Denosumab	Prolia roztwór do wstrzykiwań 60 mg/1ml 1 amp.-strz.a 1 ml	788,40	861,02	861,02	258,31	IKARpro [146]
Kwas zoledronowy	Aclasta 0,05 mg/ml (5 mg/100 ml) 100 ml	x	2443,53	x	2443,53	Portal Medycyna Praktyczna [147]
Kwas ibandronowy	Osagrand 1 mg/ml (3 mg/3 ml) 1 ampulka 3 ml	x	235,91	x	235,91	Portal Medycyna Praktyczna [148]
Ranelinian strontu	Protelos 2 g 28 saszetek	x	161,82	x	161,82	Portal Medycyna Praktyczna [149]
Raloksyfen	Evista 60 mg 28 tabl.	x	189,56	x	189,56	Portal Medycyna Praktyczna [150]
PTH/ Teryparatyd	Preotact 100 µg, 2 wstrzykiwacze po 14 dawek	x	1672,69 ^b	x	1672,69	SUKL (Państwowy Instytut Kontroli Leków, Czechy) [151]
	Forsteo 250 µg/ml (20 µg/0,08 ml) 1 wstrzykiwacz 2,4 ml [28 dawek]	x	2851,52	x	2851,52	Portal Medycyna Praktyczna [152]
Kalcytonina	CALCITONIN 100 JELFA płyn do wstrzykiwań 100 j.m./ml 5 amp. a 1 ml	20,52	27,28	27,28	8,18	IKAR Pro [153]

a) Uwzględniono najtańszy preparat zawierający daną substancję czynną.

b) Brak danych z Polski. Cena preparatu (10 287,16 CZK) przeliczona po średnim kursie NBP korony czeskiej z 29.10.2013 roku, wynoszącym 0,1626.

7.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Przy wyznaczaniu orientacyjnych kosztów leczenia osteoporozy pomenopauzalnej z użyciem poszczególnych opcji terapeutycznych w pierwszej kolejności rozważano koszty produktów leczniczych refundowanych. Według informacji znajdujących się w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 marca 2014 roku, jedynie denosumab i kalcytonina objęte są częściową refundacją NFZ. [45]

Biorąc pod uwagę całkowity dobowy i półroczny koszt terapii, leczenie kwasem ibandronowym podawanym dożylnie jest najtańsze (odpowiednio 2,5 zł/24 h i 471 zł/6 mies.). Żaden spośród preparatów kwasu ibandronowego nie znajduje się jednak aktualnie na liście leków objętych refundacją. Drugim w kolejności najtańszym lekiem jest denosumab (całkowity koszt terapii odpowiednio 4,72 zł/24 h, 861,02 zł/6 mies.). Koszt ponoszony przez pacjenta stosującego denosumab wynosi 1,42 zł/4 h i 258,31 zł/6 mies., a pozostała część refundowana jest ze środków publicznych (Rysunek 5).

Koszt terapii przy pomocy kalcytoniny w formie do wstrzykiwań jest drugą spośród refundowanych opcji terapeutycznych. Całkowity koszt tej terapii jest wyższy niż dla denosumabu i wynosi odpowiednio 5,46 zł/24 h i 995,72 zł/6 mies. Koszt ponoszony przez pacjenta wynosi 1,64 zł na dobę (298,57 zł na pół roku), a reszta kosztów jest pokrywana ze środków publicznych (Rysunek 5).

Droższe od wyżej wymienionych są terapie ranelinianem strontu oraz raloksyfenem, natomiast najdroższymi spośród analizowanych opcji terapeutycznych są PTH i teryparatyd (całkowity koszt terapii odpowiednio 59,74 zł/24 h, 10 902 zł/6 mies. oraz 101,84 zł/24 h, 18 585,80 zł/6 mies.). W przypadku tych preparatów pacjent ponosi 100% odpłatności, ponieważ nie są one objęte finansowaniem ze środków publicznych (Rysunek 5).

Pod względem kosztów ponoszonych przez pacjenta najtańszy jest denosumab, kalcytonina oraz kwas ibandronowy stosowany dożylnie, natomiast najdroższe jest leczenie PTH oraz teryparatydem.

Zestawienie orientacyjnych kosztów całkowitych poszczególnych terapii zawiera Tabela 24.

Rysunek 5.
Całkowity koszt 6-miesięcznej terapii dla leków będących przedmiotem analizy

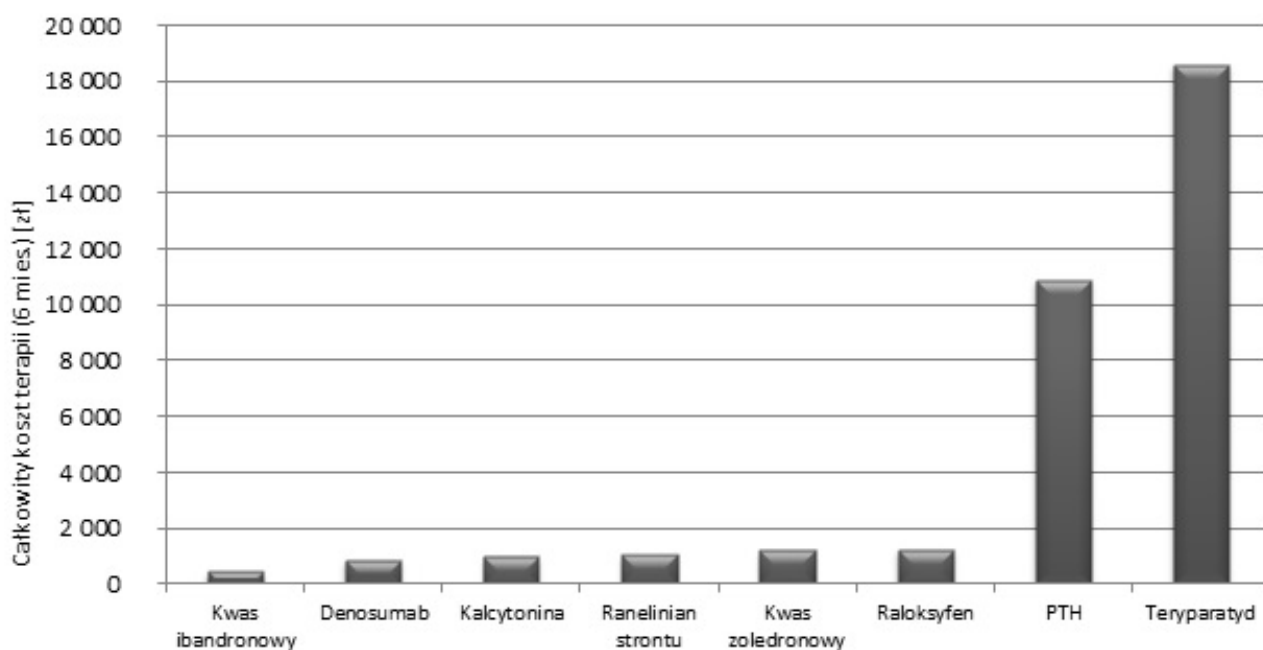


Tabela 24.
Koszty opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł/dobę] i [zł/6 mies].

Lek	Produkt leczniczy ^a	Całkowity koszt terapii		Koszt pacjenta		Koszt refundacji	
		24 h ^b	6 mies.	24 h ^b	6 mies.	24 h ^b	6 mies.
Denosumab	Prolia roztwór do wstrzykiwań 60 mg/1ml 1 amp.-strz. 1 ml	4,72	861,02	1,42	258,31	3,30	602,71
Kwas zoledronowy	Aclasta 0,05 mg/ml (5 mg/100 ml) 100 ml	6,69	1221,77	6,69	1221,77	0,00	0,00

Lek	Produkt leczniczy ^a	Całkowity koszt terapii		Koszt pacjenta		Koszt refundacji	
		24 h ^b	6 mies.	24 h ^b	6 mies.	24 h ^b	6 mies.
Kwas ibandronowy	Osagrand 1 mg/ml (3 mg/3 ml) 1 ampulka 3 ml	2,59	471,82	2,59	471,82	0,00	0,00
Ranelinian strontu	Protelos 2 g 28 saszetek	5,78	1054,72	5,78	1054,72	0,00	0,00
Raloksyfen	Evista 60 mg 28 tabl.	6,77	1235,53	6,77	1235,53	0,00	0,00
PTH/ Teryparatyd	Preotact 100 µg, 2 wstrzykiwacze po 14 dawek	59,74	10 902,37	59,74	10 902,37	0,00	0,00
	Forsteo 250 µg/ml (20 µg/0,08 ml) 1 wstrzykiwacz 2,4 ml [28 dawek]	101,84	18 585,80	101,84	18 585,80	0,00	0,00
Kalcytonina	CALCITONIN 100 JELFA płyn do wstrzykiwań 100 j.m./ml 5 amp. a 1 ml	5,46	995,72	1,64	298,57	3,82	697,15

a) Uwzględniono najtańszy preparat zawierający daną substancję czynną.
b) Przy założeniu, że 6 miesięcy to 182,5 dnia.

8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez denosumab. W populacji ocenianej, czyli kobiet w wieku ponad 60 lat, z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, złamaniem osteoporotycznym oraz z przeciwwskazaniami (nietolerancją) lub po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami, zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [154]

Ponadto wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [154]

Wszystkie wytyczne wskazują na konieczność zapewnienia prawidłowego poziomu wapnia i witaminy D w organizmie zarówno w prewencji jak i podczas terapii osteoporozy. W przypadku niewystarczającej zawartości wapnia i witaminy D w codziennej diecie, zaleca się dodatkową (niezależnie od stosowanych innych leków przeciwosteoporotycznych) suplementację tych substancji. Właściwy poziom wapnia i witaminy D we krwi jest konieczny do uzyskania optymalnych efektów leczenia osteoporozy. [2, 11, 29, 35, 36, 39, 40]

W leczeniu osteoporozy wytyczne rekomendują doustne stosowanie bisfosfonianów, a także wykorzystanie innych dostępnych na rynku metod: denosumabu, a także **raloksyfenu, PTH i jego analogu (teryparatyd), ranelinianu strontu, kalcytoniny lub bisfosfonianów stosowanych dożylnie – kwasu ibandronowego lub kwasu zoledronowego**. Wykazano, że wszystkie te interwencje są skuteczne w terapii osteoporozy, jeśli są stosowane łącznie z suplementacją wapnia i witaminy D. Leki te, stosowane wraz z suplementacją wapnia i witaminy D, zakwalifikowano jako potencjalne komparatory dla denosumabu stosowanego wraz z preparatami wapnia i witaminy D. Na etapie opracowywania zaleceń przedstawionych w polskich i zagranicznych wytycznych, z dalszej analizy w ramach APD wykluczono HTZ, niezalecaną w Polsce ze względu na ryzyko powikłań nowotworowych i sercowo-naczyniowych, natomiast w zagranicznych wytycznych dopuszczaną do zastosowania jedynie przy braku możliwości przyjmowania innych terapii.

Wszystkie potencjalne komparatory dla denosumabu są dopuszczone do obrotu na terenie Polski. Objęte refundacją we populacji docelowej terapia osteoporozy pomenopauzalnej są natomiast tylko kalcytonina⁵ oraz przedmiot niniejszej analizy problemu decyzyjnego – denosumab. Należy

⁵ Wg oceny EMA z 2013 oraz komunikatu producenta leku (Novartis), niezalecana w przypadku przewlekłej terapii osteoporozy ze względu na zwiększone ryzyko nowotworów. [72]

zaznaczyć, że kwas zoledronowy jest refundowany jedynie w ramach terapii powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Należy także wspomnieć, że ranelinian strontu jest obecnie wskazany w ciężkiej postaci osteoporozy, a przeciwwskazany do stosowania u osób z aktualną lub wcześniej przebytą chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych, chorobą naczyń mózgowych i z niekontrolowanym nadciśnieniem, a także u osób z chorobą z aktualną lub wcześniej przebytą chorobą zakrzepowozatorową i u pacjentów tymczasowo lub stale unieruchomionych. [56, 57]

Odnaleziono 2 badania, w których oceniano skuteczność denosumabu oraz porównano go z kwasem ibandronowym lub ryzedronianem stosowanymi doustnie, w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, które przynajmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania stosowały bisfosfoniany, lecz przerwały tę terapię lub kontynuowały ją, ale z niskim wskaźnikiem zgodności *adherence* (Recknor 2013, Roux 2013). [120, 145] W jednym badaniu porównującym RLX z ALN, wszystkie pacjentki stosowały ALN, a następnie część z nich została zrandomizowana do ramienia RLX (nie zawarto informacji na temat ewentualnego niepowodzenia terapii ALN lub przeciwwskazań do jego stosowania, Michalska 2006). [140] W przypadku pozostałych badań dla denosumabu oraz badań dla wszystkich potencjalnych komparatorów nie przedstawiono informacji, czy populacja badana stanowiła populację kobiet po niepowodzeniu bisfosfonianów lub takich, u których występują przeciwwskazania do ich stosowania.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że odnalezione badania RCT przeprowadzone w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, umożliwiają bezpośrednie porównanie denosumabu z alendronianem, ryzedronianem stosowanym doustnie oraz kwasem ibandronowym stosowanymi doustnie⁶, a także z placebo oraz jednym z potencjalnych komparatorów – teryparatydem. Każdy z pozostałych potencjalnych komparatorów – raloksyfen, PTH, ranelinian strontu, kalcytonina oraz kwasy zoledronowy i ibandronowy stosowane dożylnie – mógłby zostać porównany z denosumabem w sposób pośredni w oparciu o badania RCT. Wszystkie pacjentki włączone do odnalezionych badań stosowały suplementację witaminy D i wapnia.

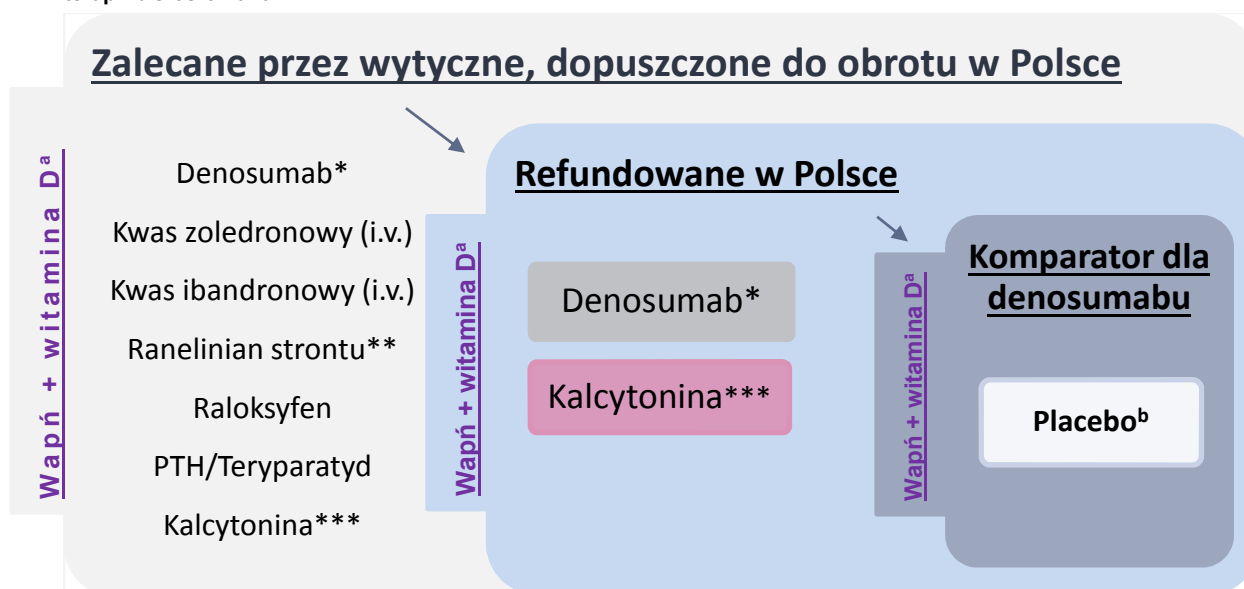
Biorąc pod uwagę całkowity dobowy i półroczny koszt terapii, leczenie kwasem ibandronowym podawanym dożylnie jest najtańsze, jednakże obecnie żaden z preparatów kwasu ibandronowego nie znajduje liście leków objętych refundacją. Następnymi w kolejności, najtańszymi lekami są odpowiednio denosumab oraz kalcytonina w postaci wstrzyknięć, a część kosztów tych terapii jest refundowana ze środków publicznych. Droższe od wyżej wymienionych są terapie ranelinianem strontu oraz raloksyfenem, a najdroższymi spośród analizowanych opcji terapeutycznych są PTH i teryparatyd. W przypadku tych preparatów pacjent ponosi 100% odpłatności ponieważ nie są one objęte finansowaniem ze środków publicznych. Pod względem kosztów ponoszonych przez pacjenta, najtańszy jest denosumab, kalcytonina oraz kwas ibandronowy stosowany dożylnie, natomiast najdroższe jest leczenie PTH oraz teryparatydem.

⁶ Ze względu na populację docelową (niepowodzenie lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów) niebędące przedmiotem niniejszej analizy.

Ponieważ komparatory dla ocenianej interwencji powinny odpowiadać warunkom polskim, ze względu na brak refundacji w Polsce większości ocenianych substancji, jedynym potencjalnym komparatorem dla denosumabu dodanego do suplementacji witaminy D i wapnia w populacji docelowej wydaje się być kalcytonina dodana do suplementacji witaminy D i wapnia, a także sama suplementacja preparatami witaminy D oraz wapnia (Rysunek 6). W 2013 roku EMA wydała komunikat, w którym zaprezentowano wyniki ponownej oceny korzyści i ryzyka stosowania leków zawierających kalcytoninę, stwierdzając, że istnieją dane potwierdzające niewielkie podwyższenie ryzyka wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania tych leków. Zalecono zatwierdzenie tych leków wyłącznie do krótkotrwałego stosowania w leczeniu choroby Pageta, ostrej utraty masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem oraz hiperkalcemii wywołanej przez raka. Uznano, że korzyści ze stosowania leków zawierających kalcytoninę nie przewyższają ryzyka w leczeniu osteoporozy, zatem leki te nie powinny być dłużej stosowane w leczeniu tego schorzenia. [73] Producent kalcytoniny w postaci donosowej, zarejestrowanej tylko w terapii osteoporozy, ze względu na fakt, że kalcytonina stosowana długotrwale zwiększa ryzyko nowotworów, wycofał lek z obrotu. [72]

Podsumowując, w kontekście obecnych, polskich warunków finansowania leczenia osteoporozy, jedynym komparatorem dla denosumabu dodanego do suplementacji witaminy D i wapnia, stosowanego w populacji pacjentek z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną z przeciwwskazaniami lub po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami jest placebo wraz z suplementacją witaminy D oraz wapnia (terapia standardowa, Rysunek 6).

Rysunek 6.
Podsumowanie wyboru komparatora dla denosumabu we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami



a) Niezależnie od stosowania leków przeciwosteoporotycznych, wytyczne zalecają stosowanie suplementacji witaminy D oraz wapnia w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu tych substancji w organizmie.

b) Placebo stosowane wraz z suplementacją wapnia i witaminy D.

i.v. – podanie dożylnie

* oceniana interwencja.

** zalecany o stosowania u kobiet z ciężką postacią osteoporozy, istnieją pewne ograniczenia w stosowaniu.

*** w lutym 2013 roku EMA zaleciła, by nie stosować kalcytoniny w terapii osteoporozy ze względu na zwiększanie ryzyka występowania nowotworów; w Polsce lek w postaci donosowej jest wycofany

9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

9.1. Populacja docelowa

- kobiety z osteoporozą pomenopauzalną w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

9.2. Interwencja

- Denosumab w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy) dodany do terapii standardowej.

9.3. Komparator/y

- Placebo dodane do terapii standardowej.

9.4. Punkty końcowe

- Zgony,
- złamania kości,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane będące przyczyną utraty z badania,
- infekcje,
- odczyn miejscowy po iniekcji,
- gęstość mineralna kości (BMD).

10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [154]

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów oraz porównanie go ze wskazanym komparatorem.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie bezpośrednie porównanie denosumabu dodanego do terapii standardowej (suplementacja witaminy D i wapnia) z placebo dodanym do terapii standardowej (suplementacja witaminy D i wapnia) w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – odnaleziono 4 badania randomizowane umożliwiające dokonania takiego porównania.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki badań z randomizacją spełniające kryteria włączenia do analizy, a także będzie dodatkowo uzupełniona o przedłużenia włączonych badań randomizowanych. Analiza bezpieczeństwa zostanie poszerzona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHR oraz URPL.

10.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest porównanie kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) denosumabu w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w prewencji złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym oraz w subpopulacjach wyszczególnionych w ramach analizy klinicznej. W ramach analizy ekonomicznej powinny być uwzględnione te same opcje terapeutyczne, które będą oceniane w ramach analizy klinicznej.

Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika (NFZ) lub ewentualnie dodatkowo z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjenta). Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostaną określone na podstawie dostępnej literatury. Dane kosztowe zostaną zidentyfikowane na podstawie badania ankietowego wśród specjalistów stosujących terapię osteoporozy (opinia ekspertów), a także na podstawie danych z katalogu NFZ, listy leków refundowanych oraz innych źródeł. Wynikiem analizy będzie wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) oraz prawdopodobieństwo opłacalności terapii denosumabem w zależności od

przyjętego progu opłacalności. Koszty i korzyści zdrowotne będą poddane dyskontowaniu zgodnie z wytycznymi AOTM.

10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych denosumabu w prewencji wtórnej złamań osteoporotycznych u pacjentek po menopauzie.

Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Analiza wpływu na budżet płatnika zostanie przeprowadzona metodą populacyjną. Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględnione zostaną dane epidemiologiczne oraz dane o zużyciu bisfosfonianów w Polsce świadczące o liczbie leczonych pacjentek z osteoporozą. W ramach analizy powinny zostać oszacowane wydatki dotyczące leczenia pacjentek z populacji docelowej. Docelowa populacja pacjentek (po poszerzeniu wskazań refundacyjnych) obejmuje pacjentki ze stwierdzoną osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

W ramach analizy przedstawione zostaną wydatki ponoszone aktualnie na wszystkie metody leczenia osteoporozy u pacjentek po menopauzie w populacji docelowej (scenariusz aktualny) oraz prognozowane wydatki po podjęciu decyzji o finansowaniu denosumabu w szerszej populacji (scenariusz prognozowany).

10.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25).

Tabela 25.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 60 lat, z złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Denosumab w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy) dodany do terapii standardowej.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Placebo dodane do terapii standardowej.

Obszar analizy		Szczegóły
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • złamania kości (kręgowce, pozakręgowce), • gęstość mineralna kości (BMD).
	Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem, • ciężkie działania niepożądane, • działania niepożądane będące przyczyną utraty z badania, • infekcje, • odczyn miejscowy po iniekcji.
	Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • QALY • Koszty • ICER
Horyzont czasowy	Analiza kliniczna	Zgodny z okresem obserwacji w badaniach klinicznych
	Analiza ekonomiczna	Dożywotni
	Analiza wpływu na budżet	3 lata

11. BIBLIOGRAFIA

1. WHO | 5. Population nutrient intake goals for preventing diet-related chronic diseases. http://www.who.int/nutrition/topics/5_population_nutrient/en/print.html (3.10.2013).
2. Goncerz G. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. *WYDANIE SPECJALNE REUMATOLOGIA*. 2013; (1):1–44.
3. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna.
4. Czerwiński E. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2012; 1(6):95–101.
5. Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* <http://www.cof.org.cn/pdf/2007/1/An%20estimate%20of%20the%20worldwide.pdf>.
6. Kanis JA. WHO Report. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level.
7. IOF. Facts and Statistics. <http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics>.
8. Anna Sobczuk. Osteoporoza pomenopauzalna. *Sluzba Zdrowia* nr 18-19. http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artukul.php?numer_wydania=2911&art=5.
9. Charakterystyka produktu leczniczego. Prolia. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf.
10. Czerwiński E. Epidemiologia złamań osteoporotycznych. *Postępy Nauk Medycznych* <http://www.pnmedycznych.pl/shown.php?ktory=3970>.
11. Wytyczne Krajowego Konsultanta W Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego. http://www.osteoporoza.pl/attachments/1665_Zasady_OTR_1_2012.pdf.
12. IOF. The Eastern European & Central Asia Regional Audit. Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010.
13. Kazmiowicz M. Budowa i funkcje tkanki kostnej. http://www.zdrowie.med.pl/osteoporoza/osteoporoza_3.html.
14. Ruch - Układ szkieletowy człowieka. *Biologia. Opracowania.pl* http://biologia.opracowania.pl/ruch/uk%C5%82ad_szkieletowy_cz%C5%82owieka/.
15. Przekrój przez kość długą. http://static.opracowania.pl/images/187031/przegr%C3%B3j_przez_ko%C5%9B%C4%87_d%C5%82ug%C4%85.jpg.
16. Stetkiewicz T. Osteoporoza – diagnostyka i terapia. <http://www.termedia.pl/Osteoporoza-8211-diagnostyka-i-terapia,4,2170,1,0.html>.
17. Bogna Drozdowska. Złamania osteoporotyczne. *Endokrynologia Polska*. 2009; 60(6):
18. Jarosz M. Osteoporoza. Objawy kliniczne i rozpoznanie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL <http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/226360100.pdf>.
19. Buczkowski K. Osteoporoza. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze. Wytyczne dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDkQFjAB&url=http%3A%2F%2Fczasopisma.viamedica.pl%2Ffmr%2Farticle%2Fdownload%2F19701%2F15415&ei=xaNOUuyNH-qH4ASv2IDwBg&usq=AFQjCNGV1rLqOevSozHWHThzs1Cm-_KECg&sig2=WNkq6liBFZQaWBIB0iv6ew&bvm=bv.53537100,d.bGE.
20. Osteoporoza - Zalecenia. Terapia http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/National%20Guidelines/polish_consensus_original.pdf.
21. Lewandowski B, Kita K, Kita J, i in. Osteoporosis – part 3. Usefulness of biochemical markers of bone remodeling and the perspectives in diagnosis of the osteoporosis. *Nowa Medycyna*.
22. Madureira M. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. <http://www.scielo.br/pdf/clin/v67n11/a16v67n11.pdf>.
23. Ljunggren Ö, Barrett A, Stoykov I, i in. Effective osteoporosis treatment with teriparatide is associated with enhanced quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the European Forsteo Observational Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013; 14(1):251.
24. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, i in. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2005; 3(1):78.
25. Austin M, Yang Y-C, Vittinghoff E, i in. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012; 27(3):687–693.

26. Przedklacki J. Współczesne zasady postępowania w osteoporozie. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* http://www.wple.net/nefrologia/nef_numery-2012/a-nefro-4-2012/187-189.pdf.
27. Marciniowska-Suchowierska E. Leczenie farmakologiczne osteoporozy. *Postępy Nauk Medycznych* <http://www.pnmedycznych.pl/spnm.php?ktory=460>.
28. ChPL. Ostolek. www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2011-04-05_ostolek_70_mg-chpl-5-wersja_ostateczna.doc.
29. Wytyczne NOGG. http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf.
30. Vieira HP, Leite IA, Sampaio TMA, i in. Bisphosphonates adherence for treatment of osteoporosis. *International Archives of Medicine*. 2013; 6(1):24.
31. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, i in. Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Adherence to Drug Therapy for Osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; 82(12):1493–1501.
32. Hadji P, Claus V, Ziller V, i in. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporosis International*. 2012; 23(1):223–231.
33. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, i in. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(1):317–326.
34. Bryl N, Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, i in. Influence of social competence of physicians on patient compliance with osteoporosis medications--a study on Polish postmenopausal women. *Ginekologia polska*. 2012; 83(7):511–516.
35. NICE. Osteoporosis - primary prevention (TA160). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11746/47176/47176.pdf>.
36. Wytyczne NICE. Osteoporosis - secondary prevention (TA161). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11748/42447/42447.pdf>.
37. Wytyczne NICE. Osteoporosis - Denosumab (TA204). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13251/51293/51293.pdf>.
38. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, i in. Wytyczne ESCEO. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013; 24(1):23–57.
39. Wytyczne NOF. <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf>.
40. Wytyczne ICSI (Edycja 8). https://www.icsi.org/_asset/vnw0c3/Osteo-Interactive0711.pdf.
41. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf.
42. Charakterystyka produktu leczniczego. Alfadiol. http://leki.urpl.gov.pl/files/Alfadiol_0_25.pdf.
43. Charakterystyka produktu leczniczego. Devikap. <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/327.devikap.html#ind>.
44. Charakterystyka produktu leczniczego. Devisol-25. http://leki.urpl.gov.pl/files/Devisol_25.pdf.
45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zaldoobw_20140224_poz42.pdf.
46. Medycyna praktyczna. Wapń (opis profesjonalny). Medycyna Praktyczna http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=3632.
47. Charakterystyka produktu leczniczego. Calcilac. http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeri aplikow/3/Calcilac_chpl.pdf.
48. Ulotka leku. Calperos (Calcii carbonas) - zastosowanie i działanie lecznicze. <http://www.doz.pl/leki/p1822-Calperos>.
49. Komunikat Ministerstwa Zdrowia dla świadczeniodawców i lekarzy w sprawie wskazań do zastosowania substancji czynnej denosumabum w osteoporozie pomenopauzalnej. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/komswiadczdenosumabum_201209111256.pdf.
50. Charakterystyka produktu leczniczego. Aclasta. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000595/WC500020940.pdf.
51. Charakterystyka produktu leczniczego. Zomikos. http://leki.urpl.gov.pl/files/11_Zomikos.pdf.
52. FDA Approved Drug Products. Zometa. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist (9.10.2013).

53. Charakterystyka produktu leczniczego. Boniva.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000501/WC500052652.pdf.
54. FDA Approved Drug Products. Boniva.
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#aphist (9.10.2013).
55. Charakterystyka produktu leczniczego. Protelos.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf.
56. EMA. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142507.pdf.
57. EMA. Questions and answers on the review of Protelos and Osseor (strontium ranelate).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/03/WC500124208.pdf.
58. AOTM. Stanowisko Prezesa - Ranelinian strontu (Protelos)(Rekomendacja nr 41/2013).
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/016/REK/RP_41_2013_Protelos.pdf.
59. Charakterystyka produktu leczniczego. Raloksyfen.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000184/WC500031011.pdf.
60. Teryparatyd (opis profesjonalny). Medycyna Praktyczna
http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4389.
61. Charakterystyka produktu leczniczego. Forsteo.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf.
62. Charakterystyka produktu leczniczego. Preotact.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000659/WC500041343.pdf.
63. FDA Approved Drug Products. Forteo.
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#aphist (9.10.2013).
64. AOTM. Uchwała nr 24/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_24_07_2008_teryparatyd_Forsteo.pdf.
65. AOTM. Parathormon_Rekomendacje finansowe.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/Stnowisko_RK_AOTM_60_18_2010_parathormon_Preotact.pdf (14.10.2013).
66. Charakterystyka produktu leczniczego. Calcitonin Jelfa 100. http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/calcitonin100Jelfa_spc.pdf.
67. Charakterystyka produktu leczniczego. Miacalic Nasal 200.
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-09-14_20120907_chpl_miacalcic_nasal.pdf.
68. FDA Approved Drug Products. Miacalcin Nasal.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (8.10.2013).
69. Charakterystyka produktu leczniczego. Miacalic 50.
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-09-14_20120907_chpl_miacalcic_amp_50.pdf.
70. Charakterystyka produktu leczniczego. Miacalic 100.
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-09-14_20120907_chpl_miacalcic_amp_100.pdf.
71. FDA Approved Drug Products. Miacalcin.
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#aphist (8.10.2013).
72. Komunikat dot. występowania nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem kalcytoniny - 14.08.2012
 Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący występowania nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem kalcytoniny -nowe ograniczenia dotyczące stosowania oraz informacje nt. wycofania aerozolu donosowego z obrotu. <http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/14/kalcytonina.pdf>.
73. EMA. Pytania i odpowiedzi dotyczące ponownej oceny leków zawierających kalcytoninę. Wynik procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500146171.pdf.

74. AOTM. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 34/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-34-2011-Prolia/Stanowisko_RK_AOTM_34_2011_Prolia.pdf.
75. NHS Scotland. Denozumab_Rekomendacje finansowe. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab_Prolia_FINAL_November_2010_for_website.pdf (7.10.2013).
76. HAS. Denozumab_Rekomendacje finansowe. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/prolia_ct_10890.pdf (7.10.2013).
77. CADTH. Denozumab_Rekomendacje finansowe. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Prolia_April-1-11.pdf (7.10.2013).
78. PBAC. Denozumab_Rekomendacje finansowe. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-07/July-2010-PBAC-Outcomes-Positive-Recommendations.pdf> (7.10.2013).
79. PBAC. Denozumab_Rekomendacje finansowe. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/march-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf> (7.10.2013).
80. CADTH. Zoledronian_Rekomendacje finansowe. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Aclasta-RFA_Nov-18-11_e.pdf (10.10.2013).
81. NHS Scotland. Zoledronian_Rekomendacje finansowe. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/zoledronic_acid_5mg_solution_for_infusion_Aclasta_FINAL_Feb_2008.doc_for_website.pdf (10.10.2013).
82. HAS. Zoledronian_Rekomendacje finansowe. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/aclasta_ct_6147.pdf (10.10.2013).
83. PBAC. Zoledronian_Rekomendacje finansowe. http://www.nps.org.au/publications/health-professional/nps-radar/2009/april-2009/zoledronic-acid#PBS_listing (10.10.2013).
84. NHS Scotland. Ibandronian_Rekomendacje finansowe. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ibandronic_acid_Bonviva_228-05_.pdf (10.10.2013).
85. HAS. Ibandronian_Rekomedacje finansowe. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/bonviva_ct_8848.pdf (10.10.2013).
86. PBAC. Ibandronian_Rekomendacje finansowe. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2006-07/2006-07-pbac-outcomes-1st-time-rejections.pdf> (10.10.2013).
87. AOTM. Ranelinian strontu_Rekomendacje finansowe. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/016/SRP/U_9_151_130408_stanowisko_60_Protelos.pdf (10.10.2013).
88. NICE. Alendronian, ryzedronian, etydronian, raloksyfen, ranelinian strontu_Rekomendacje. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11746/47176/47176.pdf>.
89. NICE. Alendronian, etydronian, ryzedronian, raloksyfen, ranelinian strontu, teryparatyd_Rekomendacje. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11748/42447/42447.pdf>.
90. NHS Scotland. Ranelinian strontu_Rekomendacje finansowe. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/strontium_ranelate_Protelos_178-05_.pdf (10.10.2013).
91. HAS. Ranelinian strontu_Rekomendacje finansowe. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/protelos_ct_8814.pdf (10.10.2013).
92. PBAC. Ranelinian strontu_Rekomendacje finansowe. [https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2A7E31358D9AEFB2CA257BF000193A72/\\$File/Strontium%20Protos%20PSD%204.1%20Servier%20Aug%202007%20final.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2A7E31358D9AEFB2CA257BF000193A72/$File/Strontium%20Protos%20PSD%204.1%20Servier%20Aug%202007%20final.pdf) (10.10.2013).
93. PBAC. Raloksyfen_Rekomendacje finansowe. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf> (11.10.2013).
94. HAS. Raloksyfen_Rekomendacje finansowe. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/evista_ct_9951.pdf (10.10.2013).
95. NHS Scotland. Teryparatyd_Rekomendacje finansowe. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Teriparatide_Forsteo_.pdf (10.10.2013).
96. HAS. Teryparatyd_Rekomendacje finansowe. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/forsteo_-_ct-_6739.pdf (10.10.2013).
97. PBAC. Teryparatyd_Rekomendacje finansowe. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/DCB4DA382C3ABD4CCA257BF00018CD22/\\$File/pbac-psd-teriparatide-nov08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/DCB4DA382C3ABD4CCA257BF00018CD22/$File/pbac-psd-teriparatide-nov08.pdf) (10.10.2013).
98. CADTH. Teryparatyd_Rekomendacje finansowe. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf (10.10.2013).
99. HAS. Parathormon_Rekomendacje finansowe. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3683_preatact_ang.pdf (14.10.2013).

100. NHS Scotland. Parathormon_Rekomendacje finansowe. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/parathyroid_hormone_100mcg_powder_for_injection__Preotact__356-07_.pdf (14.10.2013).
101. Migliore A. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. <http://www.europeanreview.org/article/3443> (15.10.2013).
102. Cheng M-H, Chen J-F, Fuh J-L, i in. Osteoporosis treatment in postmenopausal women with pre-existing fracture. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2012; 51(2):153–166.
103. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, i in. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011; 12(1):209.
104. Brandão CMR, Lima MG, Silva AL da, i in. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. *Cadernos de saúde pública*. 2008; 24 Suppl 4:s592–606.
105. MacLean C, Newberry S, Maglione M, i in. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 148(3):197–213.
106. Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, i in. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatología clínica*. 2013; 9(1):42–52.
107. Lin T, Wang C, Cai X-Z, i in. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2012; 66(4):399–408.
108. Bridgeman MB, Pathak R. Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: a review. *Clinical therapeutics*. 2011; 33(11):1547–1559.
109. Jansen JP, Bergman GJD, Huels J, i in. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011; 40(4):275–284.e1–2.
110. Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, i in. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecological Endocrinology*. 2013;1–10.
111. Zhang J, Wang R, Zhao Y-L, i in. Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. 2012; 5(9):743–748.
112. Han S-L, Wan S-L. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of clinical practice*. 2012; 66(2):199–209.
113. Shen L, Xie X, Su Y, i in. Parathyroid hormone versus bisphosphonate treatment on bone mineral density in osteoporosis therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2011; 6(10):e26267.
114. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, i in. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008; 93(6):2149–2157.
115. Brown JP, Prince RL, Deal C, i in. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009; 24(1):153–161.
116. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, i in. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(8):756–765.
117. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, i in. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(1):72–81.
118. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, i in. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(8):821–831.
119. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, i in. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007; 22(12):1832–1841.
120. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, i in. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 121(6):1291–1299.
121. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, i in. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(8):1886–1894.
122. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, i in. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *The Lancet*. 2013; 382(9886):50–56.
123. Black DM, Delmas PD, Eastell R, i in. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(18):1809–1822.

124. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, i in. Intravenous Zoledronic Acid in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346(9):653–661.
125. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, i in. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone*. 2004; 34(5):881–889.
126. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH 3rd, i in. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2004; 34(5):890–899.
127. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, i in. Efficacy and Safety of Human Parathyroid Hormone-(1–84) in Increasing Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(11):5212–5220.
128. Body J-J, Gaich GA, Scheele WH, i in. A Randomized Double-Blind Trial to Compare the Efficacy of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1–34)] with Alendronate in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(10):4528–4535.
129. Cosman F, Lane NE, Bolognese MA, i in. Effect of Transdermal Teriparatide Administration on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(1):151–158.
130. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, i in. Effects of Teriparatide, Alendronate, or Both in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(4):1838–1845.
131. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, i in. Teriparatide Reduces the Fracture Risk Associated with Increasing Number and Severity of Osteoporotic Fractures. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90(3):1583–1587.
132. McClung MR, San Martin J, Miller PD, i in. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Archives of Internal Medicine*. 2005; 165(15):1762–1768.
133. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, i in. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(19):1434–1441.
134. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, i in. Strontium Ranelate: Dose-Dependent Effects in Established Postmenopausal Vertebral Osteoporosis—A 2-Year Randomized Placebo Controlled Trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(5):2060–2066.
135. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, i in. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350(5):459–468.
136. Reginster JY, Seeman E, Vernejoul MCD, i in. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90(5):2816–2822.
137. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, i in. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*. 1999; 282(7):637–645.
138. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, i in. Additive Effects of Raloxifene and Alendronate on Bone Density and Biochemical Markers of Bone Remodeling in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(3):985–992.
139. Luckey M, Kagan R, Greenspan S, i in. Once-weekly alendronate 70 mg and raloxifene 60 mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2004; 11(4):405–415.
140. Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, i in. The Effect of Raloxifene after Discontinuation of Long-Term Alendronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(3):870–877.
141. Meunier PJ, Vignot E, Garnerio P, i in. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. Raloxifene Study Group. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1999; 10(4):330–336.
142. Recker RR, Kendler D, Recknor CP, i in. Comparative effects of raloxifene and alendronate on fracture outcomes in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*. 2007; 40(4):843–851.
143. Sambrook P, Ebeling P, Reid IR, i in. Relationship between baseline bone resorption and reduction in fracture risk with denosumab.
144. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, i in. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *The American journal of medicine*. 2000; 109(4):267–276.
145. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, i in. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: Efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone*. 2014; 58:48–54.

146. Cena preparatu Prolia (Denosumab). Ikar Pro (16.04.2014).
http://ikarpro.pl/wykaz_otwarty/opakowanie?id_pomw=7873&obw_id_arg=12.
147. Cena preparatu Aclasta (Zoledronian). Medycyna Praktyczna (30.10.2013).
http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=64265&id=24847.
148. Cena preparatu Osagrand (Ibandronian). Medycyna Praktyczna (30.01.2013). Medycyna Praktyczna
<http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=29093>.
149. Cena preparatu Protelos (Ranelinian strontu). Medycyna Praktyczna (16.04.2014).
http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=59330&id=22885.
150. Cena preparatu Evista (Raloksyfen). Medycyna Praktyczna (30.10.2013).
http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=49614&id=11379.
151. Cena preparatu Preotact (Parathormon). SUKL (Państwowy Instytut Kontroli Leków, Czechy) (30.10.2013).
<http://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?code=0026131&tab=prices>.
152. Cena preparatu Forsteo (Teryparatyd). Medycyna Praktyczna (30.01.2013).
http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=57939&id=22332.
153. Cena preparatu Calcitonin 100 Jelfa (Kalcytonina). Ikar Pro (30.10.2013).
http://ikarpro.pl/wykaz_otwarty/opakowanie?id_pomw=5235&obw_id_arg=12.
154. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Kwiecień 2009.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.

12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	10-letnie ryzyko złamań u kobiet w zależności od wieku i wskaźnika T [20].....	16
Tabela 2.	Dawkowanie i działanie poszczególnych bisfosfonianów [26].....	20
Tabela 3.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w farmakologicznym leczeniu osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym	24
Tabela 4.	Rekomendacje dotyczące stosowania bisfosfonianów w prewencji pierwotnej i wtórnej osteoporetycznych złamań patologicznych [35, 36].....	28
Tabela 5.	Wartości wskaźnika T (SD) ^a , dla których (lub poniżej których) ryzedronian i etydronian są rekomendowane, w przypadku braku możliwości stosowania alendronianu [35, 36].....	28
Tabela 6.	Wartości wskaźnika T (SD) ^a , dla których (lub poniżej których) ranelinian strontu i denosumab (a także raloksyfen w przypadku prewencji wtórnej) są rekomendowane, jeśli alendronian, ryzedronian i etydronian nie mogą być stosowane [35–37].....	29
Tabela 7.	Rekomendacje NOGG i ICSI [29, 40].....	33
Tabela 8.	Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym.....	38
Tabela 9.	Najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu [9].....	45
Tabela 10.	Działania niepożądane związane ze stosowaniem PTH i teryparatydu [61, 62].....	54
Tabela 11.	Najczęściej występujące działania niepożądane w przypadku stosowania różnych preparatów kalcytoniny [66, 67].....	56
Tabela 12.	Status rejestracyjny i refundacyjny w RP leków stosowanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej [41, 45].....	58
Tabela 13.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie.....	60
Tabela 14.	Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównań DENO vs ALN, IBAND, TRD oraz PLC.....	63
Tabela 15.	Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównania ZLN vs PLC.....	65
Tabela 16.	Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównania IBAND (wlew dożylny) vs PLC	66
Tabela 17.	Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównań PTH/TRD vs ALN i PLC	67
Tabela 18.	Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównania RS z PLC	69
Tabela 19.	Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównania RLX vs ALN, PLC.....	71
Tabela 20.	Szczegółowe dane dotyczące odnalezionego badania RCT dla porównania KAL vs PLC	72
Tabela 21.	Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej.....	73
Tabela 22.	Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie.....	74
Tabela 23.	Ceny opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł].....	75
Tabela 24.	Koszty opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł/dobę] i [zł/6 mies].....	76
Tabela 25.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	83
Tabela 26.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie	93
Rysunek 1.	Częstość złamań biodra w przeliczeniu na 100 tys. kobiet w wieku ≥50 lat [10]	11
Rysunek 2.	Budowa kości długiej [14, 15].....	12
Rysunek 3.	Czynniki ryzyka osteoporozy pierwotnej i wtórnej [3]	14
Rysunek 4.	Profilaktyka osteoporozy [2]	18
Rysunek 5.	Całkowity koszt 6-miesięcznej terapii dla leków będących przedmiotem analizy	76
Rysunek 6.	Podsumowanie wyboru komparatora dla denosumabu we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami	80

13. ANEKS

13.1. Szczegółowe rekomendacje finansowe wydane przez AOTM, NICE, SMC, HAS, CADTH oraz PBAC

Tabela 26.
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie

Agencja	Rekomendacja	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
Denosumab		
AOTM	PR [74]	Leczenie pacjentek w wieku >65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym lub ze złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.
NICE	PR [37]	Profilaktyka pierwotna u pacjentek z osteoporozą, w okresie pomenopauzalnym ze zwiększonym ryzykiem złamań (poszczególne kombinacje wartości T-score, wieku oraz liczby dodatkowych czynników ryzyka: złamanie szyjki kości udowej u rodzica, konsumpcja alkoholu w ilości ≥ 4 jednostki/dzień, reumatoidalne zapalenie stawów, kwalifikujące do leczenia denosumabem, przedstawione są w wytycznych NICE 2010), i u których niemożliwe jest zastosowanie alendronianu, ryzedronianu lub etydronianu, z powodu przeciwwskazania, nietolerancji, lub braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania bisfosfonianów. Profilaktyka wtórna złamań u pacjentek z osteoporozą, w okresie pomenopauzalnym ze zwiększonym ryzykiem złamań i u których niemożliwe jest zastosowanie alendronianu, ryzedronianu lub etydronianu, z powodu przeciwwskazania, nietolerancji, lub braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania bisfosfonianów.
SMC	PR [75]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, spełniających następujące warunki: T-score wynosi od $< -2,5$ do $\geq -4,0$, brak możliwości stosowania doustnych bisfosfonianów z powodu: przeciwwskazania, nietolerancji lub niemożliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania doustnych bisfosfonianów.
HAS	PR [76]	Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u pacjentek z podwyższonym ryzykiem złamań, jako druga linia leczenia po zastosowaniu terapii z użyciem bisfosfonianów, u których wystąpiło złamanie z powodu kruchości kości, lub obecne są inne czynniki ryzyka: znaczące obniżenie gęstości kości: T score < -3 , a bo T score ≤ -2.5 oraz ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej ≥ 7.5 mg/dzień prednizonu, wiek > 60 lat, BMI < 19 kg/m ² , złamanie szyjki kości udowej u matki, wczesna menopauza (przed 40 rokiem życia).
CADTH	PR [77]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i wskazaniami do leczenia doustnymi bisfosfonianami, które nie mogą przyjmować takiej terapii, ze względu na nadwrażliwość na bisfosfoniany, zaburzenia anatomiczne lub funkcjonalne przetyku (zwężenie przetyku, achalazja), jak również spełniają dwa spośród następujących trzech kryteriów: wiek > 75 lat, uprzednie złamanie z powodu kruchości kości, T-score $\leq -2,5$.
PBAC	PR [78, 79]	Leczenie pacjentek z osteoporozą, w wieku ≥ 70 lat, z niską gęstością mineralną kości (T-score $\leq -2,5$), a także u pacjentek ze stwierdzoną osteoporozą pomenopauzalną i złamaniem kości z powodu niewielkiego urazu.
Kwas zoledronowy		
AOTM	B	x
NICE	B	x
SMC	PR [81]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i zwiększonym ryzykiem złamań, które jednocześnie nie mogą przyjmować doustnych leków stosowanych w terapii osteoporozy.
HAS	PR [82]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i zwiększonym ryzykiem złamań.

Agencja	Rekomendacja	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
CADTH	PR [80]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i wskazaniami do leczenia doustnymi bisfosfonianami, które nie mogą przyjmować takiej terapii, ze względu na nadwrażliwość na bisfosfoniany, zaburzenia anatomiczne lub funkcjonalne przełyku (zwężenie przełyku, achalazja), jak również spełniają dwa spośród następujących trzech kryteriów: wiek > 75 lat, uprzednie złamanie z powodu kruchości kości, T-score \leq 2,5.
PBAC	PR [83]	Leczenie pacjentów w wieku \geq 70 lat ze stwierdzoną osteoporozą (T-score \leq 2,5), i u których wystąpiło złamanie z powodu niewielkiego urazu.
Kwas ibandronowy		
AOTM	B	x
NICE	B	x
SMC	PR [84]	Pozytywna rekomendacja dotycząca preparatu kwasu ibandronowego do stosowania 1x/miesiąc (postać doustna) w celu prewencji złamań kręgosłupa u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.
HAS	NR [85]	Negatywna rekomendacja dotycząca finansowania ze środków publicznych kwasu ibandronowego w przypadku stosowania u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i zwiększonym ryzykiem złamań (postać doustna i dożylna).
CADTH	B	x
PBAC	NR [86]	Negatywna rekomendacja dotycząca finansowania ze środków publicznych kwasu ibandronowego w przypadku stosowania u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i złamaniem z powodu niewielkiego urazu (postać doustna).
Ranelinian strontu		
AOTM	PR [87]	Leczenie pacjentek w wieku >65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score \leq -2,5), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.
NICE	PR [89]	Stosowanie leku w ramach wtórnej profilaktyki złamań u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (T-score \leq -2,5), w przypadku braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania bisfosfonianów lub przeciwwskazania do ich stosowania (albo nietolerancji) i jednocześnie występowania określonej kombinacji wartości T-score i liczby niezależnych czynników ryzyka złamań (szczegółowo przedstawione w wytycznych NICE).
SMC	PR [90]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, w przypadku gdy bisfosfoniany nie mogą być stosowane ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję, tylko u kobiet w wieku >75 lat z uprzednim złamaniem i T-score <-2,4 lub u kobiet z porównywalnym ryzykiem złamań.
HAS	PR [91]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i podwyższonym ryzykiem złamań (uprzednie złamanie z powodu kruchości kości, znacząco obniżona gęstość kości (T-score <-3) lub gęstość kości \leq -2,5 z jednoczesnym występowaniem innych czynników ryzyka złamań), które nie mogą przyjmować bisfosfonianów z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji oraz gdy wykluczono występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (albo czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej).
CADTH	B	x
PBAC	PR [92]	Leczenie pacjentek w wieku \geq 70 lat i ze znacząco obniżoną gęstością kości (T-score \leq -3).
Raloksyfen		
AOTM	B	x
NICE	PR [9]	Stosowanie leku w ramach wtórnej profilaktyki złamań u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (T-score \leq -2,5), w przypadku braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania bisfosfonianów lub przeciwwskazania do ich stosowania (albo nietolerancji) i jednocześnie występowania określonej kombinacji wartości T-score i liczby niezależnych czynników ryzyka złamań (szczegółowo przedstawione w wytycznych NICE).
SMC	B	x
HAS	PR [94]	Leczenie pacjentek z osteoporozą kręgosłupa i małym ryzykiem złamania szyjki kości udowej, w wieku <70 lat i bez czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (brak incydentów zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym), oraz które otrzymują suplementację wapnia.

Agencja	Rekomendacja	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
CADT H	B	x
PBAC	PR [93]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (T-score $\leq -2,5$).
Teryparatydy		
AOTM	NR [64]	Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania leku u pacjentek z ciężką osteoporozą pomenopauzalną, po wcześniejszej nieskutecznej terapii z zastosowaniem bisfosfonianu.
NICE	PR [9]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną w przypadku przeciwwskazań (lub nietolerancji) do stosowania bisfosfonianów lub ranelinianu strontu, albo gdy terapia z zastosowaniem bisfosfonianów nie była wystarczająco skuteczna, oraz spełniające następujące kryteria: wiek ≥ 65 lat i T-score ≤ -4 lub T-score $\leq -3,5$ i więcej niż dwa czynniki ryzyka złamań, albo wiek 55–64 lat, T-score ≤ -4 i więcej niż dwa złamania.
SMC	PR [95]	Leczenie pacjentek z ciężką osteoporozą pomenopauzalną.
HAS	PR [96]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i podwyższonym ryzykiem złamań.
CADT H	NR [98]	Negatywna rekomendacja dotycząca finansowania leku ze środków publicznych.
PBAC	PR [97]	Lek stosowany w ramach terapii drugiej linii u pacjentów ze stwierdzoną ciężką osteoporozą.
Parathormon		
AOTM	NR [65]	Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania leku w terapii osteoporozy u pacjentek po menopauzie z grupy dużego ryzyka wystąpienia złamań.
NICE	B	x
SMC	PR [100]	Leczenie pacjentek z ciężką osteoporozą i co najmniej dwoma wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa lub równoważnie wysokim ryzykiem złamań. Terapia może być wdrożona przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu osteoporozy oraz po ocenie ryzyka złamań, obejmującej pomiar gęstości mineralnej kości.
HAS	PR [99]	Leczenie pomenopauzalnej osteoporozy kręgosłupa u pacjentek ze złamaniami spowodowanymi kruchością kości oraz u pacjentek bez złamań spełniających kryteria: T-score < -3 lub T-score $< -2,5$ i dodatkowe czynniki ryzyka złamań, a w szczególności: wiek > 60 lat, aktualne lub uprzednie ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami (w dawce odpowiadającej $\geq 7,5$ mg/dzień prednizonu), BMI < 19 kg/m ² , złamanie szyjki kości udowej w wywiadzie rodzinnym (pokrewieństwo pierwszego stopnia w linii prostej – u matki), wczesna menopauza (przed 50 r.ż.).
CADT H	B	x
PBAC	B	x
Kalcytonina – brak rekomendacji.		

B – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; T-score oznacza to samo, co wskaźnik T.