

8. Kas kasutada suukaudset või intravenooset bisfosfonaati parema ravitulemuse saamiseks?

SIHTRÜHM:	bisfosfonaati parema ravitulemuse saamiseks
SEKKUMINE:	suukaudset
VÕRDLUS:	intravenooset
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Ravi efektiivsus (BMD muutused lülisambas): i.v zoledroonhape vs p.o alendroonhape; Ravi efektiivsus (BMD muutused reieluu proksimaalses osas): i.v zoledroonhape vs p.o alendroonhape; Ravi ohutus (Kõrvaltoimete (KT) esinemine 3 päeva jooksul pärast ravimi manustamist): i.v zoledroonhape vs p.o alendroonhape; Ravi ohutus (Kõrvaltoimete (KT) esinemine hiljem (alates 4.päevast pärast ravimi manustamist)): i.v zoledroonhape vs p.o alendroonhape; Ravijärgimus ja ravil püsimine: intravenoossed vs suukaudsed ravimid;

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ 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 Injectable agents such as abaloparatide, denosumab, romosozumab, teriparatide, or zoledronate can be considered as initial therapy for those who are at very high fracture risk (for example, older women who have had multiple vertebral fractures or hip fractures, or who have very low T-scores), those who have GI problems and might not tolerate or absorb oral medication, and for patients who have trouble remembering to take oral medications or coordinating an oral bisphosphonate with other oral medications or daily routine. Management of Postmenopausal Osteoporosis (ACOG) 2022 Intravenous bisphosphonates should be offered to patients with contraindications for oral bisphosphonates, which include esophageal disorders (eg, achalasia, esophageal stricture, esophageal varices, Barrett's esophagus), hypocalcemia, an inability to follow the dosing requirements, and conditions associated with gastrointestinal malabsorption (eg, gastric bypass).	

	Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. NOGG 2021 • Pakkuge suukaudseid bisfosfonaate (alendronaat või risedronaat) või intravenooset zoledroonhapet kui kõige kulutõhusamaid sekkumisi. Alternetiivsed võimalused on denosumab, ibanronaat, hormoonasendusravi, raloksifeen ja strontsiumrelaati (Tugev soovitus) • Pakkuge intravenooset zoledroonhapet esimese valikuna reieluu proksimaalse osa murru järgselt (Tugev soovitus). Suukaudsetest ravivormidest on Eestis kättesaadavad alendroonhape, ibandroonhape, risedroonhape ning süstitavatest zoledroonhape. Kõigi toimeainete puhul näidatud efektiivsust osteoporoosi ravis vaatamata erinevatele manustamisviisidele. Suukaudsete ravimitega kaasnevad mitmesugused probleemid nagu raviskeemist kinnipidamine, varieeruv ravimite imendumine ning kõrvaltoimed, mis omakorda võivad põhjustavad madalat ravijärgimust. On näidatud, et ligikaudu 50% suukaudsel bisfosfonaatravi olevatest patsientidest ei pea raviskeemist kinni või lõpetavad ravi enneaegselt (Lo 2006). Ka Eesti osteoporoosiga patsientide hulgas tehtud uuring näitas madalat järvijärgimust. Leiti, et ainult ühe retseptiga ostis osteoporoosiravimi apteegist välja 18,8% patsientidest ning vähemalt ühe aasta vältel ostis 80% või rohkem raviannustest välja 36,2% patsientidest ja ainult 19,8% jätkas ravi vähemalt kolm aastat (Laius 2017). Intravenooselt manustatavatel bisfosfonaate kasutatavatel patsientidel on võrreldes suukaudsete ravimite tarvitajatega parem ravijärgimus (Bastounis 2022).	
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
o Tühine o Väike o Mõõdukas o Suur • Varieerub	2023. aastal Wangi jt poolt avaldatud meta-analüüsis võrreldi suukaudse alendroonhappe ja intravenoosse zoledroonhappe efektiivsust ja ohutust. Leiti, et efektiivsuses (hinnati BMD muutust lülisambas ja puusa proksimaalses osas nii 1 kui 2 aastat pärast ravi algust) polnud ravimite vahel statistiliselt olulist vahet. Ohutuse osas (hinnati kõrvaltoimete (KT) esinemist esimesel kolmel ravipäeval ja	Efektiivsuse mõttes ei ole vahet, intravenoosel ravimil on parem ravijärgimus.

○ Ei oska öelda	hiljem) selgus, et esimesel kolmel päeval pärast ravimi manustamist esines rohkem kõrvaltoimed (kõik KT kokku, samuti luu- ja lihaskonna KT ning gripilaadsed sümptomid) zoledroonhappe grupis. Pikaajalisel kasutamisel oli ent zoledroonhappe grupis oluliselt vähem seedetrakti KT, muudes KT-tes erinevused puudusid (Wang, 2023). Retrospektiivses kohortuuringus, mis hõlmas üle 43000 üle 50-aastase osteoporoosiravi alustanud naise, leiti, et nii 12 kuu kui 24 kuu möödudes olid ravijärgimus ja ravil püsimine paremad süstitavaid ravimeid (ibandroonhappe, zoledroonhappe, teriparatiid, denosumab) saanud patsientidel võrreldes suukaudsel ravil (alendroonhappe, risedroonhappe, ibandroonhappe, raloksifeen) olnutega. Kaheaaastase ravi järgselt olid ravijärgimus ja ravil püsimine küll madalamad kui aasta möödudes, kuid siiski oli vahe intravenoosse ravi kasuks märgatav (suukaudne 22,4% ja 21,5% ning intravenoosne 37,2% ja 41.1%) (Durdin 2017).	
------------------------	--	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Suur ○ Mõõdukas ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Kõrvaltoimete teema teiste küsimuste all kajastatud.	Suukaudsetel ravimitel on ravisoostumus pigem halb (alla 50%). Koostatakse lisa osteoporoosi ravimite kohta.

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	------------------------

● Väga madal ○ madal ○ Mõõdukas ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Otsest tõendusmaterjali on vähe ja selle kvaliteet pigem kehv.	
---	--	--

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	Väikesemahulistes patsientide eelistusi hinnanud uuringutes on leitud, et patsiendid eelistavad kord aastas manustatavat infusiooni igapäevasele suukaudsele alendroonhappele (McClung 2007, Saag 2007). Juhuslikustatud kontrolluuringus (n=225) võrreldi ühekordset intravenoosset zoledroonhappe infusiooni igapäevase suukaudse alendroonhappe manustamisega postmenopausaalsetel naistel, kes olid suukaudset ravimit juba aasta kasutanud. Patsiendid said kas platseebo infusiooni, millele järgnes igapäevane alendroonhappe või zoledroonhappe infusiooni, millele järgnes igapäevane platseebotablett 52 nädalat. Zoledroonhappe infusiooni eelistas 78,7% (9% polnud eelistusi) patsientidest (McClung 2007). Sarnased tulemused saadi teises uuringus, kus 128 patsienti randomiseeriti saama kas ühekordset zoledroonhappe infusiooni või igapäevast alendroonhappe tabletti 24 nädalaks. 66,4% patsientidest eelistas aastast infusiooni (13,9% polnud eelistusi). Eelistuse põhjustena toodi välja suurem mugavus ning patsientide suurem motiveeritus pikemaajaliselt raviga jätkamiseks (Saag 2007).	Patsientide eelistused varieeruvad. Kes on head ravijärgijad, siis ei ole ravimite võtmine probleem. Neil, kellel ei ole hea ravijärgimus, võivad eelistada intravenoosset. I.v. puhul võivad patsiendile hirmu tekitada kõrvaltoimed, mõni kardab süsti, mõne jaoks võib tableti võtmine olla lihtsam. i.v on eelistatud, kui inimesel on korraga mitu ravimit.

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõenäosus viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekasulikkusele?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
-----------	---------------------------	--------------------------

☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☒ Varieerub ☐ Ei oska öelda		Ei ole häid efektiivsuse uuringuid, olemasolevates uuringutes ei selgunud oluline erinevus. Ravisootumuse osas on i.v eelistatud.
--	--	---

Vajaminevad ressursid

How large are the resource requirements (costs)?"

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ suur kulu ☒ Mõõdukas kulu ☐ mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ Mõõdukas sääst ☐ suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		224,13 maksab praegu i.v. zol kood Päevaravi on 85 eurot Soodustust ei ole, TK maksab ravisutusele osutatud teenuse eest.

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ Mõõdukas ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad		

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 - o pigem soosib sekkumist - o soosib sekkumist - o Varieerub • kaasatud uuringud puuduvad		

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
- o vähendab võrdsust - o tõenäoliselt vähendab võrdsust • tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust - o tõenäoliselt suurendab võrdsust - o suurendab võrdsust - o Varieerub - o Ei oska öelda		Regionaalsed erinevused on olemas. I.v manustamisega tuleb kaks visiiti, aga tabletravil olija peab samuti korra aastas arst juures käima. Analüüside andmine võiks käia perearsti juures. Tugevat soovitus anda ei saa i.v kohta, i.v ei sobi, siis on alternatiive veel.

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
- o Ei - o Pigem ei • Pigem jah - o jah - o Varieerub - o Ei oska öelda		

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ○ jah ● Varieerub ○ Ei oska öelda		Infusioon kestab umbes 1 tund. Valmisolek zolendronaati intravenoosselt manustada päevaravis varieerub. Teostatav suuremates keskustes, mujal vajab lisakorraldust. Tervisekeskustes võiks olla tehtav, aga vajab läbimõtlemit ja koolitust. See oleks patsiendisõbralik. Vajab eraldi ruumi, kus inimene saaks 60 minutit olla. Koduõed saaksid inimeste kodudes teha. Ravimite hankimine? Inimene saab ise apteegist osta, aga ravimi hoiustamise tingimused ei pruugi olla korrektsed. Tarnehäireid ei ole haiglatel.

SOOVITUSED

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

Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste

