

6. Kas kasutada esmavalikuravimina bisfosfonaati või muud suure luumurruriskiga postmenopausaalsetel naistel ja vanemaealistel meestel?

SIHTRÜHM:	suure luumurruriskiga postmenopausaalsetel naistel ja vanemaealistel meestel
SEKKUMINE:	esmaavalikuravimina bisfosfonaati
VÕRDLUS:	muud
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Puusaluu murd - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised); Kliiniline lülisambamurd - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised); Kõik kliinilised luumurrud - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised); Radiograafilise lülisambamurd - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised); Kõik kliinilised luumurrud - ravimite efektiivsus (mehed); Luumurdude ennetamine: romosozumab vs platseebo; Luumurdude ennetamine: denosumab vs bisfosfonaadid; Luumurdude ennetamine: romosozumab vs bisfosfonaadid; Luumurdude ennetamine: bisfosfonaadid vs denosumab; Luumurdude ennetamine: bisfosfonaadid vs platseebo; Luumurdude ennetamine: bisfosfonaadid vs romosozumab; Luumurdude ennetamine: denosumab vs platseebo; Luumurdude ennetamine: denosumab vs romosozumab ; Luumurdude ennetamine: platseebo vs romosozumab; Romosozumab vs ibandronaat ; Romosozumab vs denosumab; Teriparatiid vs bisfosfonaadid; Teriparatiid (tavadoos ja kõrgendatud doos) vs denosumab;

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	American association of clinical endocrinologists/ American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis— 2020 update - Heakskiidetud ravimid, mis on tõhusad reieluu proksimaalsete murdude, mitte-lülisamba ja lülisambamurdude vähendamiseks on alendronaat, denosumab, risendronaat ja zoledronaat. Need ravimid sobivad enamikule osteoporoosiga patsientidele, kellel on kõrge luumurrurisk. (Grade A; BEL 1) - Abaloparatiidi, denosumabi, romosozumabi, teriparatiidi ja zoledronaadi kasutamist tuleks kaaluda patsientidel, kes ei saa kasutada suukaudset ravi, ning esmase ravina patsientidele, kellel on väga suur luumurdude risk. (Grade A; BEL 1). - Ibandronaat või raloksifeen võivad sobida esmaseks raviks patsientidele, kes vajavad lülisamba spetsiifilise efektiivsusega ravimeid (<i>spine-specific efficacy</i>). (Grade B; BEL 1, piiratud tõenditega).	

Management of Postmenopausal Osteoporosis (ACOG Committee on Clinical Practice Guidelines–Gynecology, 2012) (Ameerika)

- ACOG soovib bisfosfonaate esialgse ravina enamikule postmenopausis patsientidele, kellel on suurenenud luumurdude risk. Soovitatavad bisfosfonaadid: alendronaat (PO), risendronaat (PO), zoledronaat (IV), ibandronaat (PO, IV). (Tugev soovitus, kõrge kvaliteediga tõendus)
- ACOG soovib bisfosfonaatide kasutamise katkestada, et võimaldada ravimipuhkust madala kuni keskmise riskiga patsientidele, kes on pärast 5-aastast ravi suukaudsete bisfosfonaatidega või pärast 3-aastast ravi intravenoosse zoledroonhappega stabiilsed. Suure luumurrude riskiga patsientidele soovitatakse pikemat ravi, kuni 10 aastat suukaudsete bisfosfonaatide või kuni 6 aastat intravenoosse zoledroonhappega. (Tingimuslik soovitus, madala kvaliteediga tõendus)
- ACOG soovib kasutada denosumabi esmase ravina menopausijärgses eas patsientidel, kellel on suurenenud luumurdude risk ja kes eelistavad raviks iga 6 kuu tagant süstimist. (Tugev soovitus, kõrge kvaliteediga tõendus)
- Patsiendid, kes katkestavad ravi denosumabiga, peaksid minema üle mõnele teisele antiresorptiivsele ravimile.
- ACOG soovib raloksifeeni kasutada postmenopausis patsientidel, kellel on suurenenud risk lülisambamurdude ja rinnavähi tekkeks ja kellel on madal venoosse trombemboolia risk ja kellel puuduvad olulised vasomotoorsed sümptomid. (Tingimuslik soovitus, kõrge kvaliteediga tõendus)
- ACOG soovib paratüreoidhormooni analooge teriparatiidi ja abaloparatiidi menopausijärgse osteoporoosi raviks kuni 2 aastaks patsientidele, kellel on väga suur luumurdude risk või kellel jätkuvad luumurrud või märkimisväärne luuhõrenemine antiresorptiivse ravi ajal. (Tugev soovitus, kõrge kvaliteediga tõendus) +

Recommendations on screening for primary prevention of fragility fractures, 2023 (Kanada)

Haprusmurdude ennetamiseks mõeldud esmavaliku farmakoteraapia hõlmab bisfosfonaate (alendronaat, risendronaat või zoledroonhape) või harva denosumabi (nt kui bisfosfonaadid on vastunäidustatud).

Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update, 2020

- Menopausijärgses eas naistel, kellel on suur luumurdude risk, soovitame luumurdude riski vähendamiseks esmast ravi bisfosfonaatidega (alendronaat, risedronaat, zoledroonhape ja ibandronaat). Ibandronaati ei soovitata kasutada mittelülisamba või reieluu proksimaalsete murdude riski vähendamiseks.
- Osteoporoosiga postmenopausis naistel, kes võtavad bisfosfonaate, soovitame luumurdude riski uuesti hinnata 3–5 aasta pärast ja naised, kellel on endiselt suur luumurdude risk, peaksid ravi jätkama, samas kui need, kellel on madal kuni keskmine luumurdude risk, oleks mõistlik teha bisfosfonaatidest "puhkus". Bisfosfonaatide "puhkus" on operatiivselt määratletud kui bisfosfonaatide kasutamise ajutine katkestamine kuni 5 aastaks. See periood võib olla pikem, sõltuvalt luu mineraalsest tihedusest ja konkreetse patsiendi kliinilistest asjaoludest.
- Osteoporoosiga postmenopausis naistel, kellel on suur osteoporoosiliste luumurdude risk, soovitame alternatiivse esmase ravina kasutada denosumabi. Soovitav annus on 60 mg subkutaanselt iga 6 kuu järel. Kui ravimit ei võeta õigeaegselt, muutub denosumabi mõju luude remodelleerumisele, mis kajastub luude ringluse markerites (*bone turnover markers*), 6 kuu pärast. Seega ei ole selle ravimiga soovitatav teha puhkust ega ka katkestada.
- Osteoporoosiga menopausijärgses eas naistel, kes võtavad denosumabi, soovitame luumurdude riski 5–10 aasta pärast uuesti hinnata ja naistel, kellel on endiselt suur luumurdude risk, kas jätkata denosumabi kasutamist või valida muu ravim.
- Menopausijärgses eas naistel, kellel on väga kõrge luumurdude risk, näiteks lülisamba luumurdude korral, soovitame teriparatiid- või abaloparatiidravi kuni 2 aastat, et vähendada lülisamba- ja mittelülisamba murdude arvu. Osteoporoosiga postmenopausis naistel, kes on läbinud teriparatiidi või abaloparatiidi kuuri, soovitame luutiheduse suurenemise säilitamiseks kasutada antiresorptiivseid ravimeid.
- Postmenopausis naistel, kellel on väga suur luumurdude risk (madal T-skoor < -2,5 ja luumurrud) või lülisamba murrud, soovitame lülisamba murdude vähendamiseks ravi romosozumabiga kuni 1 aasta jooksul.

Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis, 2021. National Osteoporosis Guideline Group. UK

Antiresorptiivne ravi:

- Pakkuda suukaudseid bisfosfonaate (alendronaati või risedronaati) või intravenooset zoledronaati kui kõige kulutõhusamat sekkumist. Alternatiivsed võimalused on denosumab, ibandronaat, hormoonasendusravi, raloksifeen ja strontsiumranelaat. (Tugev soovitus)

	• Pakkuge pärast reieluu proksimaalset murdu esmavaliku ravivõimalusena intravenoosset zoledronaati. (Tugev soovitus) • Enne denosumabi alustamist veenduge, et on olemas pikaajaline raviplaan ja et nii patsienti kui ka perearsti on teavitatud sellest, et ravi denosumabiga ei tohi ilma osteoporoosispetsialistiga konsulteerimata katkestada ega edasi lükata. (Tugev soovitus) • Vältige denosumabi ettekavatsemata katkestamist, kuna see võib suurendada selgrootüli murdude riski, mistõttu ei tohi seda lõpetada ilma alternatiivset ravi kaalumata. (Tugev soovitus) • Kui ravi denosumabiga lõpetatakse, soovitatakse zoledronaadi intravenoosset infusiooni 6 kuud pärast viimast denosumabi süstimist, millele järgneb seerumi CTX jälgimine, mis määrab edasise ravi aja. (Tugev soovitus) Kui seerumi CTX-i jälgimine ei ole võimalik, kaaluge zoledronaadi täiendavat intravenoosset infusiooni 6 kuud pärast zoledronaadi esimese annuse manustamist (tingimuslik soovitus). • Piirata HAR-i alustamist menopausijärgse osteoporoosi raviks noorematele menopausijärgsetele naistele (vanus ≤ 60 aastat), kellel on madal risk pahaloormuliste ja trombembooliliste kõrvalnähtude tekkeks. (Tugev soovitus) <u>Anaboolse toimega ravimid:</u> • Kaaluge teriparatiidi või romososumabi esmavaliku ravivõimalust postmenopausis naistel, kellel on väga suur luumurru risk, eriti neil, kellel on lülisambamurd. (Tingimuslik soovitus). • Kaaluge teriparatiidi esmavaliku ravivõimalusena 50-aastastel ja vanematel meestel, kellel on väga suur luumurru risk, eriti neil, kellel on lülisambamurd. (Tingimuslik soovitus) • Kaaluge teise valiku ravivõimalusena teriparatiidi menopausijärgses eas naistel ja 50-aastastel ja vanematel meestel ning romososumabi kasutamist postmenopausis naistel, kes ei talu bisfosfonaatravi, eriti lülisambamurdudega patsientidel. (Tingimuslik soovitus) • Pärast heakskiidetud ravi teriparatiidi või romososumabiga (vastavalt 24 või 12 kuud) alustage viivitamatult ravi alendronaadi, zoledronaadi või denosumabiga. (Tugev soovitus) • Kaaluge naistel raloksifeeni jätkuravi võimalusena pärast anaboolset ravimit. (Tingimuslik soovitus) Management of osteoporosis and the prevention of fragility fracture, 2021 (Šotimaa) <u>Postmenopausaalsed naised:</u>	
--	---	--

	• Alendroonhapet soovitatakse kasutada lülisambamurdude, mitte-lülisambamurdude ja reieluu proksimaalsete murdude ennetamiseks menopausijärgses eas naistel, kellel on olemasolev lülisambamurd ja/või DXA-ga tõestatud osteoporoos. • Risedronaati soovitatakse kasutada lülisambamurdude, mitte-lülisambamurdude ja reieluu proksimaalsete murdude ennetamiseks menopausijärgses eas naistel, kellel on olemasolev lülisambamurd ja/või DXA-ga kinnitatud osteoporoos. • Zoledroonhapet soovitatakse kasutada lülisamba-, mittelüli- ja reieluu proksimaalsete murdude ennetamiseks menopausijärgses eas naistel, kellel on olemasolev lülisambamurd ja/või DXA-ga tõestatud osteoporoos. • Zoledroonhapet soovitatakse kasutada edasiste luumurdude ärahoidmiseks menopausijärgses eas naistel, kellel on hiljuti esinenud reieluu proksimaalsete murd ja kes ei saa või ei soovi võtta suukaudset osteoporoosiravi ilma BMD (<i>bone mineral density</i>) mõõtmiseta, kui see tundub olevat sobimatu või ebaotstarbekas. • Zoledroonhapet võib kaaluda kasutada kliiniliste luumurdude riski vähendamiseks üle 65-aastastel naistel, kellel on DXA-ga avastatud reieluu proksimaalsete murdude osteopeenia. • Suukaudset ibandroonhapet (150 mg kuus) võib kaaluda DXA-ga tõestatud osteoporoosiga postmenopausis naistel lülisambamurdude vältimiseks. • Intravenoosset ibandroonhapet (3 mg iga kolme kuu järel) võib kaaluda lülisambamurdude vältimiseks menopausijärgses eas naistel, kellel on DXA-ga tõestatud osteoporoos ja kes ei talu suukaudset ravi või kellel võib suukaudse ravi järgimine olla raske. • Denosumabi soovitatakse kasutada lülisamba-, mitte-lülisamba- ja reieluu proksimaalsete murdude vältimiseks menopausijärgses eas naistel, kellel on DXA-ga tõestatud osteoporoos ja kellele suukaudsed bisfosfonaadid ei sobi vastunäidustuste, talumatuse või suutmatuse tõttu järgida manustamisjuhiseid. • Pärast denosumabravi katkestamist tuleb kaaluda üleminekut antiresorptiivsele ravile, et vältida luukoe ainevahetuse tagasilöögi suurenemist. • Denosumabi määravad arstid peaksid hoolikalt jälgima kuupäevi, millal patsiendile denosumabi manustada tuleb. Oluline on tagada, et ravi antakse õigeaegselt (ühe kuu jooksul pärast kavandatud kuupäeva). Kõikidel patsientidel tuleb seerumi kaltsiumisisaldust kontrollida kaks nädalat enne denosumabi ravi algust. Neerukahjustusega (eGFR <30 ml/min) patsientidel tuleb kaks nädalat pärast ravi uuesti kontrollida seerumi kaltsiumisisaldust. • Teriparatiidi (paratüroidhormoon 1-34) soovitatakse kasutada lülisamba-ja mittelülisamba murdude vältimiseks postmenopausis naistel, kellel on raskekujuline osteoporoos. • Menopausijärgses eas naistel, kellel on vähemalt kaks mõõdukat või üks raske vähese traumaga lülisambamurdu, soovitatakse teriparatiidi kasutada suukaudsete bisfosfonaatide asemel, et vältida lülisamba murdmist.	
--	--	--

	- Kuna teriparatiidi katkestamine on seotud luuhõrenemisega, tuleb kaaluda ravi antiresorptiivse ainega, et säilitada luutiheduse suurenemine pärast teriparatiidi kuuri lõppu. - Romosuzumabi soovitatakse kasutada postmenopausis raske osteoporoosiga naistel, kellel on varem esinenud haprasmurd, et vähendada edasiste lülisamba-, mittelülisamba- ja reieluu proksimaalsete murdude riski. - Postmenopausis naistel, kellel on vähemalt üks raske või kaks mõõdukat madala traumaga lülisambamurdu, soovitatakse romosozumabi kasutada suukaudsete bisfosfonaatide asemel, et vältida edasisi lülisamba-, mittelülisamba- ja reieluu proksimaalseid murde. - Luutiheduse tõusu säilitamiseks pärast romosozumabi kuuri lõppu on soovitatav ravi antiresorptiivse ainega. <u>Mehed:</u> - Risedronaati võib kaaluda meeste osteoporoosi raviks. - Zoledroonhappe kasutamist tuleb kaaluda meeste osteoporoosi ravis ja lülisambamurdude ennetamisel. - Ei soovitata denosumabi kasutada meestel, kellel on suurenenud luumurdude risk osteoporoosiga.	
--	---	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
- o Tühine - o Väike - o Mõõdukas ● Suur - o Varieerub - o Ei oska öelda	Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians (1) Uuringu eesmärgiks oli hinnata madala luumassi ja osteoporoosi ravimeetodeid luumurdude vältimiseks. Uuringusse hõlmati täiskasvanud, kes said sobivaid sekkumisi madala luutiheduse või osteoporoosi korral. Kasutati randomiseeritud kontrollitud uuringud (RCT) luumurdude tulemuste kohta ning RCT-d ja vaatlusuuringud ($n \geq 1000$) kahjude kohta. Kokkuvõtte tegi 1 arvustaja ja kinnitas teine. Sõltumatu topelthindamine nihke ja tõendite kindluse kohta. Kaasati 34 RCT-d ja 36 vaatlusuuringut.	Millal ravi alustada? Raskusaste? Ameerika juhendis riskipõhine lähenemine - kas saame samamoodi teha - seda aruatakse 5. küsimuse juures. Günekoloogi kaasamine - lisada koolituste saajate sihtrühma.

Reieluu proksimaalne murd - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised)

Võrreldes platseeboga vähendasid bisfosfonaadid reieluu proksimaalse murru riski 24 kuu jooksul (RR 0,65 (95% CI, 0,43-0,97); mõõdukas tõendus) ja 36-48 kuu jooksul (RR 0,64 (CI, 0,50-0,82); kõrge tõendus). 36 kuud denosumabi kasutamist vähendas reieluu proksimaalse murru riski (RR 0,61 (CI, 0,37-0,98); mõõdukas tõendus), kuid teriparatiid 24 kuud ja SERM (Selektiivsed östrogeneeni retseptori modulaatorid) 36 kuud mitte (madal tõendus). Naistel, kellel on vanuse ja luumurdude rohkuse tõttu väga suur luumurdude risk, vähendas romosozumabi ja seejärel alendronaadi järjestikune kasutamine reieluu proksimaalsete murdude riski 24 kuu jooksul tõhusamalt kui ainult alendronaat (RR 0,62 (CI, 0,42-0,91); mõõdukas tõendus).

Kliiniline lülisambamurd - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised)

Leiti mõõdukas kuni kõrge tõendus, et 12–36 kuud bisfosfonaate ja 36 kuud denosumabi vähendasid 54–68% kliiniliste lülisambamurdude riski võrreldes platseeboga. Teriparatiid oli seotud riski vähenemisega 17 kuu pärast, kuid selle leiu tõendus oli madal.

Romosozumab vähendas ka kliiniliste lülisambamurdude riski 12 kuu jooksul 82%, kuid absoluutne erinevus oli vaid 0,3%. Ainus ravi, mis oli bisfosfonaatidest tõhusam kliiniliste lülisambamurdude riski vähendamisel, oli romosozumabi ja seejärel alendronaadi järjestikune kasutamine 24 kuu jooksul (mõõdukas tõendus).

Kõik kliinilised luumurrud - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised)

Ajavahemikus 12 ja vähem kui 36 kuud näitasid kõik ravid, välja arvatud denosumab, kliiniliste luumurdude riski vähenemist võrreldes platseeboga (madal kuni kõrge tõendus). Bisfosfonaadid (kõrge tõendus) ja denosumab (mõõdukas tõendus) vähendasid kliiniliste luumurdude riski 36 kuud või kauem, kuid bazedoksifeen ja raloksifeen mitte (madal kuni mõõdukas tõendus). Väga suure luumurdude riskiga naistel oli järjestikune romosozumab, seejärel alendronaat, kliiniliste luumurdude vähendamisel efektiivsem kui alendronaat üksi (RR 0,74 (CI, 0,63-0,89); mõõdukas tõendus) ja teriparatiid oli 24 kuu jooksul efektiivsem kui risendronaat (RR 0,64 (CI, 0,43-0,95); madal tõendus).

Radiograafiline lülisambamurd - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised)

Leiti mõõdukas kuni kõrge tõendus, et bisfosfonaadid vähendasid 12–48 kuu jooksul radiograafilise lülisambamurdude riski (RR 0,44 (CI, 0,36-0,53). Abaloparatiid, teriparatiid, denosumab ja romosozumab vähendasid riski 12 ja enam kui 36 kuuks (mõõdukas kuni kõrge tõendus), nagu ka SERM-id ja denosumab 36 kuu jooksul (mõõdukas tõendus). Leiti ka mõõdukas tõendus, et teriparatiid ja järjestikune romosozumab, siis alendronaat, vähendas 24 kuu möödudes radiograafiliselt lülisambamurdude riski bisfosfonaatidest tõhusamalt.

Kõik kliinilised luumurrud- ravimite efektiivsus (mehed)

Leiti madal kuni mõõdukas tõendus, et bisfosfonaadid vähendasid radiograafilisi lülisambamurde 24 kuu pärast 61% (3 RCT; RR 0,39 (CI, 0,22-0,83)) ja 58% 36 kuu pärast (1 RCT; RR 0,42 (CI, 0,19-0,97)). Üheski uuringus ei hinnatud reieluu proksimaalsete murdude ja bisfosfonaadid ei vähendanud oluliselt muid luumurdude tulemusi (ebapiisav kuni mõõdukas tõendus).

Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials (2)

Randomiseeritud kontrollitud uuringud, mis hõlmasid mitte-Aasia päritolu postmenopausis naisi, vanusepiirang puudus ja kus sekkumiste käigus vaadeldi luu kvaliteeti. Esmane tulemus oli kliinilised luumurrud. Sekundaarsed tagajärjed olid lülisamba-, mittelülisamba-, reieluu proksimaalsed murrud ja suured osteoporoosilised murrud, mis kõik põhjustasid suuremust, tõsiseid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid ja ka muid kõrvaltoimeid.

Tulemused põhinesid 69 uuringul (>80 000 patsienti). Kliiniliste luumurdude puhul näitas tulemuste süntees bisfosfonaatide, paratüreoidhormooni retseptori agonistide ja romosozumabi kaitsvat toimet võrreldes platseeboga.

Aktiivse ravi võrdlustes olid denosumab, paratüreoidhormooni retseptori agonistid ja romosozumab lülisambamurdude ärahoidmisel tõhusamad kui suukaudsed bisfosfonaadid. Algtaseme riskinäitajad ei mõjutanud kõigi ravimeetodite mõju, välja arvatud antiresorptiivsed ravid, mis näitasid kliiniliste luumurdude arvu suuremat vähenemist võrreldes platseeboga keskmise vanuse suurenemisega.

Kahjulikke tagajärgi ravimite tarvitamisest ei täheldatud.

Tõendid näitasid erinevate osteoporoosi ravimeetodite kasulikkust postmenopausis naistel kliiniliste ja lülisambamurdude korral. Anaboolsed ravimeetodid olid kliiniliste ja lülisambamurdude ennetamisel efektiivsemad kui bisfosfonaadid, sõltumata algtaseme riskinäitajatest. Seetõttu ei andnud see analüüs kliinilisi tõendeid selle kohta, et anaboolse ravi kasutamine oleks piiratud patsientidel, kellel on väga suur luumurdude risk.

Tulemused

	Luumurdude ennetamine: romosozumab vs platseebo: RR 0,64 (95% CI 0,47-0,89), madal tõendatuse aste denosumab vs bisofonaadid: RR 1.28 (95% CI 0.91-1.81), madal tõendatuse aste romosozumab vs bisfosfonaadid: RR 0.82 (95% CI 0.68-0.99), madal tõendatuse aste bisfosfonaadid vs denosumab: OR 0.81 (95% CI 0.57-1.15), madal tõendatuse aste bisfosfonaadid vs platseebo: RR 0.81 (95% CI 0.72-0.91), keskmine tõendatuse aste bisfosfonaadid vs romosozumab: OR 1.26 (95% CI 0.99-1.60), madal tõendatuse aste denosumab vs platseebo: RR 3.08 (95% CI 0.42-22.33), madal tõendatuse aste denosumab vs romosozumab: OR 1.56 (95% CI 1.02-2.39), keskmine tõendatuse aste platseebo vs romosozumab: OR 1.60 (95% CI 1.24-2.05), madal tõendatuse aste Verification of efficacy and safety of ibandronate or denosumab for postmenopausal osteoporosis after 12-month treatment with romosozumab as sequential therapy: The prospective VICTOR study, 2022 (3) VICTORi randomiseeritud kontrollitud uuringus võrreldi ibandronaadi ja denosumabi efektiivsust järjestikuste ravivõimalustena pärast 12-kuulist ravi romosozumabiga. Isikud (N=124), kes lõpetasid 12-kuulise romosozumabi manustamisega raske postmenopausaalse osteoporoosi raviks, määrati juhuslikult saama ibandronaadi või denosumabi veel 12 kuuks. Peamine huvipakkuv tulemus oli lülisamba nimmepiirkonna, reieluu proksimaalse murru BMD (<i>bone mineral density</i> - luu mineraalne tihedus) muutused protsentides 12 kuust (romosozumabiga ravi lõpetamine) kuni 18 ja 24 kuuni kogu ravist (vastavalt 6 ja 12 kuud pärast üleminekut ravile). Sekundaarsed tulemused hõlmasid muutusi seerumi luuvahetuse markerites ja kõrvaltoimete esinemissageduses. 62 katsealust ibandronaadi ja denosumabi rühmas lõpetasid järjestikuse ravi. Lülisamba nimmepiirkonna BMD protsentuaalne muutus 12 kuu ja 24 kuu vahel oli ibandronaadi rühmas 2,5% ja denosumabi rühmas 5,4%. 24 kuu pärast täheldati olulisi erinevusi võrreldes 12 kuu pikkuse tsükliga, samuti täheldati erinevusi mõlemas rühmas, aga ka rühmade vahel (kõik $P < 0,01$), mis näitab, et denosumab suurendab rohkem lülisamba nimmepiirkonna BMD-d võrreldes ibandronaadiga. BMD suurenemine kogu reieluukaela osas näitas samuti häid tulemusi. P1NP ja TRACP-5b vähenesid oluliselt 12 kuu pealt 24 kuuni (-64,9% ja -26,8% ibandronaadi rühmas ning -67,4% ja -36,3% denosumabi rühmas; kõik $P < 0,001$ versus 12 kuud). Mõlemas rühmas registreeriti mitu väiksemat kõrvaltoimet, millest ükski ei viinud uuringu katkestamiseni. VICTORi uuring näitas, et denosumabi võib pidada tõhusamaks kui	
--	---	--

	ibandronaati, et suurendada BMD-d pärast romososumabi postmenopausis osteoporoosiga patsientidel. Samuti on sellel vähem tõsiseid kõrvaltoimeid. Randomized controlled trial of daily teriparatide, weekly high-dose teriparatide, or bisphosphonate in patients with postmenopausal osteoporosis: The TERABIT study, 2022 (4) Uuriti igapäevase teriparatiidi (20 µg), iganädalase suurtes annustes teriparatiidi (56,5 µg) või bisfosfonaatide mõju luu mineraaltihedusele, luude ainevahetuse markeritele postmenopausis osteoporoosiga patsientidel. Uuringus osales 131 naist, kellel oli anamneesis haprad luumurrud. Neile anti D-PTH-d, W-PTH-d või BP-sid (alendronaati või risedronaati) 18 kuu jooksul. DXA, BTM-i (<i>bone turnover marker</i>) ja kõrge eraldusvõimega perifeerse kvantitatiivse CT (HR-pQCT) parameetreid hinnati algtasemel ning pärast 6- ja 18-kuulist ravi. Esmane tulemusnäitaja oli kortikaalse paksuse (Ct.Th) muutus (%) pärast 18-kuulist ravi võrreldes algtasemega. D-PTH - igapäevane teriparatiid W-PTH - iganädalane teriparatiid BP - bisfosfonaadid aBMD - mõju luu mineraaltihedusele BTM - luude ainevahetuse markerid DXA - luudensitomeetria Ct. Th - kortikaalne paksus Ct.vTMD - kortikaalse mahulise koe mineraalne tihedus HR-pQCT - kõrge eraldusvõimega perifeerne kvantitatiivne kortikaalne paksus Tb.vBMD - trabekulaarne luu mahuline mineraaltihedus <u>Tulemused</u> DXA näitas, et D-PTH, W-PTH ja BP suurendasid lülisamba nimmepiirkonna aBMD-d (+12,0%, +8,5% ja +6,8%) ja kogu reieluukaela aBMD-d (+3,0%, +2,1% ja +3,0%), kuid D-PTH ja W-PTH vähenesid 1/3 raadiusega aBMD (-4,1%, -3,0%, -1,4%) 18 kuu pärast. HR-pQCT-l suurendas D-PTH trabekulaarset vBMD-d (Tb.vBMD) distaalses raadiuses ja sääreluu 18 kuu pärast (+6,4%, +3,7%) võrreldes BP rühmaga, ajukoore volumetrilise koe mineraaltiheduse vähenemine (Ct.vTMD) (-1,8%, -0,9%) võrreldes teiste rühmadega, suurenenud Ct.Th (+1,3%, +3,9%) ja suurenenud rikkekoormus (FL - <i>failure load</i>) (+4,7%, +4,4%). W-PTH	
--	---	--

	suurendas Tb.vBMD-d (+5,3%, +1,9%), säilitas Ct.vTMD-d (-0,7%, +0,2%) võrreldes D PTH-ga, suurendas Ct.Th-d (+0,6%, +3,6%) ja suurenenud FL (+4,9%, +4,5%). BP-d suurendasid Tb.vBMD-d ainult raadiuses (+2,0%, +0,2%), säilitasid Ct.vTMD-d (-0,6%, +0,3%), suurendasid Ct.Th-d (+0,5%, +3,4%) ja suurenesid FL (+3,9%, +2,8%). D-PTH ja W-PTH suurendasid võrreldavalt esmast tulemusnäitajat Ct.Th. D-PTH avaldas tugevat mõju trabekulaarsele luule. Kuigi D-PTH vähendas Ct.vTMD-d, suurendas see Ct.Th-d ja luu kogutugevust. W-PTH avaldas mõõdukat mõju trabekulaarsele luule, säilitas Ct.vTMD ja suurendas Ct.Th ja luu kogutugevust samal määral kui D-PTH. Bone Mineral Density Response With Denosumab in Combination With Standard or High-Dose Teriparatide: The DATA-HD RCT, 2020 Avatud, randomiseeritud kontrollitud uuring, kus osalesid postmenopausis naised (N=60). Neile anti teriparatiidi 20 µg päevas (SD - <i>standard dose</i>) või 40 µg päevas (HD - <i>high-dose</i>) kuudel 0 kuni 9, kattudes 60 mg denosumabiga, manustatuna kuudel 3-15 (kogukestus 15 kuud). Võrreldi SD- ja HD-rühmades osalejate osakaalu, kellel oli reieluukaela- ja nimmepiirkonna aBMD suurenemine >3%, >6% ja >9%. Patsientide uurimiseks kasutati DXA meetodit. <u>Tulemused</u> 15-kuulise raviperioodi lõpus oli HD grupis suuremal osal naistest aBMD tõus >3% (83% vs. 58%, P = 0,037) ja >6% (45% vs. 19%, P = 0,034) ja >3% reieluukaelas (86% vs. 63%, P = 0,044). Lülisamba nimmepiirkonnas olid >3% ravivastuse määrad sarnased, samas kui >6% ja >9% olid suuremad HD rühmas (100% vs 79%, P = 0,012 ja 93% vs 59%. P = 0,003). Võrreldes SD-režiimiga saavutas rohkem HD-režiimiga ravitud naised reieluukaela- ja lülisamba aBMD kliiniliselt olulise ja kiire kasvu. Need tulemused viitavad sellele, et see lähenemisviis võib pakkuda ainulaadset kasu menopausijärgse osteoporoosi ravis. <i>See Appendix 1</i>	
--	--	--

Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Suur ○ Mõõdukas ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians (1) <u>Lõualuu osteonekroos (ONJ)</u> Kaasati 22 uuringut, mis hindasid sobivat sekkumist ONJ riski suhtes. 14 uuringut, mis võrdlesid bisfosfonaate platseebo või mitte kokkupuutunud isikutega, leidsime madala tõendusmaterjali suurenenud riski ONJ kohta bisfosfonaatide kasutamisel, eriti pärast 2 kuni 3 aastat kokkupuudet. ONJ juhtumid olid pigem haruldased (reguleerimata esinemissagedus 0,01%-0,3% bisfosfonaatide kasutajatest). <u>Kodade virvendus</u> Kaasati 17 uuringut, mis hindasid kodade virvendust kõrvaltoimena ja leiti, et platseebo või kontrollrühma vahel ei esinenud olulist erinevust (tõendus ebapiisav kuni madal). <u>Teised kõrvaltoimed:</u> *Bisfosfonaate seostati kõige enam mittespetsiifiliste sümptomitega, nagu palavik ja müalgia, eriti pärast ravi alustamist. * HORIZON-PFT uuringus kogesid zoledronaati saanud osalejad võrreldes platseebo saanutega märkimisväärselt suuremaid seerumi kreatiniini väärtusi, mis ületasid 44,2 µmol/L (0,5 mg/dL), kuid absoluutsed numbrid olid madalad. * Teriparatiid põhjustas võrreldes platseeboga rohkem soovimatuid seedetrakti kõrvaltoimeid (eriti iiveldust), ning 2 uuringut märkisid, et hüperkaltsemia esines nende ravimite korral sagedamini võrreldes platseebo ja bisfosfonaatidega, kuigi sündmused olid suhteliselt haruldased. Romosozumabil oli hoiatus Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviametilt (FDA) uuringu põhjal, mis näitas suurenenud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski võrreldes alendronaadiga (HR 1,87 (CI, 1,11-3,14)), kuigi seda riski ei täheldatud platseebokontrolliga uuringus (HR 1,03 (CI, 0,62-1,72)).	

	Verification of efficacy and safety of ibandronate or denosumab for postmenopausal osteoporosis after 12-month treatment with romosozumab as sequential therapy: The prospective VICTOR study, 2022 Ibandronaadi rühmas registreeriti kokku 10 kõrvaltoimet (16,1%) ja denosumabi rühmas 5 (8,1%). Kõik sündmused olid üldiselt väikesed ja ükski ei põhjustanud ravi katkestamist. Lisaks, kuigi ibandronaadiga patsientidel uusi luumurde ei registreeritud, tekkis denosumabi patsiendil 1 (1,6%) uus lülisambamurd. Kõrvaltoimete või uute luumurdude esinemissageduses rühmade vahel olulisi erinevusi ei olnud (kõrvaltoimete puhul $P = 0,154$ ja uute luumurdude puhul $P = 1,000$).	
--	---	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
○ Väga madal ● madal ○ Mõõdukas ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Enamike uuringute tõendus on madal ning ühel ka väga madal tõenduse ebatäpsuse tõttu.	

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
○ oluline ebakindlus või varieeruvus ● võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ oluline ebakindlus või varieeruvus - tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Vastavaid uuringuid ei otsitud.	Kõrvaltoimed võivad tekitada ebakindlust. Sellega seostub ravisoostumus, mis ei pruugi olla hea.

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrge viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
- o soosib võrdlust - o pigem soosib võrdlust ● ei soosi sekkumist - ega võrdlust - o pigem soosib sekkumist - o soosib sekkumist - o Varieerub - o Ei oska öelda		Soosib mõlemat.

Vajaminevad ressursid

How large are the resource requirements (costs)?"

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
- o suur kulu ● Mõõdukas kulu - o mitteametustatav kulu - ja sääst - o Mõõdukas sääst - o suur sääst - o Varieerub - o Ei oska öelda	Vastavaid uuringuid ei otsitud.	Risendronaat 1. Risonate tbl 35mg N12 75% 9,34€ 90% 5,23€ täishind 29,84€ 2. Risendronate Sodium Accord tbl 35mg N12 75% 9,34€ 90% 5,23€ täishind 29,85€ 3. Risendros tbl 35mg N4 75% 4,39€ 90% 3,26€ täishind 10,07€

		Alendronaat 1. Sedron tl 70 mg N4 (TML) 75% 4,14€ 90% 3,16€ täishind 9,06€ 2. Fosavance tbl 70mg+5600RÜ N4 (alendronaat+kolekaltsiferool) 75% 6,15€ 90% 5,44€ täishind 9,74€ Ibandronaat 1. Ibandronic Acid Teva 150mg N1 75% 6,52€ 90% 6,14€ täishind 8,40€ 2. Ibandronic Acid Teva 150 mg N3 75% 19,28€ 90% 18,10€ täishind 25,21€ Zolendronaat - lisatingimused muuta 1. Zoledronic Acid Accord Inf Conc 0,8mg/ml %ml N1
--	--	--

		täishind 72,93€ 2. Aclasta Inf lahus 0,05mg/ml 100ml N1 täishind 229,70€ Denosumab - lisatingimused muuta 1. Prolia Inj lah süstlis 60mg/ml 1ml N1 75% 52,69€ 90% 22,58€ täishind 203,24€ Hinnad hakkavad muutuma, kui geneerikud müügile tulevad. Teriparatiid - taotlus esitatud ravimifirma poolt. Selts on esitanud soovitusel. Tuleb oodata TK ostust. 1. Movymia inj 20mcg/80mcl 2.4ml N1 täishind 126,27€ 2. Movymia inj pen-süstlis 20mcg/80mcl 2.4ml N1 täishind 126,27€ 3. Sondelbay 20mcg/80mcl süstelahus 2.4ml pen-süstlis N1 täishind 204,85€ Zoledronaadi kulu on 1x aastas. Denosumabi kasutatakse 2 x aastas.
--	--	--

		Teriparatiidil piirang kasutada vähemalt 2 a järjest. Väljakirjutamisel on kindlad tingimused. Kui need on määratletud, saaks ka perearst välja kirjutada. Eestis saab hetkel soodushinnaga kirjutada osteoporoosi ravimeid vaid juhul kui DEXA T-skoor on <-2.5 SD ja on esinenud haprasmurd. Neid tingimusi peab muutma - DEXA nõue eemaldada. Kui rohkem uuritakse ja ravitakse, siis kulud suurenevad. Pikemas perspektiivis kulud vähenevad.
--	--	---

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Väga madal ○ madal ○ Mõõdukas ○ väga ● kaasatud uuringud puuduvad	Vastavaid uuringuid ei otsitud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
-----------	---------------------------	------------------------

- o soosib võrdlust - o pigem soosib võrdlust - o ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist - o soosib sekkumist - o Varieerub - o kaasatud uuringud puuduvad	Järeldus: Denosumab on üldiselt kuluefektiivsem kui alternatiivsed ravimid ja suukaudsed bisfosfonaadid (alendronaat, risedronaat, strontsiumranelaat, ibandronaat ja töötlemata). Nargesi S, Barghazan SH, Sani'ee N, Kemmak AR. Economic Evaluation of Denosumab for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review. Iran J Public Health. 2022 Jul;51(7):1502-1512. doi: 10.18502/ijph.v51i7.10084. PMID: 36248303; PMCID: PMC9529743. Järeldused: Denosumabi kulutõhusust osteoporoosi ravis mõjutasid mitmed tegurid. Üldiselt oli denosumab kulutõhusam patsientidel, kellel oli vanemas eas, varasem luumurdude kogemus, madalam BMD T-skoor ja rohkem riskitegureid. Wan Y, Zeng F, Tan H, Lu Y, Zhang Y, Zhao L, You R. Cost-effectiveness analyses of denosumab for osteoporosis: a systematic review. Osteoporos Int. 2022 May;33(5):979-1015. doi: 10.1007/s00198-021-06268-9. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35059777. Järeldused: Bisfosfonaadid on tõhusad haprusmurdude ärahoidmisel. Siiski võib madalaima riskiga patsientide kasu ja riski suhe olla vaieldav, arvestades madalat absoluutset QALY kasvu ja võimalikke kõrvaltoimeid. You R, Zhang Y, Wu DB, Liu J, Qian X, Luo N, Mori T. Cost-Effectiveness of Zoledronic Acid Versus Oral Alendronate for Postmenopausal Osteoporotic Women in China. Front Pharmacol. 2020 Apr 30;11:456. doi: 10.3389/fphar.2020.00456. PMID: 32425768; PMCID: PMC7203488. Järeldused: Ravi suukaudse bisfosfonaadiga 5 aastat oli kulutõhus kõigile naistele, sõltumata oodatava eluea kvartiilist.	
--	---	--

	Davis S, Martyn-St James M, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A, Sadler S, Wong R, Campbell F, Stevenson M, Strong M, Selby P, Gittoes N. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. Health Technol Assess. 2016 Oct;20(78):1-406. doi: 10.3310/hta20780. Erratum in: Health Technol Assess. 2018 Mar;20(78):407-424. PMID: 27801641; PMCID: PMC5107884. Järeldused: Madala KMI-ga ja varasemate luumurdudega naistel oli bisfosfonaatravi kõige kulutõhusam ≥ 70-aastastel populatsioonidel ja tõenäoliselt ei ole see kulutõhus ≤ 50-aastastel populatsioonidel. Bisfosfonaatide kulutõhusus 60–69-aastastes populatsioonides oli ebaselge. Madala KMI-ga naistel ilma eelnevate luumurdudeta näis ravi alendronaadi või risedronaadiga olevat kulutõhus kõigis riikides (Ühendkuningriik, USA, Taani), USA, Ühendkuningriigi ja Rootsi otsustajad peaksid kaaluma bisfosfonaatide kasutamise rahastamist üle 70-aastaste naiste osteoporoosi ennetamiseks ja raviks, eriti kui neil on muid luumurdude riskitegureid. Fleurence RL, Iglesias CP, Johnson JM. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. Pharmacoeconomics. 2007;25(11):913-33. doi: 10.2165/00019053-200725110-00003. PMID: 17960951.	
--	---	--

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt vähendab võrdsust ○ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ● tõenäoliselt suurendab võrdsust ○ suurendab võrdsust ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Vastavaid uuringuid ei otsitud.	Kui muudetakse soodustingimusi, siis ravimite kättesaadavus paraneb oluliselt. Ravimivaliku laiendamine suurendab võrdsust.

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Vastavaid uuringuid ei otsitud.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	<u>Bisfosfonaadid</u> Alendroonhape - näidustatud menopausijärgse osteoporoosi raviks naistel Ibandroonhape - näidustatud osteoporoosi raviks menopausijärgses eas naistel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks Risedroonhape - näidustatud postmenopausaalse osteoporoosi raviks, et vähendada lülisamba murdude riski; postmenopausaalse osteoporoosi raviks, et vähendada reieluu proksimaalse osa murdude riski; osteoporoosi raviks luumurru kõrge riskiga meestel Denosumab - näidustatud osteoporoosi raviks naistel menopausijärgses eas ja meestel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks Teriparatiid - näidustatud osteoporoosi raviks postmenopausaalses eas naistel ning suurenenud luumurruriskiga meestel; pidevast süsteemsest glükokortikoidravist tingitud osteoporoosi raviks suurenenud luumurruriskiga naistel ja meestel	Intravenoosse ravi tegemine võrreldes tableti võtmisega on keerulisem. Uuringuid on ka meeste seas alendroonhappe ja ibandroonhappe kohta. Soodustingimused on ka meestele.

SOOVITUSED

14. Suure luumurruriskiga patsiendil (vt soovitused 11-12) kasutage esimese valiku ravimina suukaudset või intravenooset bisfosfonaati või denosumabi.

Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Ayers C, Kansagara D,Lazur B,et al. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians.Ann Intern Med; 2023.

2. Händel MN, Cardoso I,von Bülow C,et al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials.BMJ; 2023.

3. Kobayakawa T, Miyazaki A,Takahashi J,et al. Verification of efficacy and safety of ibandronate or denosumab for postmenopausal osteoporosis after 12-month treatment with romosozumab as sequential therapy: The prospective VICTOR study.Bone; 2022.

4. Chiba K, Okazaki N,Kurogi A,et al. Randomized controlled trial of daily teriparatide, weekly high-dose teriparatide, or bisphosphonate in patients with postmenopausal osteoporosis: The TERABIT study.Bone; 2022.

LISA

Table 2. Percent Change in Bone Mineral Density From Baseline to 9 and 15 Months in DATA-HD Study Participants Included in the Responder Analysis^a

	SD TPTD (20 µg) Plus Denosumab (n = 31)	HD TPTD (40 µg) Plus Denosumab (n = 29)	P Value
Change in areal bone mineral density by DXA from baseline to 9 months (%)			
Total hip	3.8 (2.9)	5.2 (3.3)	.076
Femoral neck	4.0 (3.5)	5.4 (3.4)	.138
Posteroanterior lumbar spine	8.6 (3.8)	14.1 (5.4)	<.0001
Change in areal bone mineral density by DXA from baseline to 15 months (%)			
Total hip	3.9 (2.9)	6.1 (3.4)	.009
Femoral neck	4.3 (3.7)	6.8 (4.1)	.017
Posteroanterior lumbar spine	9.5 (3.2)	17.5 (6.0)	<.0001

Values are presented as mean (SD).
Abbreviations: DXA, dual x-ray absorptiometry; HD, high dose; SD, standard dose; TPTD, teriparatide.