

Autor(id): Lilith Napp

Küsimus: Kas suure luumurruriskiga postmenopausaasetel naistel ja vanemaealistel meestel kasutada esmavaliku ravimina bisfosfonaati või muud parema ravitulemuse saamiseks?

10.11.2024

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	esmavalikuravimina bisfosfonaati	muud	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
Puusaluu murd - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised)												
34 ¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^{a,b,c}	suur ^d	väike	väike	puudub	Võrreldes platseeboga vähendasid <u>bisfosfonaadid</u> puusaluumurru 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 <u>denosumabi</u> kasutamist vähendas puusaluumurru riski (RR 0,61 (CI, 0,37-0,98); mõõdukas tõendus), kuid <u>teriparatiid</u> 24 kuud ja SERM 36 kuud mitte (madal tõendus). Naistel, kellel on vanuse ja luumurdude rohkuse tõttu väga suur luumurdude risk, vähendas <u>romosozumabi</u> ja seejärel <u>alendronaadi</u> järjestikune kasutamine puusaluu murdude riski 24 kuu jooksul tõhusamalt kui ainult alendronaat (RR 0,62 (CI, 0,42-0,91); mõõdukas tõendus).					KRIITILINE
Kliiniline lülisambamurd - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised)												
34 ¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^{a,b,c}	suur ^d	väike	väike	puudub	Leiti mõõdukas kuni kõrge tõendus, et 12–36 kuud <u>bisfosfonaate</u> ja 36 kuud <u>denosumabi</u> vähendasid 54–68% kliiniliste lülisambamurdude riski võrreldes platseeboga. <u>Teriparatiid</u> oli seotud riski vähenemisega 17 kuu pärast, kuid selle leiu tõendus oli madal. <u>Romosozumab</u> 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 <u>romosozumabi</u> ja seejärel <u>alendronaadi</u> järjestikune kasutamine 24 kuu jooksul (mõõdukas tõendus).					KRIITILINE
Kõik kliinilised luumurrud - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised)												
34 ¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^{a,b,c}	suur ^d	väike	väike	puudub	Ajavahemikus 12 ja vähem kui 36 kuud näitasid kõik ravid, välja arvatud denosumab, kliiniliste luumurdude riski vähenemist võrreldes platseeboga (madal kuni kõrge tõendus). <u>Bisfosfonaadid</u> (kõrge tõendus) ja <u>denosumab</u> (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 <u>romosozumab</u> , seejärel <u>alendronaat</u> , kliiniliste luumurdude vähendamisel efektiivsem kui alendronaat üks (RR 0,74 (CI, 0,63-0,89); mõõdukas tõendus) ja <u>teriparatiid</u> oli 24 kuu jooksul efektiivsem kui <u>risedronaat</u> (RR 0,64 (CI, 0,43-0,95); madal tõendus).					KRIITILINE
Radiograafiline lülisambamurd - ravimite efektiivsus (postmenopausaalsed naised)												
34 ¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^{a,b,c}	suur ^d	väike	väike	puudub	Leiti mõõdukas kuni kõrge tõendus, et <u>bisfosfonaadid</u> vähendasid 12–48 kuu jooksul radiograafilise lülisambamurdude riski (RR 0,44 (CI, 0,36-0,53). Abaloparatiid, <u>teriparatiid</u> , <u>denosumab</u> ja <u>romosozumab</u> vähendasid riski 12 ja enam kui 36 kuuks (mõõdukas kuni kõrge tõendus), nagu ka SERM-id ja <u>denosumab</u> 36 kuu jooksul (mõõdukas tõendus). Leiti ka mõõduka tõendus, et <u>teriparatiid</u> ja järjestikune <u>romosozumab</u> , siis <u>alendronaat</u> , vähendas 24 kuu mõõdudes radiograafiliselt lülisambamurdude riski <u>bisfosfonaatidest</u> tõhusamalt.					KRIITILINE

Kõik kliinilised luumurrud- ravimite efektiivsus (mehed)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	esmavalikuravimina bisfosfonaati	muud	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
34 ¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^{a,b,c}	suur ^d	väike	väike	puudub	Leiti madal kuni mõõdukas tõendus, et <u>bisfosfonaadid</u> 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 puusaluumurde ja bisfosfonaadid ei vähendanud oluliselt muid luumurdude tulemusi (ebapiisav kuni mõõdukas tõendus).				⊕⊕○○ Mada ^{a,b,c,d}	KRIITILINE

Luumurdude ennetamine: romosozumab vs platseebo

161 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^{e,f}	suur ^g	väike	väike	puudub	RR 0,64 (95% CI 0,47-0,89), madal tõendatuse aste				⊕⊕○○ Mada ^{a,f,g}	KRIITILINE
------------------	--------------------------	---------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	--	--	--	-------------------------------	------------

Luumurdude ennetamine: denosumab vs bisfosfonaadid

161 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^{e,f}	suur ^g	väike	väike	puudub	RR 1.28 (95% CI 0.91-1.81), madal tõendatuse aste				⊕⊕○○ Mada ^{a,f,g}	KRIITILINE
------------------	--------------------------	---------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	--	--	--	-------------------------------	------------

Luumurdude ennetamine; romosozumab vs bisfosfonaadid

161 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^{e,f}	suur ^g	väike	väike	puudub	RR 0.82 (95% CI 0.68-0.99), madal tõendatuse aste				⊕⊕○○ Mada ^{a,f,g}	KRIITILINE
------------------	--------------------------	---------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	--	--	--	-------------------------------	------------

Luumurdude ennetamine: bisfosfonaadid vs denosumab

161 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^{e,f}	suur ^g	väike	väike	puudub	OR 0.81 (95% CI 0.57-1.15), madal tõendatuse aste				⊕⊕○○ Mada ^{a,f,g}	KRIITILINE
------------------	--------------------------	---------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	--	--	--	-------------------------------	------------

Luumurdude ennetamine: bisfosfonaadid vs platseebo

161 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^{e,f}	suur ^g	väike	väike	puudub	RR 0.81 (95% CI 0.72-0.91), keskmine tõendatuse aste				⊕⊕○○ Mada ^{a,f,g}	KRIITILINE
------------------	--------------------------	---------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	--	--	--	-------------------------------	------------

Luumurdude ennetamine: bisfosfonaadid vs romosozumab

161 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^{e,f}	suur ^g	väike	väike	puudub	OR 1.26 (95% CI 0.99-1.60), madal tõendatuse aste				⊕⊕○○ Mada ^{a,f,g}	KRIITILINE
------------------	--------------------------	---------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	--	--	--	-------------------------------	------------

Luumurdude ennetamine: denosumab vs platseebo

161 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^{e,f}	suur ^g	väike	väike	puudub	RR 3.08 (95% CI 0.42-22.33), madal tõendatuse aste				⊕⊕○○ Mada ^{a,f,g}	KRIITILINE
------------------	--------------------------	---------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	--	--	--	-------------------------------	------------

Luumurdude ennetamine: denosumab vs romosozumab

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	esmavalikuravimina bisfosfonaati	muud	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
161 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^{e,f}	suur ^a	väike	väike	puudub	OR 1.56 (95% CI 1.02-2.39), keskmine tõendatuse aste				 Madal ^{a,f,g}	KRIITILINE

Luumurdude ennetamine: platseebo vs romosozumab

161 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^{e,f}	suur ^a	väike	väike	puudub	OR 1.60 (95% CI 1.24-2.05), madal tõendatuse aste				 Madal ^{a,f,g}	KRIITILINE
------------------	--------------------------	---------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---	------------

Romosozumab vs ibandronaat

1 ³	juhuslikustatud uuringud	suur ⁿ	väike	väike	väga suur ^{u,k,l}	puudub	Lülisamba nimmepiirkonna BMD protsentuaalne muutus 12 kuu ja 24 kuu vahel oli ibandronaadi rühmas 2,5%.P1NP ja TRACP-5b vähenesid oluliselt 12 kuu pealt 24 kuuni (-64,9% ja -26,8% ibandronaadi rühmas).				 Väga madal ^{h,i,j,k,l}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	----------------------------	--------	---	--	--	--	--	------------

Romosozumab vs denosaumab

1 ³	juhuslikustatud uuringud	suur ⁿ	väike	väike	väga suur ^{u,k,l}	puudub	Lülisamba nimmepiirkonna BMD protsentuaalne muutus 12 kuu ja 24 kuu vahel oli denosumabi rühmas 5,4%. P1NP ja TRACP-5b vähenesid oluliselt 12 kuu pealt 24 kuuni (-67,4% ja -36,3% denosumabi rühmas).				 Väga madal ^{h,i,j,k,l}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	----------------------------	--------	---	--	--	--	--	------------

Teriparatiid vs bisfosfonaadid

1 ⁴	juhuslikustatud uuringud	suur ^m	väike	väike	suur ^{m,o,p}	puudub	DXA näitas, et D-PTH, W-PTH ja BP suurendasid lülisamba nimmepiirkonna aBMD-d (+12,0%, +8,5% ja +6,8%) ja kogu puusa 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's rühmaga, ajukoore volumetrilise koe mineraaltiheduse vähenemine (Ct.vTMD) (-1,8%, -0,9%) võrreldes teiste rühmadega, suurenenud Ct.Th (+1,3%, +3,9%) ja suurenenud rikkekooormus (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%).				 Madal ^{m,n,o,p}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-----------------------	--------	--	--	--	--	---	------------

Teriparatiid (tavadoos ja kõrgendatud doos) vs denosumab

1 ⁵	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{q,r,s,t}	puudub	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) kogu puusas 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).				 Madal ^{q,r,s,t}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------------	--------	---	--	--	--	---	------------

CI: confidence interval

Selgitused

- a. Optimaalse ravi kestus ebaselge. Enamik uuringuid kestsid maksimaalselt 3 kuni 4 aastat ja kõigi muude raviviiside puhul peale bisfosfonaatide ei olnud uuringuid, mis oleks otseselt võrrelnud erinevaid ravikestusi.
- b. Enamik uuringuid hõlmas europiidsest või mongoliidsest rassist menopausijärgseid naisi. Vähesed uuringud analüüsisid teisi rasse ja etnilisi rühmi, väikese luumassiga inimesi ja mehi.
- c. Varasemate luumurdude tüübi ja sageduse, varasema osteoporoosiravimite kasutamise tüübi ja ulatuslike välistamiskriteeriumide kohta on mõnedes uuringutes esitatud ebajärjekindlad andmed.
- d. Mitu uuringut koos ehk kooskõla puudub ja st et heterogeensus suur.
- e. Ei tehtud vahet kõrvalnähtudena teatatud tulemuste või esmaste või sekundaarsete tulemuste vahel, mille tulemuseks olid uuringutes erinevad ja mittestandardised luumurdude määratlused.
- f. Metaanalüüse ja meta-regressioonanalüüse piiras märkimisväärne hulk puuduvaid andmeid tulemuste ja huvipakkuvate riskinäitajate kohta, mis nõudis ravirühmade kombineerimist, et andmepunktide arvu parimal viisil ära kasutada.
- g. On täheldatud heterogeensust lülisamba-, mittelülisamba-, puusalu- ja luumurdude ja kliiniliste luumurdude riski vähenemise osas ravikordade vahel.
- h. Antiresorptiivse ravi rühmas ei toimunud pimendamist.
- i. Uuritavate arv suhteliselt väike ja seetõttu ei saanud teha paikapanevaid järeldusi ravimite ohutuse kohta.
- j. Uuritavate arv igas grupis väike.
- k. Ei uuritud D-vitamiini kasutamise mõju ravimitele.
- l. Patsiendid ega uurijad ei olnud antiresorptiivse ravi suhtes pimendatud ning täielikult kontrollitud uuringu läbiviimiseks puudus platseeborühm.
- m. Pimendamist ei olnud, patsient teadis, mis ravimit saab (maksid ise ravi eest).
- n. Kõrge väljalangevus, kuna patsiendid keelduvad määratud ravist või kõrvaltoimetest. Kuigi D-PTH-l on vähe kõrvaltoimeid, ei soovinud paljud patsiendid endale igapäevaseid süstimisi teha ja loobusid enne alustamist. W-PTH-d ei süstita ise, kuid paljud patsiendid langesid selle kõrvaltoimete tõttu välja.
- o. Uuringus osalejad pidid oma ravimite eest ise maksma ning D-PTH ja W-PTH kulud olid ligikaudu 10 korda suuremad kui BP-de puhul.
- p. Väike osalejate arv võis takistada oluliste erinevuste tuvastamist erinevate ravirühmade vahel.
- q. Luumurdude kohta vähe andmeid.
- r. Kuigi kõrvaltoimetest tingitud hüperkaltsëemia või osalejate võõrutusnäitajad ei erinenud, ei ole kahe ravirežiimi ametlik ohutusvõrdlus uuringu piiratud mahu tõttu võimalik.
- s. Puudusid andmed uuritavate varasema ravimikasutuse kohta.
- t. Väike valim.

Viited

- 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.
- 5.Ramchand SK, David NL,Leder BZ,et al. Bone Mineral Density Response With Denosumab in Combination With Standard or High-Dose Teriparatide: The DATA-HD RCT.J Clin Endocrinol Metab; 2020.